

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. Hertl
des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

**Allergische Reaktionen im Rahmen von
Anästhesieverfahren:
Untersuchungen zur Relevanz der
Hauttestungen mit Muskelrelaxantien und der
Bestimmung der Mastzelltryptase im Serum**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Hannah-Christina Keune
aus Bad Berleburg
Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

am: 22.03.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin: cc by-nc-sa

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Wolfgang Pfützner

Koreferent: Prof. Dr. Thorsten Steinfeldt

Widmung:

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, insbesondere meinem Ehemann sowie meiner Mutter, die mich währenddessen immer unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Summary.....	VI
Zusammenfassung.....	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Klassifikation allergischer Reaktionen.....	1
1.1.1. Typ-I-Reaktion (Soforttyp oder IgE vermittelte Reaktion)	1
1.1.2. Typ-II-Reaktion (zytotoxische Reaktion)	2
1.1.3. Typ-III-Reaktion (Immunkomplex-Reaktion).....	2
1.1.4. Typ-IV-Reaktion (Spättyp-Reaktion).....	3
1.2. Perioperative allergische Reaktionen- Epidermiologie.....	3
1.3. Diagnostik intraoperativer allergischer Reaktionen	3
1.3.1. Mastzelltryptase.....	4
1.3.2. Gesamt-IgE und spezifisches IgE	4
1.3.3. Histamin	5
1.3.4. Prick- und Intrakutantests.....	5
1.3.5. Basophiler Aktivierungstest (BAT).....	6
1.4. Arzneimittelallergien auf Muskelrelaxantien.....	7
1.4.1. Untersuchte Muskelrelaxantien.....	7
1.4.2. Problematik falsch-positiver Hauttestreagibilitäten	11
2. Zielsetzung der Arbeit	13
3. Material	14
3.1. Patientenmaterial	14
3.2. Allergene	14
3.3. Puffer und Kulturmedien	14
3.4. Antikörper für Durchflusszytometrische Analyse	15
3.5. Verbrauchsmaterialien.....	15
3.6. Geräte	15
3.7. Software.....	15
4. Methoden.....	16
4.1. Patientenkollektiv	16
4.1.1. Einschlusskriterien	16
4.1.2. Ausschlusskriterien.....	16
4.2. Datenerhebung	17

4.2.1.	Präoperatives Vorgehen.....	17
4.2.2.	Operatives Vorgehen.....	17
4.2.3.	Postoperatives Vorgehen.....	17
4.3.	Testverfahren	17
4.3.1.	Labordiagnostik.....	17
4.3.2.	Pricktest.....	17
4.3.3.	Intrakutantest	18
4.3.4.	Basophilen-Aktivierungstest.....	18
4.4.	Statistik	20
4.4.1.	Korrelation nach Pearson	21
4.4.2.	Chi-Quadrat-Test	21
4.4.3.	Mann-Whitney-U-Test.....	21
5.	Ergebnisse	23
5.1.	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	23
5.1.1.	Vorherige operative Eingriffe in Allgemeinanästhesie.....	23
5.1.2.	Anästhesiedauer.....	24
5.1.3.	Verabreichung von Muskelrelaxantien intraoperativ.....	24
5.1.4.	Allergie und Atopie	24
5.1.5.	Narkosereaktionen in Form von Hypotension.....	25
5.2.	Gesamt-IgE.....	26
5.3.	Mastzelltryptase.....	27
5.4.	Positive Pricktests der Muskelrelaxantien	32
5.5.	Positive Intrakutantests der Muskelrelaxantien.....	32
5.6.	Korrelation nach Pearson zwischen Gesamt-IgE-Konzentration und Reaktivität im Intrakutantest	42
5.7.	Korrelation nach Pearson zwischen der Reaktivität im Intrakutantest von Succinylcholin und Cis-Atracurium	45
5.8.	Korrelation des Geschlechtes mit der Reaktivität der Muskelrelaxantien im Intrakutantest	45
5.9.	Basophilen-Aktivierungstest (BAT).....	46
6.	Diskussion.....	51
6.1.	Patientenkollektiv.....	51
6.2.	Allergiker	51
6.3.	Hypotension.....	52
6.4.	Ig E	53
6.5.	Hauttestungen.....	53
6.6.	Mastzelltryptase.....	56

6.7.	Basophilen-Aktivierungstest.....	59
7.	Ausblick.....	61
8.	Literaturverzeichnis	63
9.	Danksagung	69
10.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	70

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
Anti-FcεRI:	Gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor FcεRI gerichteter Antikörper
BAT:	Basophilenaktivierungstest
CCR3:	Cystein-Cystein-Chemokinrezeptor Typ 3
CD63:	Oberflächenprotein aus der Gruppe der Tetraspanine
D. farinae:	Dermatophagoides farinae
D. pteronyssinus:	Dermatophagoides pteronyssinus
deion.:	deionisiertes
EAACI:	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ED95-Dosis:	ist die Dosis eines Muskelrelaxans, welche eine 95%ige neuromuskuläre Blockade auslöst. Sie gibt somit die Potenz an.
EDTA:	Ethylendiamintetraacetat
FITC:	Fluoreszeinisothiocyanat
fMLP:	Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin
FSC:	Forward Scatter
GmbH:	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IgG:	Immunglobulin-G
IL-3:	Interleukin-3
K-EDTA:	Kalium-Ethylendiamintetraacetat
Min:	Minuten
NaCl:	Natriumchlorid
NMBA:	Neuromuscular blocking agent
NSAR:	Nichtsteroidales Antirheumatikum
o.g.:	oben genannt
PE:	Polyethylen
SAD:	Systolischer arterieller Druck
SSC:	Side Scatter
Tab.:	Tabelle

Tabellenverzeichnis

- Tab.1: Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer
- Tab.2: Getestete Muskelrelaxantien mit Konzentrationsangabe für die Hauttestungen von der EAACI empfohlen
- Tab.3: Die Konzentrationen der Muskelrelaxantien im Pricktest, sowie die Verdünnungsstufen im Intrakutantest
- Tab.4: Allergien und Erkrankungen der Probanden und ihre Häufigkeitsverteilung
- Tab.5: Korrelation des Gesamt-IgE mit dem Alter der Probanden (Korrelationskoeffizient nach Pearson)
- Tab.6: Mann-Whitney-U-Test bezüglich Tryptase und Geschlecht
- Tab.7: Korrelation nach Pearson von Tryptase basal und dem Alter
- Tab.8: Korrelation nach Pearson der Tryptase basal mit dem Gesamt-IgE
- Tab.9: Korrelation nach Pearson zwischen Atopikern und Gesamt-IgE
- Tab.10: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots der verschiedenen Muskelrelaxantien
- Tab.11: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq 8mm Quaddelgröße der verschiedenen Muskelrelaxantien und nach Verdünnungsstufen aufgeteilt
- Tab.12: Mann-Whitney-U-Test für die einzelnen Verdünnungsstufen des Intrakutantests mit Rocuronium für alle positiven Testungen
- Tab.13: Mann-Whitney-U-Test für die einzelnen Verdünnungsstufen des Intrakutantests für Rocuronium mit Quaddelgröße \geq 8 mm
- Tab.14: Korrelation nach Pearson zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Rocuronium mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot
- Tab.15: Korrelation nach Pearson zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Succinylcholin mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot
- Tab.16: Korrelation nach Pearson zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Cis-Atracurium mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot

- Tab.17: Korrelation nach Pearson zwischen Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Mivacurium mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot
- Tab.18: Korrelation nach Pearson zwischen der Reaktivität im Intrakutantest von Succinylcholin und Cis-Atracurium
- Tab.19: Maximale Hauttestkonzentrationen von Muskelrelaxantien (Pfützner und Brockow 2018)

Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: Pricktest Allergiezentrum Marburg 05.05.2020
- Abb.2: Intrakutantest Allergiezentrum Marburg 05.05.2020
- Abb.3: Strukturformel Rocuronium
- Abb.4: Strukturformel Succinylcholin
- Abb.5: Strukturformel Cisatracurium
- Abb.6: Strukturformel Mivacurium
- Abb.7: Altersverteilung der Probanden (n=42) nach Häufigkeit des Alters in Jahren
- Abb.8: Prozentuale Verteilung der Patienten (n=20) mit atopischer Diathese und atopischen Erkrankungen
- Abb.9: Prozentualer Anteil der Probanden (n=42) mit einer Hypotension (RR <90 mmHg) intraoperativ, sowie keiner Hypotension (RR ≥90mmHg) intraoperativ
- Abb.10: Vergleich der Konzentration der basalen Mastzelltryptase mit der 30 und 120 Minuten nach Narkoseeinleitung gemessenen Tryptase
- Abb.11: Mastzelltryptase der verschiedenen Abnahmezeitpunkte s. Abb.11 aufgeteilt nach Geschlecht
- Abb.12: Tryptase basal [µg/l] in Korrelation zum Gesamt-IgE [kU/l]
- Abb.13: Atopiker/Nicht-Atopiker in Korrelation zum Gesamt-IgE [kU/l]
- Abb.14: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit ≥ doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Rocuronium in mm nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2}) (positiv n=24)
- Abb.15: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥8 mm von Rocuronium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv n=14)
- Abb.16: Verteilung der positiven Intrakutantests mit ≥ doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Succinylcholin nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2}) (positiv n=7)
- Abb.17: Abb.17:Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥8 mm von Succinylcholin nach Verdünnungsstufen aufgeteilt

(blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv n=3)

- Abb.18: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Cis-Atracurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv n=25)
- Abb.19: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm von Cis-Atracurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv n=16)
- Abb.20: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Mivacurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv n=33)
- Abb.21: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm von Mivacurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv n=21)
- Abb.22: Die unterschiedlichen Muskelrelaxantien nach zwei verschiedenen Verdünnungsstufen von 10^{-3} und 10^{-2} aufgeteilt und die Anzahl der Patienten, die jeweils im Intrakutantest, (mit einem doppeltem Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot) positiv reagiert haben (n=34). Die Konzentrationen werden in der Tabelle in Material und Methoden aufgeführt
- Abb.23: Anzahl der Patienten, die auf die verschiedenen Muskelrelaxantien insgesamt positiv reagiert haben mit einem doppeltem Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot (n=34)
- Abb.24: BAT mit einer unstimulierten Basisprobe aus Vollblut eines Patienten A:1=Lymphozyten, 2=Monozyten, 3=Tote Zellen, 4=Granulozyten
- Abb.25: Durchflusszytometrische Analyse der Aktivierung von Basophilen nach Stimulation mit dem Allergen
- Abb.26: BAT mit der IgE-Rezeptor-abhängigen Stimulationskontrolle anti-Fc ϵ RI
- Abb.27: BAT mit der unspezifischen Stimulationskontrolle fMLP
- Abb.28: BAT's mit Muskelrelaxantien: Mivacurium(A), Cis-Atracurium(B), Rocuronium(C)

Summary

Anaphylaxis is a major challenge for allergological diagnostics.

The question to be answered is what role skin tests and in-vitro diagnostics play for a meaningful diagnosis concerning muscle relaxants as elicitors of allergic reactions, which are considered the most common cause of perioperative drug-induced anaphylaxis and whether mast cell tryptase is a specific anaphylaxis marker.

The study group consisted of 42 patients who underwent elective surgery under general anaesthesia at the Department of Dermatology and Allergology at the University Hospital in Marburg. Their ages varied between 24-73 years. Initially, a detailed allergy history was taken one day prior to the operation. On the following day, two tryptase values were determined during the surgical procedure, one 30 minutes and one 120 minutes after induction of anaesthesia.

On the following day, basal tryptase level was determined, in addition both the total IgE concentration as well as different values of specific IgE antibodies were measured: Furthermore skin prick and intradermal tests of different concentrations of the four muscle relaxants rocuronium, cis-atracurium, succinylcholine and mivacurium as well as prick tests with the atopy determining allergens grass, birch, cat and house dust mite were performed. In selected patients with positive skin tests for muscle relaxants, basophil activation tests (BATs) were conducted with rocuronium, atracurium, succinylcholin and mivacurium.

The gender ratio was balanced in the subject collective. 47.6% of the patients received one of the above-mentioned muscle relaxants intraoperatively. 40.5% could be classified as atopic via sensitisation to the above-mentioned atopy allergens, and 25.6% of the subjects showed elevated total IgE values >100U/ml.

All patients tolerated the anesthesia very well with no evidence of anaphylaxis (angioedema, flush, urticaria or drop in oxygen saturation). The duration of the operation was between 75-300 minutes. 21% of subjects showed hypotension <90mmHg, but this was not due to anaphylaxis.

At skin testing, all prick tests with muscle relaxants were negative. In the intradermal tests, positive reactions measured by a wheal size > 2x the injected depot were observed in 70.6% for rocuronium, 20.6.% for succinylcholine, 73.5% for cis-atracurium and 97.1% for mivacurium. Considering a wheal size of ≥ 8 mm as positive, 41.2% reacted to rocuronium, 8.8% to succinylcholine, 47.1% to cis-atracurium and 61.8% to mivacurium. The specific IgE for rocuronium and succinylcholine did not

show elevated values in any of the subjects. The six BAT tests performed with different muscle relaxants were also all negative.

Serum mast cell tryptase levels varied between 1.0 and 16.7 µg/l; the median of basal tryptase concentrations was 2.81 µg/l, the median measured 30 min after induction of anesthesia was 2.98 µg/l and 3.09 µg/l determined after 120 minutes. With the currently recommended formula assessing if the tryptase level is increased as a potential sign of anaphylaxis ($1.2 \times \text{basal value} + 2 \text{ µg/l}$), no significantly increased delta values could be found between the basal and perioperative tryptase measurements. Furthermore, no correlations were observed between absolute tryptase levels and intraoperative measurements of blood pressure, duration of anaesthesia or the applied different muscle relaxants. With regard to basal tryptase, the Mann Whitney U-test showed no significant difference between men and women. With a p-value of 0.067, there was a trend in the association of age and the level of basal tryptase.

The major finding of the study was that skin tests with muscle relaxants are unreliable with regard to the unequivocal detection of IgE-mediated sensitisations, which would confirm an allergy against the muscle relaxants. The BAT alone has too little significance to decide on the presence of a drug allergy, therefore it should only be used as a complementary diagnostic to the other tests. In addition, this study showed that tryptase levels do not change significantly during a surgical procedure under general anaesthesia. Thus, an increase in tryptase delta during a surgical procedure under general anaesthesia would be of great significance with regard to a possible perioperative anaphylaxis. No association was demonstrated between atopic patients in the patient population and positive skin tests for the four muscle relaxants or tryptase levels.

Zusammenfassung

Die Anaphylaxie ist eine große Herausforderung für die allergologische Diagnostik. Es soll die Fragestellung beantwortet werden, welche Rolle Hauttestungen und die In-vitro-Diagnostik für eine aussagekräftige Diagnostik bei Muskelrelaxantien, dem vermutlich häufigsten Auslöser für Anaphylaxien, spielen und ob die Mastzelltryptase einen spezifischen Anaphylaxiemarker darstellt.

Die Studiengruppe bestand aus einem Probandenkollektiv von 42 Patienten, welche einen Elektiveingriff in Vollnarkose in der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg erhielten. Ihr Alter variierte zwischen 24-73 Jahren.

Zunächst erfolgte einen Tag präoperativ eine ausführliche Allergieanamnese. Am Folgetag wurden während des chirurgischen Eingriffs zwei Tryptasewerte bestimmt, einer 30 Minuten und einer 120 Minuten nach Narkoseeinleitung.

Am Folgetag wurde der basale Tryptasespiegel bestimmt, zusätzlich wurden sowohl die Gesamt-IgE-Konzentration als auch verschiedene Werte spezifischer IgE-Antikörper gemessen: Des Weiteren wurden Prick- und Intrakutantests verschiedener Konzentrationen der vier Muskelrelaxantien Rocuronium, Cis-Atracurium, Succinylcholin und Mivacurium, sowie Pricktests mit den atopiebestimmenden Allergenen Gräser, Birke, Katze und Hausstaubmilbe durchgeführt. Bei ausgewählten Patienten mit positiven Hauttestungen auf Muskelrelaxantien wurden Basophileaktivierungstests (BATs) mit Rocuronium, Atracurium, Succinylcholin und Mivacurium durchgeführt.

Das Geschlechterverhältnis war im Probandenkollektiv ausgeglichen. 47,6% der Patienten erhielten intraoperativ eines der oben genannten Muskelrelaxantien.

40,5% konnten über die Sensibilisierung auf die oben genannten Atopieallergene als Atopiker klassifiziert werden und 25,6% der Probanden wiesen erhöhte Gesamt-IgE-Werte >100U/ml auf.

Alle Patienten tolerierten die Narkose sehr gut ohne Anzeichen einer Anaphylaxie (Angioödem, Flush, Urtikaria oder Abfall der Sauerstoffsättigung).

Die Operations-Dauer betrug zwischen 75-300 Minuten. 21% der Probanden zeigte eine Hypotonie < 90mmHg, die jedoch nicht auf eine Anaphylaxie zurückzuführen war. Bei den Hauttestungen waren alle Pricktests mit Muskelrelaxantien negativ.

Bei den Intrakutantestungen wurden positive Reaktionen gemessen ab einer Quaddelgröße >2x des injizierten Depots, bei 70,6% für Rocuronium, 20,6% für Succinylcholin, 73,5% für Cis-Atracurium und 97,1% für Mivacurium. Betrachtet man

eine Quaddelgröße von ≥ 8 mm als positiv, so reagierten 41,2% auf Rocuronium, 8,8% auf Succinylcholin, 47,1% auf Cis-Atracurium und 61,8% auf Mivacurium positiv. Das spezifische IgE für Rocuronium und Succinylcholin zeigte bei keinem der Probanden erhöhte Werte. Auch die sechs mit verschiedenen Muskelrelaxantien durchgeführten BAT-Testungen zeigten alle ein negatives Ergebnis.

Die Mastzelltryptase schwankte zwischen 1,0 und 16,7 $\mu\text{g/l}$, der basale Median betrug 2,81 $\mu\text{g/l}$, der Median 30 Minuten nach Narkoseeinleitung betrug 2,98 $\mu\text{g/l}$, sowie nach 120 Minuten 3,09 $\mu\text{g/l}$. Mit der aktuell empfohlenen Formel zur Beurteilung, ob der Tryptasespiegel als mögliches Zeichen einer Anaphylaxie erhöht ist ($1.2 \times \text{basal value} + 2 \mu\text{g/l}$), konnten keine signifikant erhöhten Deltawerte zwischen den basalen und perioperativen Tryptasemessungen gefunden werden. Weiterhin wurden keine Korrelationen zwischen absoluten Tryptasespiegeln und intraoperativen Messungen des Blutdrucks, der Narkosedauer oder der applizierten unterschiedlichen Muskelrelaxantien beobachtet. Hinsichtlich der basalen Tryptase zeigte der Mann Whitney-U-Test keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Bei einem p-Wert von 0,067 zeigte sich eine Tendenz zwischen der Höhe des Alters und der Höhe der basalen Tryptase.

Das wesentliche Ergebnis der Studie war, dass Hauttests mit Muskelrelaxantien unzuverlässig im Hinblick auf den eindeutigen Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie sind, da sie sehr häufig auch ohne IgE-Sensibilisierung unspezifisch positiv ausfallen. Der BAT allein hat zu wenig Aussagekraft, um über das Vorliegen einer Arzneimittelallergie zu entscheiden. Daher sollte er nur als ergänzende Diagnostik zu den anderen Tests eingesetzt werden. Außerdem zeigte diese Studie, dass sich die Tryptasespiegel während eines chirurgischen Eingriffs in Vollnarkose im Allgemeinen nicht signifikant verändern. Somit wäre eine Erhöhung des Tryptase-Deltas während eines chirurgischen Eingriffs in Vollnarkose von großer Bedeutung im Hinblick auf eine mögliche perioperative Anaphylaxie. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Atopikern im Patientenkollektiv, sowie positiven Hauttestungen für die vier Muskelrelaxantien oder den Tryptasewerten nachgewiesen.

1. Einleitung

1.1. Klassifikation allergischer Reaktionen

Der Begriff der Allergie wurde 1906 von Clemens von Pirquet eingeführt und bezeichnet die spezifische Reaktion des adaptiven Immunsystems gegen harmlose Fremd-Antigene. Dies wird als Allergie bezeichnet, da es sich nicht gegen ein Pathogen, sondern ein harmloses Antigen richtet. (Rink et al. 2015) Mittlerweile wird die Allergie noch präziser definiert und stellt eine Krankheit dar, welche durch eine Immunreaktion gegenüber einem ansonsten harmlosen Antigen ausgelöst wird. (Murphy et al. 2009)

Von Coombs und Gell wurden 1963 Allergien in verschiedene Typen klassifiziert. Es werden vier verschiedene Klassen unterteilt, die alle eine Sensibilisierungsphase voraussetzen, quasi ein immunologisches Gedächtnis nach Erstkontakt mit einem Allergen. (Sokollik 2013)

1.1.1. Typ-I-Reaktion (Soforttyp oder IgE vermittelte Reaktion)

Die Typ-I-Reaktion vom Soforttyp macht mit 90% den häufigsten Allergietyp aus, weshalb sie umgangssprachlich auch häufig als „Allergie“ bezeichnet wird. (Rink et al. 2015) Bei dieser Reaktion lagert sich IgE als Antikörper an Mastzellen und Granulozyten an. Die Quervernetzung von 2 IgE-Antikörpern durch ein Allergen führt zur Freisetzung von Histamin und Serotonin und löst die allergische Sofortreaktion aus. (Sokollik 2013) Neben diesen werden noch Proteasen wie Tryptase, verschiedene Leukotriene, Neuropeptide und Zytokine freigesetzt. Daraus entwickeln sich Symptome in Form von allergischer Rhinokonjunktivitis, Angioödem, allergischem Asthma bronchiale, Urtikaria, gastrointestinalen Beschwerden oder eine Herz-Kreislauf-Depression. (Biedermann 2018) Der anaphylaktische Schock stellt die Maximalform dar. Der Begriff „Anaphylaxie“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „fehlender Schutz“. (Rink et al. 2015)

Der anaphylaktische Schock kann nach Ring und Messmer in 4 Schweregrade unterteilt werden. (Siehe Tabelle)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)
Abdomen	-	Nausea, Krämpfe	Erbrechen, Defäkation	Erbrechen, Defäkation
Respirationstrakt	-	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe, Arrhythmie	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Atemstillstand
Herz-Kreislauf	-	Tachykardie (Anstieg \geq 20/min), Hypotonie (Abfall \geq 20mmHg syst.)	Schock	Kreislaufstillstand

Tab. 1: Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer (Ring et al. 2014)

Auslösende Allergene können sein:

- Medikamente wie z. B. Muskelrelaxantien, NSAR, Betalaktam-Antibiotika
- Pollen, Hausstaubmilben, Tierepithelien
- Bienen- und Wespengift
- Nahrungsmittel

1.1.2. Typ-II-Reaktion (zytotoxische Reaktion)

Diese ist eine IgG vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion, bei der sich Antigene auf der Zelloberfläche befinden. (Rink et al. 2015) Diese Antigene induzieren den Aktivierungsweg der Komplementkaskade, der zur Zytolyse führt. (Biedermann 2018) Beispielsweise kommt es zu einem allergisch bedingten Mangel an roten und weißen Blutkörperchen (wie Anämie, Leukopenie, Agranulozytose) oder an Blutplättchen (Thrombopenie). Die Reaktion erfolgt zumeist nach 6-12 Stunden.

Auslösende Faktoren können bspw. Medikamente sein, die an Zelloberflächen binden wie Penicilline, Pyrazol, Vancomycin und Blutderivate. (Sokollik 2013)

1.1.3. Typ-III-Reaktion (Immunkomplex-Reaktion)

Die Immunkomplex-Reaktion basiert, ähnlich wie die Typ-II-Reaktion, auf IgG-Antikörpern. Beim Typ-III liegen die Antigene jedoch in löslicher Form als Antigen-

Antikörper-Komplex vor. (Rink et al. 2015) Es folgt eine Aktivierung des Komplementsystem, wodurch örtliche Gewebeschäden entstehen. Die Reaktion kann nach mehreren Stunden bis Tagen entstehen.

Auslösende Faktoren können sein:

- Biologika (Cetuximab, Rituximab)
 - β -lactam-Antibiotika (Amoxicillin)
 - Diuretika
 - Insektengifte
- (Scherer Hofmeier und Bircher 2015)

1.1.4. Typ-IV-Reaktion (Spättyp-Reaktion)

Die Spättyp-Reaktion entspricht einer zellulären Immunreaktion durch T-Lymphozyten. Grundlage dieser ist die Sensibilisierung von Gedächtnis-T-Zellen. (Biedermann 2018) Diese geben Zytokine ab, die u. a. Makrophagen, Mastzellen und neutrophile Granulozyten anziehen. Es kommt zu einer Entzündung, die durch die Expansion antigenspezifischer T-Lymphozyten verstärkt wird, und sich an der Haut als Ekzem (nach äußerlichem Allergenkontakt) oder Exanthem äußert. (Biedermann 2018)

Auslösende Faktoren können sein:

- Kontaktallergene (Nickel, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.)
- Medikamente (lokal: Ekzem; systemisch: Exanthem)

1.2. Perioperative allergische Reaktionen- Epidermiologie

Die Anzahl der Anaphylaxien während Narkoseverfahren variiert je nach Untersuchung und von Land zu Land von 1:3000 bis 1:20.000 operativen Narkose-Eingriffen. Jedoch wird die Anzahl vermutlich unterschätzt, da anaphylaktische Reaktionen oftmals fehl gedeutet oder übersehen werden. (Malinovsky et al. 2008) „Anaphylaxien werden häufig durch die Wirkung der Anästhesie maskiert.“ Zitat von (Garvey et al. 2019)

1.3. Diagnostik intraoperativer allergischer Reaktionen

Die Diagnostik sollte in enger Zusammenarbeit zwischen Anästhesie und Allergologie stattfinden, um sowohl den Narkoseablauf korrekt einordnen zu können, als auch die

allergologischen Testungen korrekt durchzuführen. Es wird empfohlen, dies in speziellen größeren Zentren durchführen zu lassen mit > 20 Patienten/Jahr als Minimum, welche diesbezüglich getestet werden. (Garvey et al. 2019) Probleme der allergologischen Abklärung einer perioperativen Anaphylaxie sind die fehlende Möglichkeit einer Eigenanamnese, die nicht immer eindeutig auszuwertenden Narkoseprotokolle, sowie die fehlende Möglichkeit von Provokationstestungen. (Pfützner und Brockow 2018)

In über 50% der Fälle stellt die Anaphylaxie während Narkosen einen IgE vermittelten Prozess dar, eine IgE vermittelte Sofortreaktion. Ab und an kann sie auch nicht IgE vermittelt sein. Die T-zellvermittelte Spätreaktion zeigt sich jedoch selten. (Soukup et al. 1997)

1.3.1. Mastzelltryptase

Die Mastzelltryptase ist eine Serinprotease, welche etwa 60 Minuten nach Exozytose die maximale Plasmakonzentration erreicht. (Soukup et al. 1997; Hallgren und Pejler 2006) Sie setzt sich aus der alpha-, beta-, gamma- und delta- Tryptase zusammen, wovon die beta-Tryptase die Hauptform darstellt und die alpha-Tryptase eine geringere Aktivität besitzt. (Hallgren und Pejler 2006)

Die Mastzelltryptase besitzt eine Halbwertszeit von zwei Stunden und erreicht ihren Peak im Blut 30-120 Minuten nach einer allergischen Reaktion. Erhöhungen des Tryptasewertes kommen sowohl bei anaphylaktischen Reaktionen als auch anaphylaktoiden, also nicht IgE-vermittelten Reaktionen vor. Somit kann sie nicht den pathophysiologischen Mechanismus der Reaktion differenzieren.

Bei einer vermuteten intraoperativen allergischen Reaktion sollte Serum zur Bestimmung der Tryptase idealerweise zum Zeitpunkt der Reaktion ein bis drei Stunden später, und zur Ermittlung der Basiswerte nach ≥ 24 Stunden entnommen werden. (Ewan et al. 2010; Garvey et al. 2019) Eine klinisch relevante Erhöhung berechnet sich nach der Formel $1,2 \times \text{Basis-Tryptase} + 2 \mu\text{g/l}$. Die Formel hat eine hohe Spezifität von 91%. (Baretto et al. 2017) Die Basis-Tryptase wird zudem bestimmt, da erhöhte Werte auf eine klonale Mastzellstörung hinweisen könnten.

1.3.2. Gesamt-IgE und spezifisches IgE

Die Messung von spezifischem IgE gibt einen Hinweis auf eine IgE-Sensibilisierung, nicht direkt auf eine Allergie. Für eine begrenzte Anzahl an Medikamenten kann das spezifische IgE gemessen werden, unter anderem auch für einzelne

Muskelrelaxantien. Wenn das spezifische IgE negativ ist, sollte es 4-6 Wochen nach einer anaphylaktischen Reaktion erneut gemessen werden. Das spezifische IgE sollte immer im Kontext mit dem Gesamt-IgE und weiteren Allergietestungen interpretiert werden. (Garvey et al. 2019)

1.3.3. Histamin

Die Messung von Plasma-Histamin wird nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt. Sie ist zwar hochempfindlich, besitzt jedoch nur eine geringe Spezifität. Zudem weist Plasma-Histamin nur eine sehr geringe Halbwertszeit auf (messbare Anstiege für 30-60min). Insgesamt wird das Plasma-Histamin nur selten zur Abklärung von perioperativen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Muskelrelaxantien bestimmt. (Garvey et al. 2019)

1.3.4. Prick- und Intrakutantests

Hauttests sollten von geübten Testern durchgeführt werden, um Schwankungen zu minimieren. Die zu testenden Konzentrationen der Medikamente variieren noch immer von Land zu Land. Jedoch gibt es einen Konsensus der „European Academy of Allergy and Clinical Immunology.“ Folgende Konzentrationen werden von der EAACI für die in der Studie getesteten Medikamente empfohlen.

Muskelrelaxantien	Pricktest [mg/ml]	Intrakutantest [mg/ml]
Mivacurium	0,2	0,002
Rocuronium	10	0,05
Succinylcholin	10	0,1
Cis-Atracurium	2	0,02

Tab.:2: Getestete Muskelrelaxantien mit Konzentrationsangabe für die Hauttestungen von der EAACI empfohlen (Pfützner und Brockow 2018)

Der Hautpricktest gilt als positiv ab einer Quaddelgröße von ≥ 3 mm nach 15-20 Minuten. Bei einem positiven Pricktest sollte kein Intrakutantest durchgeführt werden. Der Intrakutantest wird bei den Muskelrelaxantien in verschiedenen Verdünnungsstufen durchgeführt, beginnend mit der kleinsten Konzentration. (Ruëff et al. 2011; Garvey et al. 2019). Im Intrakutantest entspricht ein positives Ergebnis einer gemessenen Quaddelgröße \geq des doppelten Durchmessers des injizierten Depots oder einer Quaddelgröße ≥ 8 mm des mittleren Durchmessers (Mittelwert aus längstem und mittig dazu senkrecht stehendem Quaddeldurchmesser in mm) (Ruëff

et al. 2011; Kim et al 2018) Meist ist zusätzlich noch ein Umgebungserythem sichtbar, welches auch ausgemessen wird.



Abb. 1:
Pricktest Allergiezentrum Marburg
05.05.2020

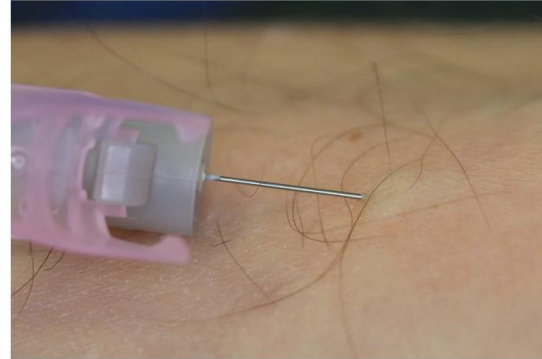


Abb. 2:
Intrakutantest Allergiezentrum Marburg
05.05.2020

1.3.5. Basophiler Aktivierungstest (BAT)

Die Methode des BAT wurde bereits in den 90ern von Sainte-Laudy beschrieben. (Niederberger 2012)

Der BAT wird für die in vitro Diagnostik von Sofort-Reaktionen gegen mutmaßliche Allergene eingesetzt. Der Test weist die Expression des CD63 (oder alternativ CD203c) Oberflächenmarkers auf Basophilen aus dem Vollblut in vitro nach Allergenstimulation mittels Durchflusszytometrie nach. (Biedermann et al. 2016) Es soll in vitro die in vivo Reaktion nachgestellt werden, bei der das an die Zelloberfläche von Basophilen gebundene, allergenspezifische IgE durch Fixierung eines Allergens kreuzvernetzt wird. Durch eine hierüber induzierte Signalkaskade kommt es zu einer Basophilenaktivierung, als deren Folge CD63 auf der extrazellulären Oberfläche exprimiert wird.

Der Flow Cast von Bühlmann Laboratories, Allschwil, Schweiz ist ein BAT, der mittels Durchflusszytometrie von Aktivierungsmarkern auf basophilen Granulozyten die Basophilenaktivierung anzeigt. Bei einer vermuteten Allergie werden die ausgewählten Allergene, in unserem Falle Muskelrelaxantien, in Stimulationspuffer zu EDTA-Vollblut gegeben und können dann an gegen sie gerichtete IgE-Antikörper, die an den IgE Rezeptor (FcεRI) auf den Basophilen gebunden sind, binden. Ein monoklonaler Antikörper, der den IgE bindenden Rezeptor (FcεRI) direkt aktiviert, und N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) als unspezifischer Zellaktivator werden

als Positivkontrollen verwandt. Als nächstes wird ein Färbereagenz hinzugegeben, welches einen monoklonalen Antikörper gegen CD63 beinhaltet, der mit Fluorescein Isothiocyanat (anti-CD63FITC) verbunden ist. Der Nachweis, dass es sich bei den CD63-positiven Zellen um Basophile handelt, erfolgt über einen Antikörper gegen den humanen Chemokinrezeptor CCR3, markiert mit Phycoerythrin (anti-CCR3-PE). Durch eine Lyse-Reaktion werden die Erythrozyten entfernt und nach einer erneuten Zentrifugation werden die Zellen im Waschpuffer resuspendiert und durchflusszytometrisch analysiert. (Niederberger 2012)

1.4. Arzneimittelallergien auf Muskelrelaxantien

Als häufigste Ursachen für perioperative Anaphylaxien gelten die Muskelrelaxantien mit 70,3% aller Fälle, (Soukup et al. 1997) gefolgt von Antibiotika und Latex. Meist tritt die Anaphylaxie bei bzw. kurz nach der Narkoseeinleitung auf. Sie kann jedoch auch in der Erhaltungs- oder Aufwachphase auftreten. Die Mortalität ist laut einer aktuelleren australischen Studie von 3-10% in älteren Erhebungen auf 0-1,4% zurückgegangen. (Dewachter et al. 2015)

Unter den Muskelrelaxantien sind vor allem Rocuronium sowie Succinylcholin bekannt eine Anaphylaxie auszulösen, vielleicht auch bedingt durch ihre häufige klinische Anwendung. (Kubitz et al. 2006) Vorallem für Mivacurium und Atracurium sind (nicht-allergische) Flush-Reaktionen beschrieben. Diese sind auf die Benzylisochinolingruppe zurückzuführen, (Soukup et al. 1997) die eine histaminliberierende Eigenschaft besitzt.

Auch kann es zu Kreuzallergien zwischen den Muskelrelaxantien kommen, wofür das an IgE bindende tertiäre und quartäre Ammoniumion als Allergen verantwortlich ist. (Pfützner und Wulf 2017) Das quartäre Ammoniumion ist auch in Haarpflegeprodukten und Desinfektionsmitteln vorzufinden, worüber eine Sensibilisierung denkbar wäre. Da diese vorzugsweise durch Frauen benutzt werden, könnte das dreifach häufigere Auftreten von Anaphylaxien auf Muskelrelaxantien bei Frauen hierdurch erklärt werden. Die meisten anaphylaktischen Reaktionen auf diese Substanzklasse beobachtet man in der 4. und 5. Lebensdekade. (Gutgesell und Fuchs 1998)

1.4.1. Untersuchte Muskelrelaxantien

Rocuronium (Rocuroniumbromid)

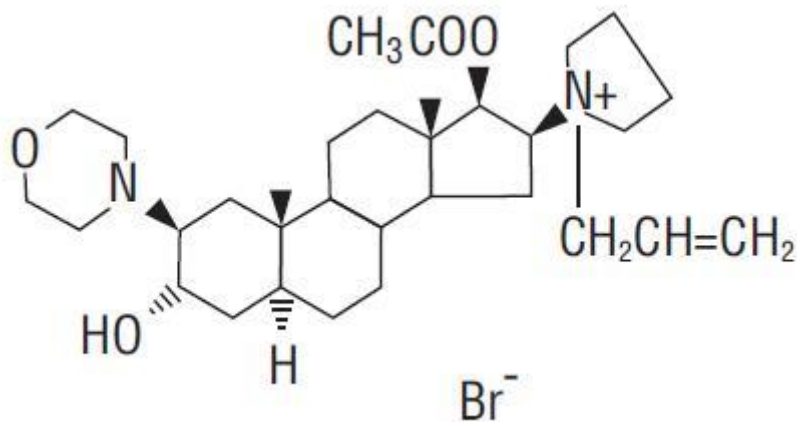


Abb.3: Strukturformel Rocuronium

Quelle: <https://www.drugs.com/pro/rocuronium-bromide-injection.html> (14.06.2020)

Rocuronium gehört zu den nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien vom Typ der Aminosteroide und besitzt sehr gute pharmakokinetische Eigenschaften. Dazu gehört ein schneller Wirkungseintritt von 60-90 Sekunden. Das Muskelrelaxans besitzt allerdings eine lange Wirkungsdauer von 40-50 Minuten, welche bei Intubationsproblemen von Nachteil sein könnte. Es gibt ein Antidot, den Acetylcholinesterase-Inhibitor Neostigmin bzw. Sugammadex. Letzteres ist jedoch sehr teuer und kommt deshalb nur selten zum Einsatz. (Meybohm und Böhm 06/2011) Die ED₉₅ von Rocuronium beträgt 0,3 mg/kg. Die Initialdosis beträgt 0,6 mg/kg und die Erhaltungsdosis 0,15 mg/kg bei Erwachsenen. (Hunter 1996)

Rocuronium ist ein Deacetoxyanalogon von Vecuronium, welches geringfügig langsamer als Suxamethonium seinen Wirkeintritt zeigt. (Raghavendra 2002) Der Wirkungsmechanismus der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien ist die Blockierung der n1-Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatte ohne Auslösung eines Aktionspotenzials.

Rocuronium kann die Blut-Hirn-Schranke oder Plazentaschranke kaum überwinden. (Luxen et al. 2014) Die Ausscheidung von Rocuronium erfolgt zu 10-30% renal, 70-90% werden über die Leber und Galle ausgeschieden. (Busch et al. 2017)

Succinylcholin:

Succinylcholin (= Diacetylcholin)

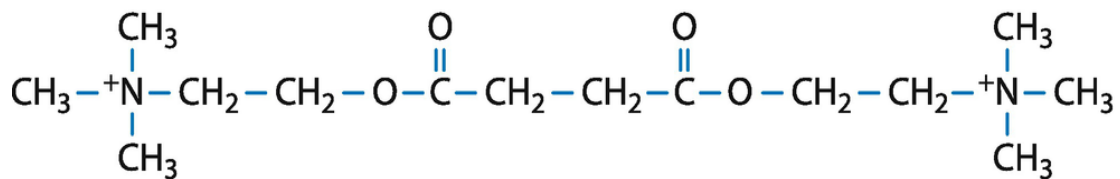


Abb.4: Strukturformel Succinylcholin

Quelle: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-54507-2_23

(14.06.2020)

Succinylcholin ist das einzige depolarisierende Muskelrelaxans, welches in klinischer Verwendung ist. Gleichzeitig ist es auch das älteste der in Deutschland zugelassenen Muskelrelaxantien, da es 1952 zugelassen wurde. Die Wirkungsdauer beträgt 2-5 Minuten und die ED₉₅ 0,3 mg/kg. Bei einer Dosis von 1-1,5 mg/kg intravenös erfolgt die vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur. (Schreiber und Fuchs-Buder 2006) Der Handelsname ist Lysthenon® und es ist das schnellst wirksame Muskelrelaxans mit einem Wirkeintritt von 20-40 Sekunden. (Meybohm und Böhm 06/2011) Es besteht aus zwei Acetylcholinmolekülen, welche durch eine Esterverbindung verknüpft sind, und wirkt als Agonist an den Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte. Vor allem wird Succinylcholin zur „Blitzintubation“ bei Ileus oder laryngoösophagealem Fremdkörper eingesetzt.

Die Nebenwirkungen sind ein >40%-iges Risiko bei NMBA-sensitiven Patienten eine Anaphylaxie auszulösen, sowie die Rhabdomyolyse bei Patienten mit Muskeldystrophie. Aufgrund von letzterem wird das Muskelrelaxans heute kaum noch in der Kinderanästhesie verwendet. Ebenso besteht bei der Verwendung von Succinylcholin bei immobilen Patienten oder Verbrennungsoffern die Gefahr der Hyperkaliämie. Eine häufig genutzte Alternative zu Succinylcholin stellt Rocuronium dar. (Sparr und Jöhr 2002) Succinylcholin wird zu 98% durch im Plasma befindliche Pseudocholinesterasen hydrolytisch gespalten und inaktiviert. (Döcker und Walther 2012)

Cisatracurium:

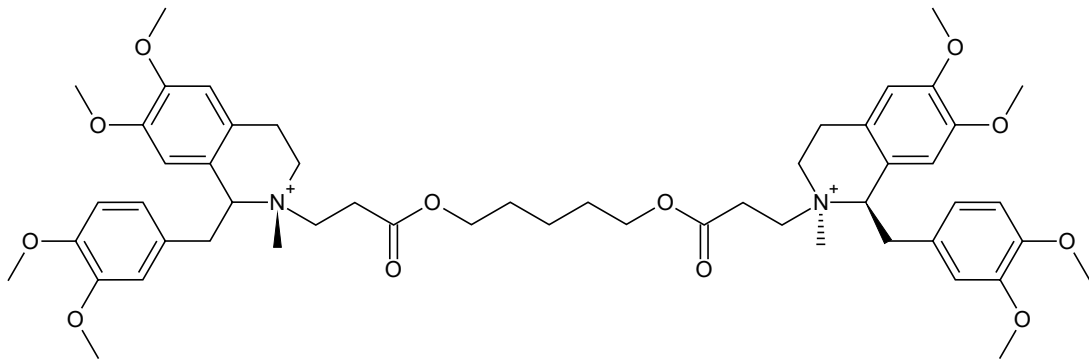


Abb.5: Strukturformel Cisatracurium

Quelle: <https://deacademic.com/dic.nsf/dewiki/2307011> (14.06.2020)

Atracurium ist ein Razemat aus zehn Stereoisomeren. Von diesen macht Cisatracurium 15% aus. (Diefenbach und Mellinghof 1997) Cisatracurium ist ein nicht depolarisierendes peripheres Skelettmuskelrelaxans vom Typ eines Benzylisoquinolins. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die Plasmahalbwertszeit 22 bis 30 Minuten und die mittlere Clearance 4,5 bis 5,7 ml/min/kg. Für Cisatracurium wurde eine ED95 von 50 µg/kg ermittelt, im Vergleich dazu liegt die ED95 von Atracurium bei 250 µg/kg. Damit hat Cisatracurium im Vergleich zu Atracurium eine 3,5-fach höhere neuromuskulär blockierende Wirkung unter Betrachtung der Basis molekularer Äquivalenz. (Diefenbach und Mellinghof 1997)

Cisatracurium antagonisiert die Wirkung von Acetylcholin, indem es an die cholinergen Rezeptoren der motorischen Endplatte bindet. Daraus resultiert eine kompetitive Blockade der neuromuskulären Übertragung. Als Antidot kann Neostigmin oder Edrophonium verwendet werden. Bei Körpertemperatur wird Cisatracurium zu Laudanosin und dem monoquaternären Arcylatmetaboliten abgebaut, welche durch Plasmaesterasen zu einem monoquaternären Alkohol hydrolysiert werden. (HEXAL AG)

Der Vorteil von Cisatracurium gegenüber anderen Muskelrelaxantien ist die organunabhängige Elimination, sodass es auch bei Nieren- oder Leberinsuffizienz eingesetzt werden kann. Außerdem hat es im Vergleich zu Atracurium eine fünffach höhere Potenz. (Pühringer et al. 2000) Ein weiterer Vorteil, im Vergleich zu anderen Muskelrelaxantien, wie zum Beispiel Mivacurium oder Atracurium, ist, dass Cisatracurium zu keiner dosisabhängigen direkten Histaminfreisetzung führt. (Diefenbach und Mellinghof 1997)

Mivacurium:

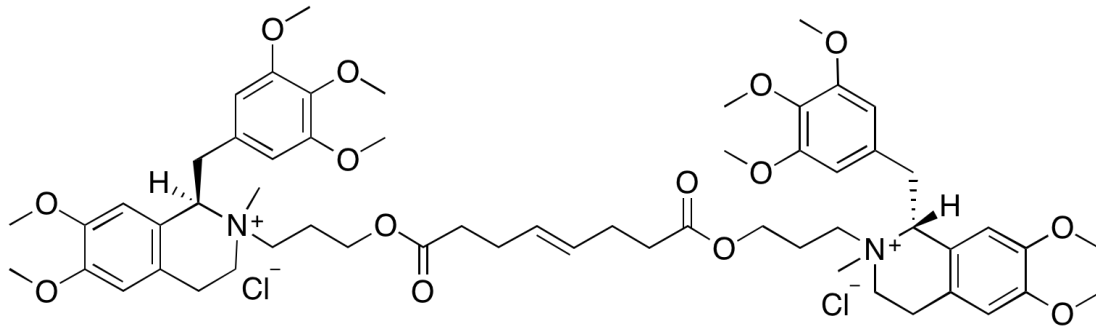


Abb.6: Strukturformel Mivacurium

Quelle: <https://lktlabs.com/product/mivacurium/> (14.06.2020)

Mivacurium ist das jüngste in Deutschland zugelassene, kurzwirksame, depolarisierende Muskelrelaxans vom Typ der Benzylisochinoline. Es wurde 1996 zugelassen und besteht aus drei Isomeren (60% trans-trans, 35% cis-trans und 5% cis-cis). Die ED₉₅ beträgt 0,08 mg/kg und zur Intubation wird eine Dosis von 0,2 mg/kg verabreicht, so dass nach zwei bis drei Minuten bei 80% der Patienten gute Intubationsbedingungen vorherrschen. (Diefenbach und Mellinghof 1997)

Mivacurium trägt den Handelsnamen Mivacron® und wird vorzugsweise bei kurz andauernden Elektiveingriffen eingesetzt, aufgrund der guten Steuerbarkeit, wie bei Broncho- oder Laparoskopien. Abgebaut wird das Muskelrelaxans ähnlich wie Succinylcholin zu 80% über die Plasmacholinesterase, welche es spaltet und inaktiviert. Als Antagonist kann Neostigmin benutzt werden.

Nachteil von Mivacurium ist, dass es bei rascher Injektion höherer Dosen von 0,2-0,25 mg/kg zu einer relevanten direkten Histaminausschüttung kommen kann, mit Flush-Symptomatik, welche mit Blutdruckabfall und Tachykardie einhergehen kann. (Schreiber und Fuchs-Buder 2006; Buhmann et al. 2017)

1.4.2. Problematik falsch-positiver Hauttestreagibilitäten

Die Problematik der allergischen Testungen von Arzneimitteln, insbesondere Muskelrelaxantien, beruht auf möglichen falsch positiven Hauttestungen, aufgrund direkter Histaminfreisetzung. „Positive Hauttests müssen nicht zwingend eine IgE Sensibilisierung nachweisen, sondern können auch durch eine direkte Histaminfreisetzung oder vaskuläre Effekte verursacht werden.“ Zitat (Pfützner und Wulf 2017) Insbesondere tritt dies bei Mivacurium und Atracurium auf, welche direkte Histaminliberatoren darstellen. (s. o.) Besonders für Intrakutantests, weniger für Pricktests, mit Muskelrelaxantien wird daher diskutiert, ob es aufgrund der

intrinsischen Aktivität zur Freisetzung von Histamin gehäuft zu falsch-positiven, fälschlicherweise IgE-vermittelte Sensibilisierungen anzeigende Reaktionen kommen kann.

Außerdem variieren die für Muskelrelaxantien empfohlenen Konzentrationen sowohl für Prick- als auch bei Intrakutantestungen je nach Quelle. (Ewan et al. 2010) Aufgrund von Kreuzreaktionen zwischen den Muskelrelaxantien sollten bei positivem Hauttest einer Substanzgruppe, weitere klinisch eingesetzte Substanzgruppen getestet werden, um auf ein Alternativpräparat ausweichen zu können. (Pfützner und Brockow 2018)

2. Zielsetzung der Arbeit

Etwa bei 1:3000 bis 1:20000 Operationen kommt es zu perioperativen Überempfindlichkeitsreaktionen, je nach zitierter Quelle. Als eine Hauptursache werden die Muskelrelaxantien angesehen, welche bei fast jeder Vollnarkose eingesetzt werden. Die Zahlen der Narkosezwischenfälle variieren stark, da sie oftmals unterschätzt und fehlinterpretiert werden. Es kann häufig nicht geklärt werden, ob das Problem pharmakologischer oder anaphylaktischer Ursache ist.

Merkmale einer Anaphylaxie durch Muskelrelaxantien können Pulslosigkeit/Pulsverlust, Hypotonie, Beatmungsprobleme, Bronchospasmus, Angioödem, Erythem und Urtikaria sein. Um dies durch erneute Gabe eines nicht als auslösenden Allergens identifizierten Medikaments zu verhindern, sind diagnostische Tests von Nöten, welche die IgE vermittelte Reaktionen auslösenden Arzneimittel eindeutig identifizieren können. (Ewan et al. 2010)

Es gibt einige wenige Studien vor allem aus Dänemark, Frankreich, Belgien und England, welche sich mit den Tests und Messmethoden nach anaphylaktischen Reaktionen beschäftigen.

Muskelrelaxantien werden als häufigste Auslöser für anaphylaktische Reaktionen angesehen, da die Hauttests sehr häufig positiv sind. Das Hauptproblem ist, dass die Hauttests mit Muskelrelaxantien aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsprofile falsch positiv ausfallen könnten. (Malinovsky et al. 2008; Pfützner und Wulf 2017)

Die erste Fragestellung dieser Arbeit beschäftigte sich daher damit, ob Hauttestungen bei anamnestisch und klinisch nicht-allergischen Patienten, die bei operativen Eingriffen in Narkose mit Muskelrelaxantien keine Unverträglichkeits- bzw. Hypersensitivitätsreaktion zeigen, negativ oder falsch-positiv ausfallen.

Eine erhöhte Mastzelltryptase gilt als serologischer Parameter der ersten Wahl, um eine Anaphylaxie zu diagnostizieren. Für eine Nutzung dieser Diagnostik bei der Abklärung eines Verdachts auf intraoperative Anaphylaxie ist es von entscheidender Bedeutung, dass es durch die Narkosedurchführung nicht zu einer Verfälschung der Tryptasewerte kommt. Die zweite Fragestellung beschäftigte sich daher mit der Spezifität der Tryptase als Anaphylaxiemarker und zielte darauf ab, ob der Wert der Tryptase durch Narkosemedikamente (wie NMBA) verändert wird.

3. Material

3.1. Patientenmaterial

Vollblut und Allergieanamnese	Patienten der Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie Marburg mit bevorstehender Vollnarkose
-------------------------------	---

3.2. Allergene

Histaminkontrolle 1mg/ml	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
NaCl- Negativkontrolle	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
Birke	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
Gras	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
Katze	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
Hausstaubmilbe (D. farinae u. pteronyssinus)	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
Mivacurium 2mg/ml (Mivacron® 10mg gsk; eine Ampulle mit 5ml Injektionslösung)	Glaxo Smithkline GmbH&Co KG, München
Rocuronium 10mg/ml (Esmeron® 10mg; eine Ampulle mit 5ml Injektionslösung)	MSD SHARP&Dohme GmbH, Haar
Succinylcholin 20mg/ml (Lysthenon® 100mg; eine Ampulle mit 5ml Injektionslösung)	Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg
Cisatracurium 2mg/ml (NIMBEX® 10mg; eine Ampulle mit 5ml Injektionslösung)	Glaxo Smithkline GmbH&Co KG, München

3.3. Puffer und Kulturmedien

Puffer/Medium	Zusammensetzung
Stimulations-Puffer	Kalzium, Heparin, IL-3,50ml H2O
Stimulations-Kontrolle	anti-FcRi mAk mit 1,5ml B-CCR-STB
Stimulations-Kontrolle fMLP	mit 1,5 ml B-CCR-STB lösen
Färbe-Reagenz	anti-CD63-FITC u. anti-CCR3-PE mAk
Lyse-Reagenz	10x konzentriert mit 225ml deion. Wasser
Wasch-Puffer	100ml gebrauchsfertig

3.4. Antikörper für Durchflusszytometrische Analyse

CD63	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
CCR3	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg

3.5. Verbrauchsmaterialien

Monovette (K-EDTA)	SARSTEDT AG&Co, Nümbrecht
12x 75mm FALCON Röhrchen	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
Lancetten ALK Lancet	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
Spritzen 1ml	BD Plastipak, Heidelberg
Nadeln 20G 1,5 Microlance 3	BD, Heidelberg
Isotone Natriumchlorid Lösung (0,9% Ampullen je 10ml)	Braun, Melsungen AG
Destilliertes Wasser	
Lineal	Printus, Offenburg
Kugelschreiber	Schneider Schreibgeräte GmbH, Schramberg-Tennenbronn

3.6. Geräte

Pipettierhilfe BD Falcon™ Express™	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
Durchflusszytometer FACS Calibur	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
Pipetten Research (10µl, 100µl, 1000µl, 5ml)	Eppendorf, Hamburg
Vortexmixer IKA Genius 3	IKA Labortechnik, Staufen
Wasserbad (37 Grad C)	
Kühlzentrifuge Megafuge 1.0	Heraeus Kendro Laboratory Products GmbH, Langenselbold

3.7. Software

FlowJo 7.6.3.	Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
Microsoft Word	Microsoft , USA
Microsoft Excel	Microsoft , USA
SPSS	IBM, Armonk New York
Citavi	Swiss Academic Software, Wädenswil (Zürich)

4. Methoden

4.1. Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 42 Patienten, welche zu einem operativen Eingriff in Intubationsnarkose in die Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg kamen, in die Studie eingeschlossen. Zuvor wurde die Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg genehmigt. Die Probandenrekrutierung fand im Allergie-Zentrum Hessen der Klinik für Dermatologie und Allergologie statt. Es gibt bisher keine andere Studie, die bei den im Prick-/Intrakutantest untersuchten Patienten auch sichergestellt hat, dass diese die Muskelrelaxantien vertragen.

Der Altersdurchschnitt betrug 48 Jahre mit einer Spannweite von 24-73 Jahren. 21 der 42 Studienteilnehmer waren Frauen. Es erfolgte eine Unterteilung in Atopiker und Nicht-Atopiker nach anamnestischen Kriterien, sowie positiven Pricktests bzw. erhöhten spezifischen IgE-Werten auf Gräser, Birke, Milben oder Katze.

4.1.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden volljährige Erwachsene, welche einen operativen Eingriff in Intubationsnarkose von mehr als 60min Operationsdauer im Fachbereich der Dermatologie an der Uniklinik in Marburg durchführen ließen. Die Patienten mussten einwilligungsfähig sein und die Zustimmungserklärung unterschrieben haben. Außerdem musste die basale Mastzelltryptasekonzentration im Normbereich (< 20,00 µg/l) liegen. Der Einschluss von Patienten erfolgte nach Machbarkeitskriterien.

4.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten mit bekannten Arzneimittelallergien, insbesondere mit Narkosemittelallergien, minderjährige und nicht einwilligungsfähige Patienten wurden ausgeschlossen. Außerdem Patienten mit Hautkrankheiten im Testfeld, einer „Urticaria factitia“, unter Einnahme von Steroiden, Immunsuppressiva, Antihistaminika, tricyclischen Antidepressiva und sonstigen Arzneimitteln, die die Reagibilität des Hauttests auf Allergene negativ beeinflussen können, sowie Patientinnen mit einer Schwangerschaft.

4.2. Datenerhebung

4.2.1. Präoperatives Vorgehen

Die Probanden wurden präoperativ zu ihren vorbekannten Allergien und bisher erfolgten operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie befragt. Per venöser Blutentnahme wurde Serum zur Bestimmung der Tryptase und der IgE-Analytik (Gesamt-IgE, spezifisches IgE für Katze, Birke, Gräser, Milbe, Rocuronium und Suxamethonium) gewonnen.

4.2.2. Operatives Vorgehen

Am Operationstag wurde im Narkoseprotokoll dokumentiert, welche Medikamente für die Narkoseeinleitung verabreicht wurden, insbesondere ob und welche Muskelrelaxantien gegeben wurden. 30 und 120 Minuten nach Narkoseeinleitung wurde eine venöse Blutentnahme durchgeführt, zur Bestimmung der Tryptase. Die Narkoseprotokolle wurden kopiert und bezüglich Blutdruck- und Sättigungsveränderungen sowie anaphylaktischen Reaktionen ausgewertet.

4.2.3. Postoperatives Vorgehen

Einen Tag postoperativ führte man Hauttests mit vier Muskelrelaxantien durch, zudem mit den fünf weiteren Allergenen Hausstaubmilbe (*D. farinae* und *D. pteronyssinus*), Gräser, Birke sowie Katze, um Hinweise für eine Atopie zu erhalten.

4.3. Testverfahren

4.3.1. Labordiagnostik

Die Tryptase- und IgE-Analytik erfolgte mittels ImmunoCAP Assays der Firma Phadia/Thermo Fisher (Freiburg).

4.3.2. Pricktest

Der Pricktest wird für gewöhnlich an der volaren Unterarmseite durchgeführt und dient zur Feststellung einer IgE-vermittelten Soforttypallergie. Zunächst werden die verschiedenen Teststellen nummerisch gekennzeichnet, dann erfolgt das Auftragen der verschiedenen Allergene in Form von Tropfen, die auf die Haut pipettiert werden. Außerdem gehören zu jeder Testung eine Positivkontrolle, mit dem Testmedium Histamin, sowie eine Negativkontrolle mit einer physiologischen Kochsalzlösung. Anschließend wird durch die Allergenlösung mit einer Lanzette oberflächlich in die Haut gestochen. Pro Allergen wird jeweils eine neue Lanzette verwendet. Nach 15-20

Minuten kann der Test ausgewertet werden und die Quaddel (Urtica) und das Erythem (Rötung), falls vorhanden, können mit dem Lineal ausgemessen werden. Ab einem Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm, spricht man von einer positiven Reaktion. (Biedermann et al. 2016; Ruëff et al. 2011)

4.3.3. Intrakutantest

Bei einem negativen Pricktest für die Muskelrelaxantien erfolgte ein Intrakutantest, für den alle vier o. g. Muskelrelaxantien zunächst in einer 1000-fachen Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung über eine sterile Tuberkulinspritze in einem Volumen von 0,02-0,05 ml intrakutan mittels feiner Insulinkanüle 18 G in die volare Unterarmseite injiziert wurden. Nach 20 Minuten erfolgte die Auswertung. Ein positives Ergebnis entspricht einer gemessenen Quaddelgröße \geq des doppelten Durchmessers des initialen Depots bzw. einer Quaddelgröße ≥ 8 mm mittlerer Durchmesser. (Ruëff et al. 2011; Kim und et al 2018)

Falls es bei einer 1000-fachen Verdünnung zu keiner Reaktion kam, erfolgte die nächste Applikation in einer 100-fachen Verdünnung. Auch bei dieser Testung wurde nach 20 Minuten die Quaddelgröße ausgemessen und wie oben genannt ausgewertet.

Muskelrelaxantien mit Konzentration	Pricktest	Verdünnungsstufen Intrakutantest
Cis-Atracurium 2mg/ml	pur	$10^{-3} / 10^{-2}$
Rocuronium 10mg/ml	pur	$10^{-3} / 10^{-2}$
Succinylcholin 20mg/ml	pur	$10^{-3} / 10^{-2}$
Mivacurium 2mg/ml	pur	$10^{-3} / 10^{-2}$

Tab.3.: Die Konzentrationen der Muskelrelaxantien im Pricktest sowie die Verdünnungsstufen im Intrakutantest.

4.3.4. Basophilen-Aktivierungstest

Der Basophilen-Aktivierungstest erfolgte gemäß des Versuchsprotokolls von Bühlmann „Flow CAST“ Seite 7-8.

Versuchsanleitung:

1. Durch mehrmaliges invertieren des Blutentnahmeröhrchens die Blutprobe mischen.
2. Vorbereiten neuer und pyrogenfreier Poypropylen oder Polystyren Röhrchen, welche für die Messung am Durchflusszytometer geeignet sind.
3. Für jeden Patienten Röhrchen beschreiben. Z. B.

PB: Patienten Basis

PC1: Stimulationsskontrolle mit anti-FcεRI

PC2: Stimulationsskontrolle mit fMLP

A1-1: Allergen 1 mit Konzentration 1

A1-2: Allergen 1 mit Konzentration 2

4. Stimulation und Färbung: 50 µl des entsprechenden Stimulus zu jedem Röhrchen für jeden Patienten zugeben.

PB Röhrchen: 50 µl Stimulationss-Puffer (Basis)

PC1 Röhrchen: 50 µl Stimulationss-Kontrolle

PC2 Röhrchen: 50 µl Stimulationss-Kontrolle fMLP

Ax-y Röhrchen: 50 µl Allergen etc.

5. 100 µl Stimulationss-Puffer in jedes Röhrchen geben.

6. 50 µl Patienten Vollblut in jedes Röhrchen geben. Blutkontaminationen an Seitenwänden und Rand vermeiden.

7. Vorsichtig mischen.

8. 20 µl Färbereagenz zu jedem Röhrchen zugeben.

9. Vorsichtig mischen. Röhrchen zudecken und für 15 Minuten bei 37°C in einem Wasserbad inkubieren (wird ein Inkubator verwendet, muss aufgrund schlechterer Wärmeübertragung, 10 Minuten länger inkubiert werden).

10. Lyse: 2 ml vorgewärmtes (18-28°C) Lyse-Reagenz zu jedem Röhrchen zugeben, vorsichtig mischen.

11. 5-10 Minuten bei 18-28°C inkubieren.

12. Röhrchen für 5 Minuten bei 500 x g zentrifugieren.

13. Überstand vorsichtig abgießen und mit saugfähigem Papier Röhrchenrand trocknen.

14. Zellpellet mit 300 µl Wasch-Puffer suspendieren. Hinweis: Abhängig vom verwendeten Durchflusszytometer könnte ein größeres Volumen Wasch-Puffer (z.B. 800 µl) benötigt werden.

15. Vorsichtig vortexen.

16. Datenerhebung auf dem Durchflusszytometer sollte innerhalb des gleichen Tages erfolgen. Werden die Proben für mehrere Stunden gelagert, sollten diese in Dunkelheit bei 2-8°C aufbewahrt werden.

Als nächstes erfolgt die Analyse mit einem Durchflusszytometer mit 488 nm Argonlaser-Diode. Das Durchflusszytometer ist mit Forward Scatter (FSC), Side

Scatter (SSC) und mit zwei Fluorochrom Kanälen für FITC und PE ausgerüstet. Außerdem muss eine Farbkompensation durchgeführt werden. Die Leukozytenpopulationen werden in drei verschiedenen Populationen aufgetrennt. Nach 500-600 basophilen Zellen kann die Datenerhebung gestoppt werden. Bei Medikamentenallergien sollte die Basophilenzahl jedoch bei mindestens 300 oder mehr liegen.

Die Datenanalyse wird mit Flow Jo 7.6.3. ausgewertet. Zunächst wird Fenster 1 (Gate R1) so gewählt, dass die Basophilen Population CCR3pos mit tiefem Side Scatter SSClow eingeschlossen ist. Die Eosinophilenpopulation liegt im oberen rechten Quadranten und wird ausgeschlossen. Die Zahl CD63 positiver Zellen wird in Prozent aller Basophilen, welche in R1 eingeschlossen wurden, berechnet.

a) Es ist typisch, dass drei Leukozytenpopulationen, Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten in der FSC/SSC Darstellung zu sehen sind. Ihr Auftreten kann als ein Kriterium für die Qualität der Blutprobe gewertet werden (Zeit seit der Abnahme, Lagerungsbedingungen).

b) Negative Kontrolle (Puffer Kontrolle): Der individuelle Patientenbasiswert von 2.0 bis max. 2.5 % aktivierten Basophilen sollte als negativ bewertet werden. Dieser Wert wurde auch als Grundlage für die Ermittlung der allergenspezifischen Cut-offs herangezogen.

c) Positive Kontrolle (Stimulations-Kontrolle). Zwei unterschiedliche Positiv-Kontrollen sind im Kit enthalten. Anti-Fc ϵ RI mAk ahmt die vom Allergen verursachte Kreuzvernetzung der an die Rezeptoren gebundenen spez. IgE Moleküle nach. fMLP ist ein Tripeptid, das auf einem nicht immunologischen Weg basophile Zellen aktiviert. Zeigt eine dieser beiden Kontrollen eine Basophilenaktivierung von >10 % an, kann die Patientenprobe als auswertbar betrachtet werden. Non-responder sind Personen, die eine niedrigere Reaktivität zu fMLP und anti-Fc ϵ RI Antikörper zeigen.

Medikamente und andere chemische Allergene ergeben gewöhnlich einen geringeren Aktivierungs-Prozentsatz. Daher sollte ein niedrigerer Grenzwert gewählt werden, wobei zusätzlich ein Stimulations-Index berücksichtigt werden muss (SI Allergen-Stimulation über negative Kontrolle). Der SI muss ≥ 2 sein, damit das Resultat als positiv interpretiert werden kann. (Niederberger 2012)

4.4. Statistik

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Pilotstudie handelte, wurde nach Rücksprache und beratendem Gespräch mit Prof. Dr. Nina Timmesfeld vom Institut

für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg eine Gruppe von 20-30 Patienten als aussagekräftig für eine Hypothesengewinnung erachtet. Der Bestimmung der Patientenanzahl wurden dabei primär klinische Machbarkeitskriterien wie bspw. Zeitaufwand, üblicherweise in der Klinik für Dermatologie und Allergologie in Allgemeinanästhesie operierte Patientinnen, Laborkapazität zugrunde gelegt.

4.4.1. Korrelation nach Pearson

Um potenzielle Zusammenhänge in der Patientenkohorte zwischen klinischen Parametern, d.h. Gesamt-IgE, Tryptasekonzentration oder Hautreaktivität, und dem Alter bzw. dem Atopiestatus der Patienten nachzuweisen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson angewendet. Dieser ist ein normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs zweier intervallskaliert Variablen. Der Korrelationskoeffizient kann dabei nur Werte von -1 bis +1 annehmen. Je näher der Korrelationskoeffizient r bei 0 liegt, desto geringer ist der Zusammenhang. Entsprechend weisen Werte mit einem r näher bei 1 oder -1 einen stärkeren Zusammenhang auf. Mit einem festgesetzten Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ ergaben sich signifikante Zusammenhänge bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von $p<0,05$. (Weiß 2010)

4.4.2. Chi-Quadrat-Test

Eine Korrelation zwischen ordinal und nominal verteilten Variablen, wie z.B. der Zusammenhang von Geschlecht und Reaktivität im Intrakutantest der Patienten für die verschiedenen Muskelrelaxantien, wurde hingegen mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Signifikante Zusammenhänge ergaben sich wiederum bei $p<0,05$.

4.4.3. Mann-Whitney-U-Test

Sowohl für die Überprüfung geschlechtsspezifischer Unterschiede in den Tryptasewerten als auch der Einfluss der Verdünnungsstufe der Muskelrelaxantien auf die Hautreaktion im Intrakutantest, wurde anhand des Mann-Whitney-U-Tests bestimmt. Dieser Test wird alternativ zu den t-Tests verwendet, wenn keine bestimmte bzw. normale Verteilungsform vorausgesetzt wird, um festzustellen, ob zwei unabhängige Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Ist die Grundgesamtheit $n > 30$, kann die asymptotische Signifikanz verwendet werden. Es liegt auch hier eine Signifikanz bei $p<0,05$ vor. In diesem Fall kann die Nullhypothese

verworfen werden, die besagt, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen zwei Variablen gibt, und die Alternativhypothese angenommen werden.

5. Ergebnisse

5.1. Charakteristika des Patientenkollektivs

Es wurde insgesamt ein Patientenkollektiv von 42 Probanden in die Studie eingeschlossen. Von diesen 42 Patienten wurde zu drei Zeitpunkten die Mastzelltryptase bestimmt, d. h. 30 Minuten sowie 120 Minuten nach Narkoseeinleitung und am Folgetag. Bei 34 Patienten wurden Prick- und Intrakutantests mit Mivacurium, Rocuronium, Cis-Atracurium sowie Succinylcholin in den Folgetagen der Operation durchgeführt.

Es wurden Probanden im Alter von 24- bis 73 Jahren eingeschlossen. Der Altersmedian lag bei 48 Jahren.

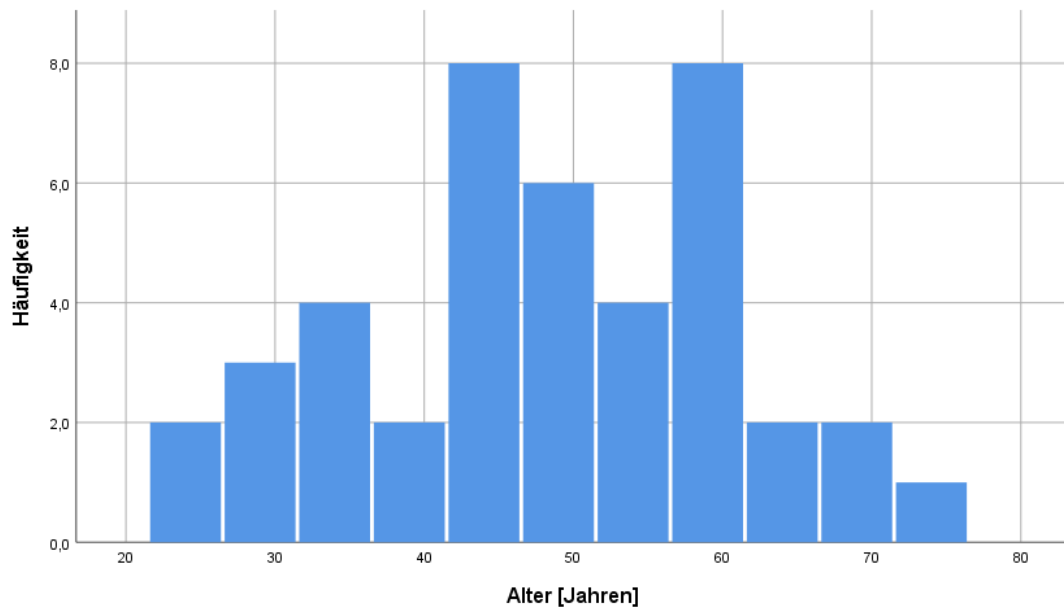


Abb.7: Altersverteilung der Probanden (n=42) nach Häufigkeit des Alters in Jahren

Es nahmen 21 Frauen und 21 Männer an der Studie teil, dies entspricht einem prozentualen Anteil von je 50%.

5.1.1. Vorherige operative Eingriffe in Allgemeinanästhesie

Die Anzahl der vorherigen operativen Eingriffe in Allgemeinanästhesie der 42 Probanden differierte zwischen 0 und 9, der Mittelwert betrug 2,9 und der Median 2,00.

5.1.2. Anästhesiedauer

Die Dauer der Anästhesie während der Studie betrug minimal 75 Minuten und maximal 300 Minuten. Der Median der Operationsdauer lag bei 180 Minuten. Bei einer geringeren Anästhesiedauer als 120 Minuten wurde der zweite Wert der Tryptase kurz vor Narkoseausleitung abgenommen. Dies kam lediglich bei 5 von 42 Probanden vor.

5.1.3. Verabreichung von Muskelrelaxantien intraoperativ

Während der Operation wurden bei 20 von 42 Probanden Muskelrelaxantien verabreicht. Dies entspricht 47,6% aller Probanden.

5.1.4. Allergie und Atopie

Im Folgenden sind die verschiedenen Allergien des Patientenkollektivs dargestellt, welche anamnestisch erfragt wurden. Neben der Hausstaubmilbenallergie waren u.a. Pollen-, Insekten- und Tierhaarallergien vertreten. Bei 12 von 42 Probanden bestanden anamnestisch Allergien, dies entspricht 28,6%. Es gab einen Probanden mit einer Mivacuriumallergie in der Voranamnese, der aus der Studie ausgeschlossen wurde. Dies wird im Folgenden bei den atopischen Erkrankungen erwähnt.

Anzahl der Patienten	Allergieguppen
29	Keine
0	Nahrungsmittel
2	Tierhaare
3	Rhinokonjunktivitis allergica
2	Insekten
4	Milbe
1	Duft- und Konservierungsstoffe
0	Neurodermitis
0	Asthma

Tab.4: Allergien und atopische Erkrankungen der Probanden und ihre Häufigkeitsverteilung

Insgesamt gab es 20 Atopiker (47,6%) innerhalb der Kohorte von 42 getesteten Probanden. 3 mit klinisch manifesten atopischen Erkrankungen und 17 mit einer

Atopie-Diathese. Als Atopiker bezeichnet wurden alle Probanden mit einem positiven Pricktest auf eines der Allergene wie die Milbe, Katze, Birke oder Gräser und/oder mit einer Konzentration an spezifischem IgE >0,35 kU/L gegenüber mindestens einem dieser fünf Allergene. (Rengganis und Susanto 2017) Eine derartige Sensibilisierung gegen Atopieallergene bezeichnet man auch als atopische Diathese. Beim spezifischen IgE für die o. g. Allergene zeigten sich Werte von 0-71,8 kU/L. Der größte Teil der Atopiker wies eine Sensibilisierung gegenüber den Allergenen Milbe und Birke mit 35% und 34% auf, es folgen die Gräser mit 17%, 14% wiesen eine Sensibilisierung gegenüber Katzenhaaren auf.

Zu den atopischen Erkrankungen zählen Asthma, Rhinokonjunktivitis allergica (Pollinose) und Neurodermitis. Die folgende Grafik zeigt die Verteilung der atopischen Erkrankungen des Patientenkollektivs.

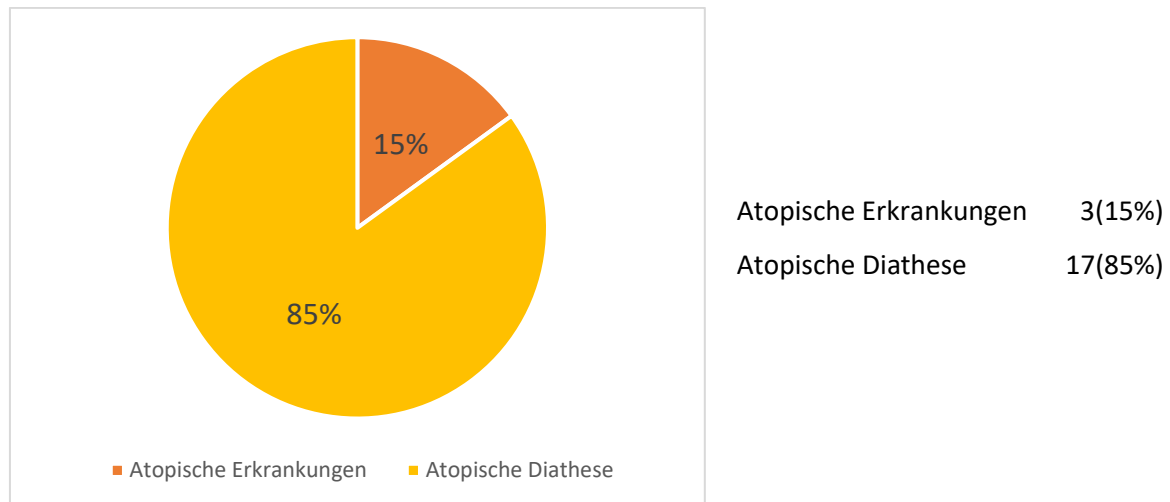


Abb.8: Prozentuale Verteilung der Patienten (n=20)(100%) mit atopischer Diathese und atopischen Erkrankungen.

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigte lediglich 3 Patienten (7,1%) mit Rhinokonjunktivitis allergica in der Anamnese. Die Vorerkrankungen Asthma und Neurodermitis wurden von keinem Probanden geäußert. Zu den Patienten mit atopischer Diathese zählen die 17 (40,5%) Patienten, bei denen Auffälligkeiten in der Allergieanamnese oder Allergietestung bestehen.

5.1.5. Narkosereaktionen in Form von Hypotension

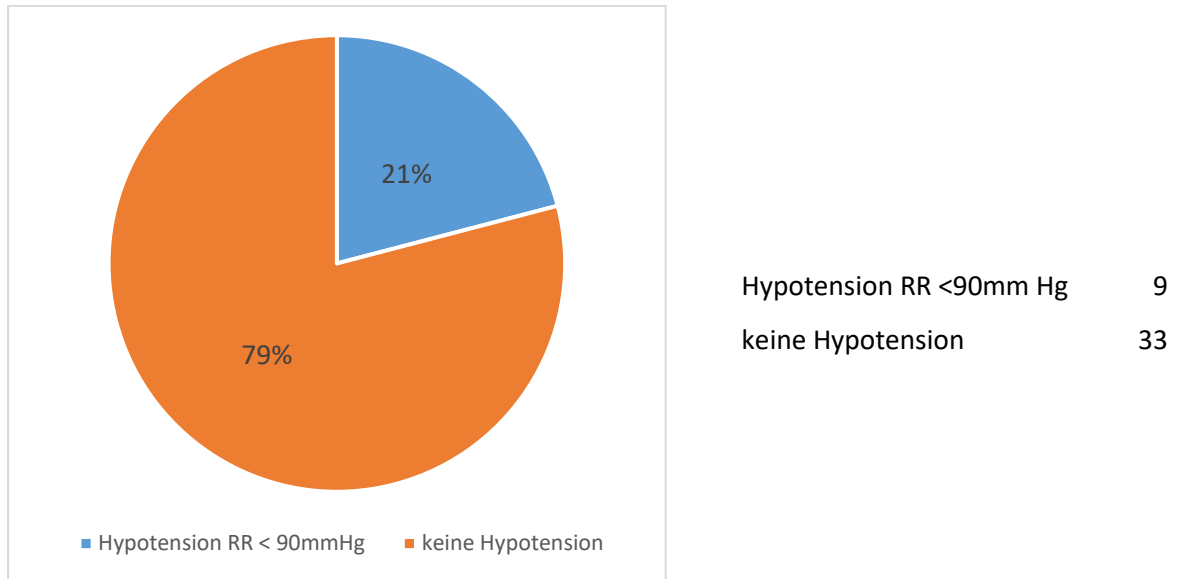


Abb.9: Prozentualer Anteil der Probanden (n=42) mit einer Hypotension (RR <90 mmHg) intraoperativ, sowie keiner Hypotension (RR ≥90mmHg) intraoperativ

Nach Auswertung der Narkoseprotokolle der Probanden fiel auf, dass neun Probanden (21%) während der Operation eine Hypotension < 90 mmHg aufwiesen. Die übrigen 33 Patienten wiesen diesbezüglich keine Auffälligkeiten auf. (Dirks 2021) Die Hypotensionen zeigten sich bei Patienten unabhängig davon, ob sie Muskelrelaxantien erhielten oder nicht, und sie traten nur kurzfristig nach Narkoseeinleitung auf. Bei allen Patienten kam es zu einer raschen und spontanen Stabilisierung des Blutdrucks > 90mmHg, es zeigte sich kein Abfall der Sauerstoffsättigung oder sonstige klinische Zeichen einer möglichen Anaphylaxie einschließlich möglicher kutaner Reaktionen (Urtikaria, Flush, Angioödem). Die intraoperativ bestimmten Tryptasewerte waren nicht erhöht (s.u.).

Lediglich bei einer Patientin zeigte sich eine Hypotension von 80mmHg direkt nach Narkoseeinleitung also folglich nach der Gabe des Muskelrelaxans Mivacurium. Insgesamt gab es einen systolischen Blutdruckabfall von 80mmHg nach Narkoseeinleitung bei dieser Patientin. Die Patientin zeigte allerdings negative Pricktests aller vier getesteten Muskelrelaxantien, keine Zeichen einer Anaphylaxie und ebenfalls eine normwertige Tryptase zu allen Zeitpunkten. Als Vorerkrankung war ein Hypertonus bekannt, welcher mit Metoprolol behandelt wurde.

5.2. Gesamt-IgE

Ein Gesamt-IgE-Wert ab 100 U/ml wurde in dieser Studie als erhöht gewertet und steht in Übereinstimmung mit anderen Empfehlungen. (IMD Labor Berlin) In dem in dieser Arbeit beobachteten Patientenkollektiv lag der Median des Gesamt-IgEs bei 26,5 U/ml. Die Werte variierten von 2 - 693 U/ml. Elf Probanden (26,2%) zeigten dabei einen erhöhten Gesamt-IgE-Wert ≥ 100 U/ml.

		Alter	Gesamt IgE
Alter	Korrelation nach Pearson	1	,075
	Signifikanz (2-seitig)		,635
	N	42	42
Gesamt IgE	Korrelation nach Pearson	,075	1
	Signifikanz (2-seitig)	,635	
	N	42	42

Tab.5: Korrelation des Gesamt-IgE mit dem Alter der Probanden (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

Um zu überprüfen, ob es einen, wie in der Literatur häufig erwähnten, Zusammenhang zwischen den Gesamt-IgE-Werten und dem Alter der Patienten gibt, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. (Genser und Schmid-Grendelmeier 2016) Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ($R=0,075$) zeigte in dieser Arbeit allerdings keine signifikante Korrelation ($p= 0,635$) zwischen Gesamt-IgE und Alter (Tab.5). Es liegt somit nur eine Scheinkorrelation vor.

Die Werte des spezifischen IgEs für Rocuronium und Suxamethonium wurden ebenfalls bestimmt. Die Werte variierten zwischen 0,01-0,07 kUA/l und entsprechen somit der CAP-Klasse 0. Ab einem Wert von 0,35 kUA/l spricht man von einem grenzwertig positiven Wert.

5.3. Mastzelltryptase

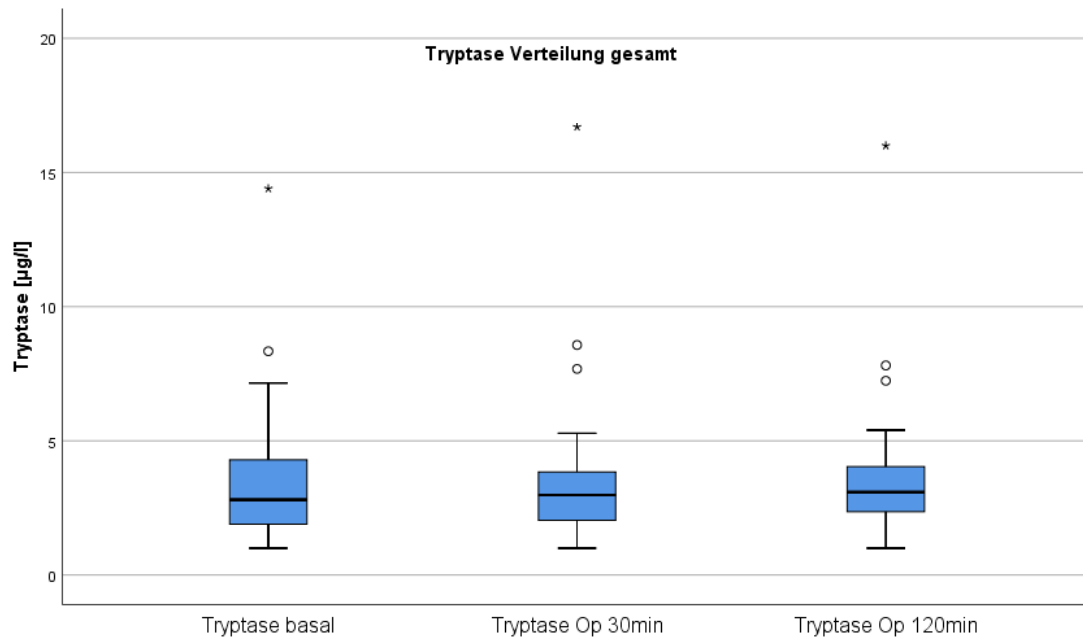


Abb. 10: Vergleich der Konzentration der basalen Mastzelltryptase mit der 30 und 120 Minuten nach Narkoseeinleitung gemessenen Tryptase

Abbildung 10 zeigt die Werte der Mastzelltryptase als Basalwert, sowie 30 Minuten und 120 Minuten nach Narkoseeinleitung. Sie variierten zwischen 1,0 µg/l und 16,70 µg/l. Die Werte eines Patienten, die zwischen 54,9 µg/l (basaler Tryptasewert) und 60,3 µg/l lagen, wurden von der Studie ausgeschlossen, da die basale Mastzelltryptase mit 54,90 µg/l bereits über dem Normwert von 20 µg/l lag (siehe Ausschlusskriterien). Ein anderer Patient zeigte im Vergleich zum Gesamtkollektiv ebenfalls deutlich erhöhte Werte zwischen 14,40 (basaler Tryptasewert) und 16,70 µg/l (mit Sternchen markiert).

Es zeigte sich, dass die Werte für die verschiedenen Messzeitpunkte (pro Patient) kaum variieren und die meisten Werte sich im Bereich von <11,4 µg/l aufhalten. (Gastaminza et al. 2018) Der Median der basalen Tryptase lag bei 2,81 µg/l, der der Tryptase bestimmt 30 Minuten nach Narkose-Einleitung bei 2,98 µg/l, und der gemessen 120 Minuten nach Narkose-Einleitung bei 3,09 µg/l.

Mithilfe der Formel: $[\text{Aktuell gemessener Tryptase-Wert} - (1,2 \times \text{Basalwert} + 2)] \mu\text{g/ml}$ wird ermittelt, ob ein Tryptasewert als Hinweis auf eine mögliche Anaphylaxie erhöht ist (bei positivem Wert der Formel der Fall). Die Anwendung der Formel auf die erhobenen Werte zeigte, dass keine auffälligen Anstiege intraoperativ im Verhältnis zum Basalwert der Tryptase in unserem Patientenkollektiv vorlagen.

Selbst die erhöhten Tryptasewerte des einen, ausgeschlossenen Probanden überschreiten diese Schwelle nicht. Der Basalwert betrug in diesem Fall 54,9 µg/l, setzt man dies in die Formel ein $(1,2 \times 54,9 + 2)$ µg/ml, erhält man einen Wert von 67,88 µg/ml. Die intraoperativen Werte nach 30 sowie 120 Minuten betragen bei diesem Patienten lediglich 59,2 µg/l, sowie 60,3 µg/l. Somit lag kein bedeutsamer Tryptaseanstieg vor.

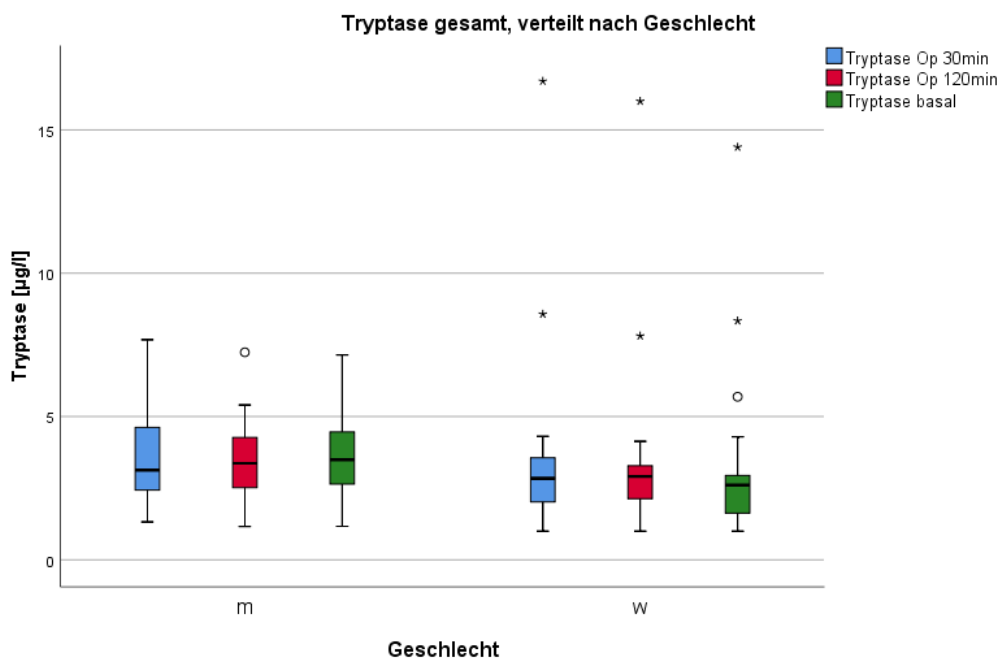


Abb. 11: Mastzelltryptase der verschiedenen Abnahmezeitpunkte s. Abb. 10 aufgeteilt nach Geschlecht als Box-Plot

In Abb.11 sind die Tryptasewerte zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten zusätzlich nach Geschlecht getrennt dargestellt. Die Tryptasewerte der weiblichen Probanden zeigten insgesamt niedrigere Werte als die der männlichen Probanden. Allerdings fanden sich bei den weiblichen Probanden einige „Tryptase-Ausreißer“. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurde überprüft, ob sich die einzelnen absoluten Tryptasewerte geschlechtsspezifisch unterscheiden. Hinsichtlich der basalen Tryptasekonzentration ($p = 0,063$), der Tryptasekonzentration nach 30 Minuten ($p = 0,268$) sowie nach 120 Minuten ($p = 0,159$) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer Geschlechtsverteilung ermittelt werden.

Tryptase Op 30min	Tryptase Op 120min	Tryptase basal
----------------------	-----------------------	----------------

Mann-Whitney-U-Test	176,500	164,500	146,500
Wilcoxon-W	407,500	395,500	377,500
Z	-1,107	-1,409	-1,862
Asymp. Sig. (2-seitig)	,268	,159	,063

a. Gruppenvariable: Geschlecht 1=m 2=w

Tab.6: Mann-Whitney-U-Test bezüglich Tryptase und Geschlecht

Korrelation nach Pearson zwischen Tryptase basal und Alter

Um herauszufinden, ob die Tryptasewerte durch weitere Faktoren, wie z. B. das Alter beeinflusst werden, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson auch für die Tryptase basal und das Alter dargestellt. Diesbezüglich zeigte sich eine mittelstarke positive Korrelation, weil der Korrelationskoeffizient 0,499 beträgt. (gerundet 0,5). Da der p-Wert <0,01 ist, zeigt sich in dieser Arbeit eine Signifikanz zwischen der Höhe des Alters und der Höhe der basalen Tryptase.

		Alter	Tryptase basal
Alter	Pearson-Korrelation	1	,499
	Sig. (2-seitig)		<,001
	N	42	42
Tryptase basal	Pearson-Korrelation	,499	1
	Sig. (2-seitig)	<,001	
	N	42	42

Tab.7: Korrelation nach Pearson von Tryptase basal und dem Alter

Andere Korrelationen, beispielsweise zwischen den Tryptasewerten und einer intraoperativen Hypotonie, der Anästhesiedauer oder den eingesetzten Muskelrelaxantien konnten ausgeschlossen werden.

Korrelation nach Pearson zwischen Tryptase basal und Gesamt-IgE

Ebenso wurden die Tryptasewerte mit dem Gesamt-IgE korreliert, um festzustellen, ob Probanden mit erhöhtem IgE eher erhöhte Tryptasewerte aufweisen. Bezüglich der Korrelation zwischen Tryptase basal und dem Gesamt-IgE zeigte sich keine Korrelation (Tab.8).

		Tryptase basal	Gesamt IgE
Tryptase basal	Pearson-Korrelation	1	,035

	Sig. (2-seitig)		,827
	N	42	42
Gesamt IgE	Pearson-Korrelation	,035	1
	Sig. (2-seitig)	,827	
	N	42	42

Tab.8: Korrelation nach Pearson der Tryptase basal mit dem Gesamt-IgE

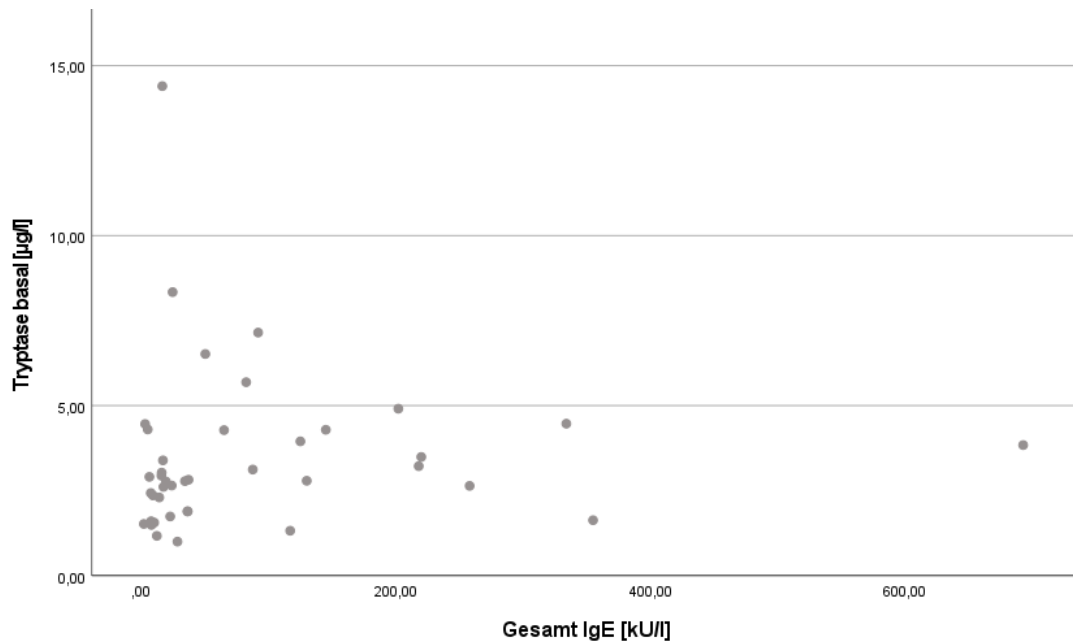


Abb.12: Tryptase basal [$\mu\text{g/l}$] in Korrelation zum Gesamt-IgE [kU/l]

Korrelation nach Pearson zwischen Atopikern und Gesamt-IgE

Eine nennenswerte mittelstarke positive Korrelation zeigte sich zwischen den Atopikern und dem Gesamt-IgE, da der Korrelationskoeffizient nach Pearson gerundet 0,5 beträgt. Der p-Wert ist signifikant und beträgt $p=0,001$. Atopiker zeigten somit höhere Gesamt-IgE-Werte.

Atopiker	Korrelation nach Pearson	1	,493**
	Signifikanz (2-seitig)		,001
	N	41	41
Gesamt IgE	Korrelation nach Pearson	,493**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,001	
	N	41	42

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab.9: Korrelation nach Pearson zwischen Atopikern und Gesamt-IgE

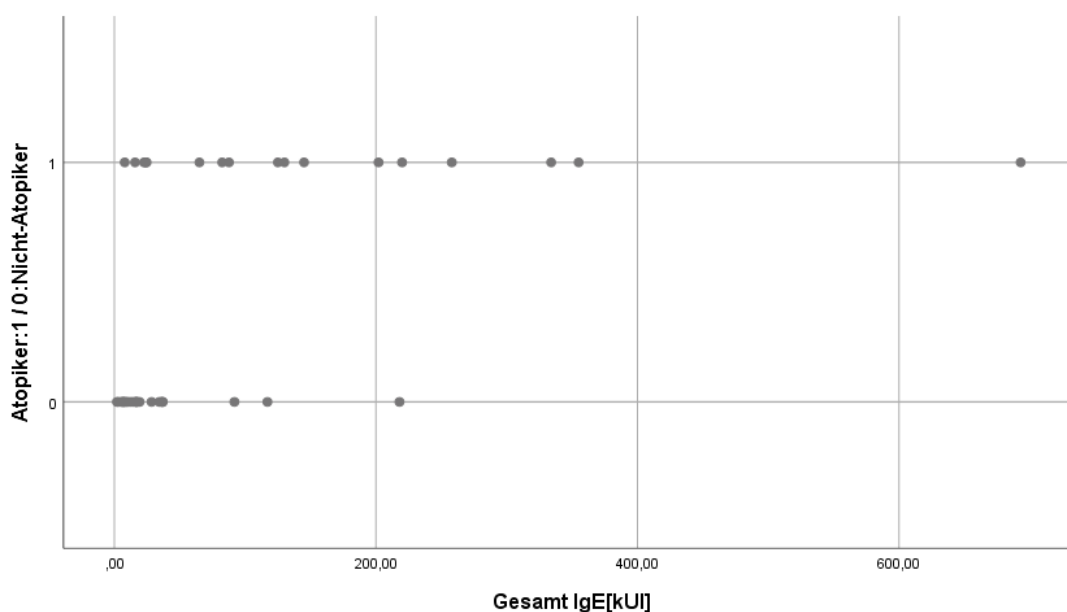


Abb. 13: Atopiker/Nicht-Atopiker in Korrelation zum Gesamt-IgE [kU/l]

5.4. Positive Pricktests der Muskelrelaxantien

Für alle vier Muskelrelaxantien wurden bei 34 der 42 Patienten Pricktests durchgeführt. Bei den anderen acht Patienten fehlen die Hauttestungen, da sie bereits zuvor entlassen wurden oder sie die Studienteilnahme für die Hauttestungen ablehnten. Für die Muskelrelaxantien Rocuronium, Cis-Atracurium sowie Succinylcholin gab es keine positiven Pricktests. Lediglich bei Mivacurium trat ein positiver Pricktest mit einer mittleren Quaddelgröße von 6mm auf. Dieser Patient wurde jedoch aufgrund einer bekannten Mivacuriumallergie von der Studie ausgeschlossen. Somit gab es keinen einzigen positiven Pricktest.

5.5. Positive Intrakutantests der Muskelrelaxantien

Medikamente	Konzentration	Positive Tests	Prozentwert	Gesamtanzahl	Verdünnung 10 ⁻²	Verdünnung 10 ⁻³
Rocuronium	10 mg/ml	24	70,6	34,0	19	5
Succinylcholin	20 mg/ml	7	20,6	34,0	5	2
Cis-Atracurium	2 mg/ml	25	73,5	34,0	13	12
Mivacurium	2 mg/ml	33	97,1	34,0	3	30
Summe		89			40	49

Tab.10: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots der verschiedenen Muskelrelaxantien

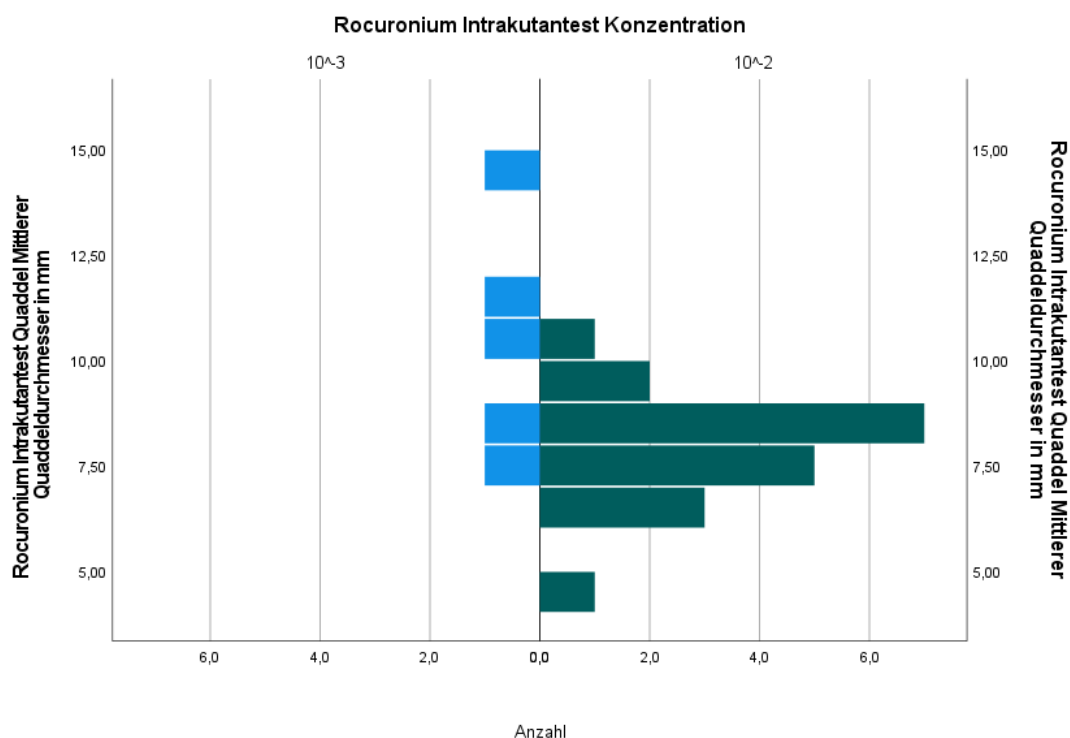


Abb.14: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Rocuronium in mm nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10⁻³ und grün Verdünnungsstufe 10⁻²) (positiv n=24)

Für das Muskelrelaxans Rocuronium waren 24 von 34 Intrakutantests positiv (70,6 %). Bei einer Verdünnung von 10⁻³ zeigten bereits fünf (14,7%) der Intrakutantests ein positives Ergebnis, bei 10⁻² war bei weiteren 19 Probanden (55,9%) eine positive Reaktion (Abb.14) ersichtlich.

Nach Kim et al. ist erst ein Intrakutantest-Ergebnis \geq 8mm als positiv anzusehen, die Ergebnisse wurden daher auch entsprechend dieser Definition ausgewertet. (Kim et

al 2018; Dhonneur,Gilles,MD und Combes,Xavier,MD: 2004; Mertes et al. 2007; Berg und Heier 2003; Levy et al. 2000)

Medikamente	Konzentration	Positive Tests	Prozentwert	Gesamtanzahl	Verdünnung 10 ⁻²	Verdünnung 10 ⁻³
Rocuronium	10 mg/ml	14	41,2	34,0	10	4
Succinylcholin	20 mg/ml	3	8,8	34,0	3	0
Cis-Atracurium	2 mg/ml	16	47,1	34,0	8	8
Mivacurium	2 mg/ml	21	61,8	34,0	2	19
Summe		54			23	31

Tab.11: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit ≥ 8 mm Quaddelgröße der verschiedenen Muskelrelaxantien und nach Verdünnungsstufen aufgeteilt

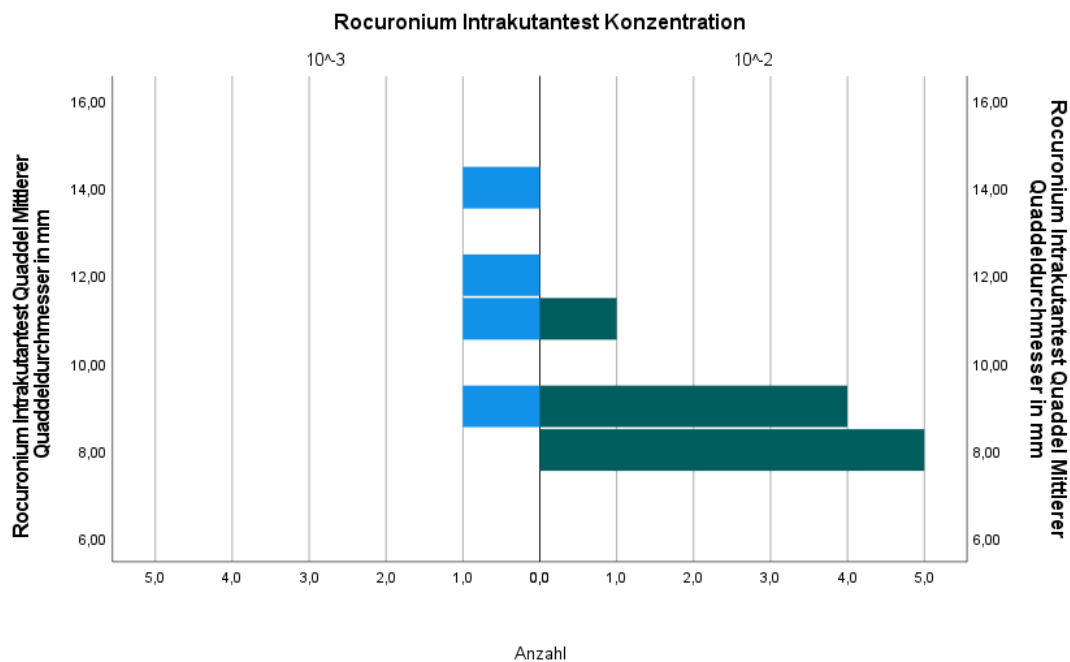


Abb.15: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm von Rocuronium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10⁻³ und grün Verdünnungsstufe 10⁻²)(positiv n=14)

Eine Quaddelgröße von ≥ 8 mm zeigten 14 von 34 Probanden. Davon zeigten bereits bei einer Verdünnung von 10⁻³ vier (11,8%) der Intrakutantests ein positives Ergebnis, bei 10⁻² war bei weiteren zehn Probanden (29,4%) eine positive Reaktion ersichtlich.

Wilcoxon-W	206,000
Z	-2,258
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,024
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,024 ^b

Tab. 12: Mann-Whitney-U-Test für die einzelnen Verdünnungsstufen des Intrakutantests mit Rocuronium für alle positiven Testungen

Mann-Whitney-U	4,500
Wilcoxon-W	59,500
Z	-2,257
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,024
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,024 ^b

Tab. 13: Mann-Whitney-U-Test für die einzelnen Verdünnungsstufen des Intrakutantests für Rocuronium mit Quaddelgröße ≥ 8 mm

Der Mann-Whitney-U-Test wurde berechnet, um zu prüfen, ob sich die zwei Verdünnungsstufen im Intrakutantest von Rocuronium unterscheiden. Einmal wurde dieser Test für alle positiven Testungen mit doppeltem Quaddeldurchmesser (Tab.12) und einmal für alle Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm durchgeführt (Tab.13). Bezüglich dem mittleren Quaddeldurchmesser im Intrakutantest von Rocuronium gibt es einen signifikanten Unterschied ($p=0,024$) zwischen den Verdünnungsstufen. In Bezug auf die anderen drei Muskelrelaxantien (Succinylcholin, Cis-Atracurium und Mivacurium) im Intrakutantest, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verdünnungsstufen von 10^{-3} und 10^{-2} und der mittleren Quaddelgröße. Somit wurde die Nullhypothese angenommen (siehe Material und Methoden).

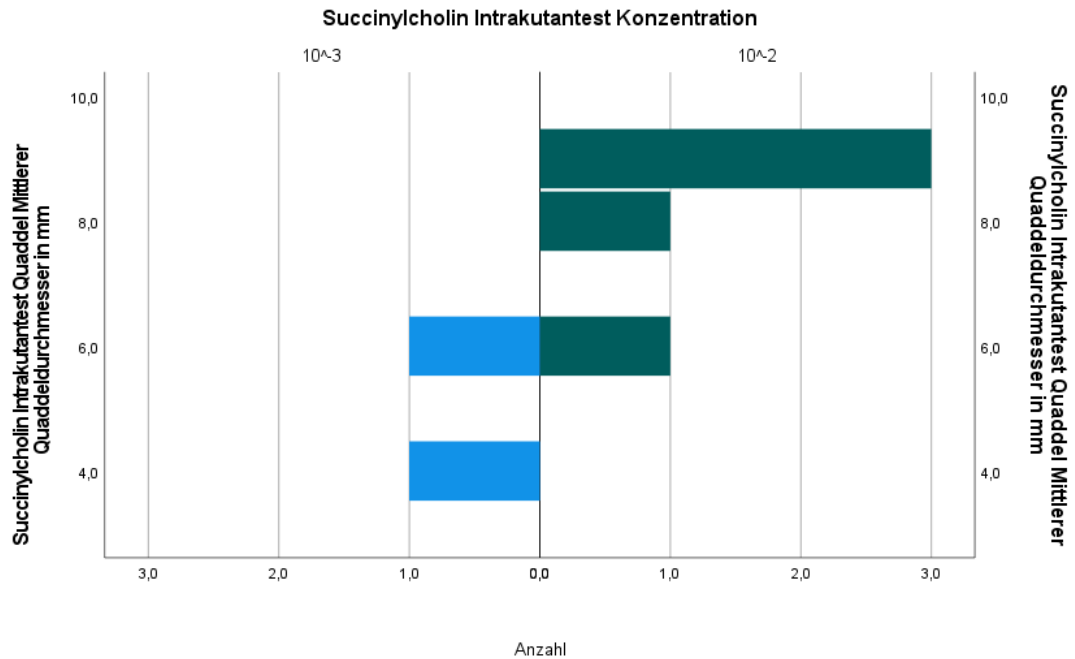


Abb.16: Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Succinylcholin nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2}) (positiv $n=7$)

Für Succinylcholin waren 7 von 34 Intrakutantests positiv (20,6%). Bei einer Verdünnung von 10^{-3} zeigten zwei (5,9%) ein positives Ergebnis, bei 10^{-2} weitere fünf Probanden (14,7%) (Abb.16). Der Median des mittleren Quaddeldurchmessers der Intrakutantests von Succinylcholin betrug hier 7,5 mm.

Wurde der Intrakutantest ab einem mittleren Quaddeldurchmesser von 8mm als positiv gewertet, waren 3 von 34 Intrakutantests positiv (8,8%). Hierbei zeigten bei einer Verdünnung von 10^{-3} keiner der Probanden ein positives Ergebnis, bei 10^{-2} drei Probanden. (Abb.17).

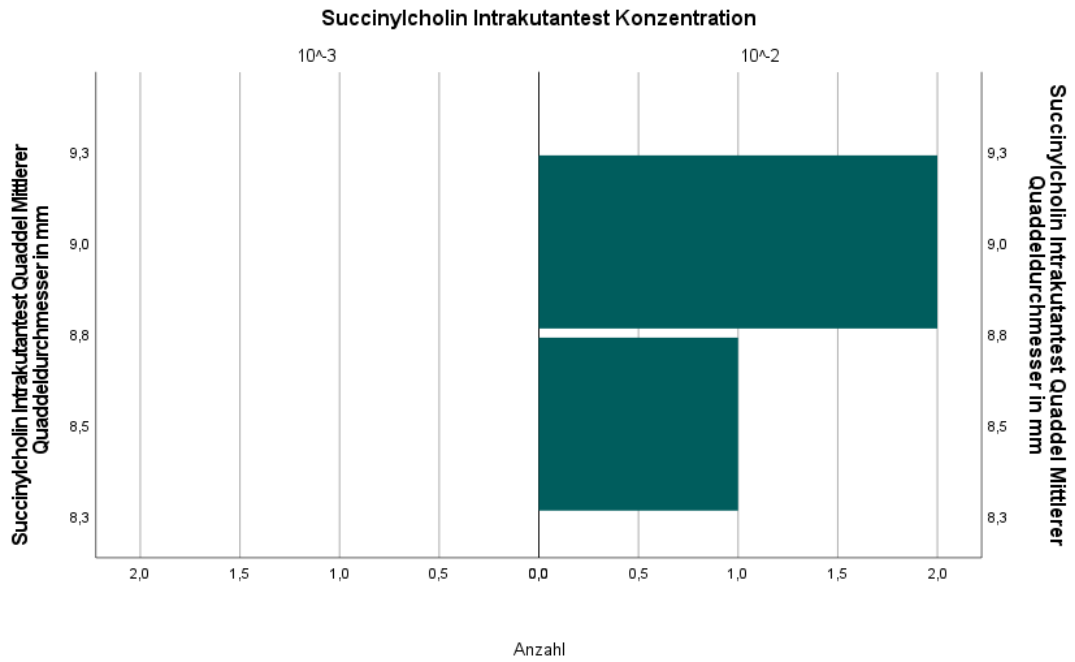


Abb. 17: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm von Succinylcholin nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2}) (positiv $n=3$)

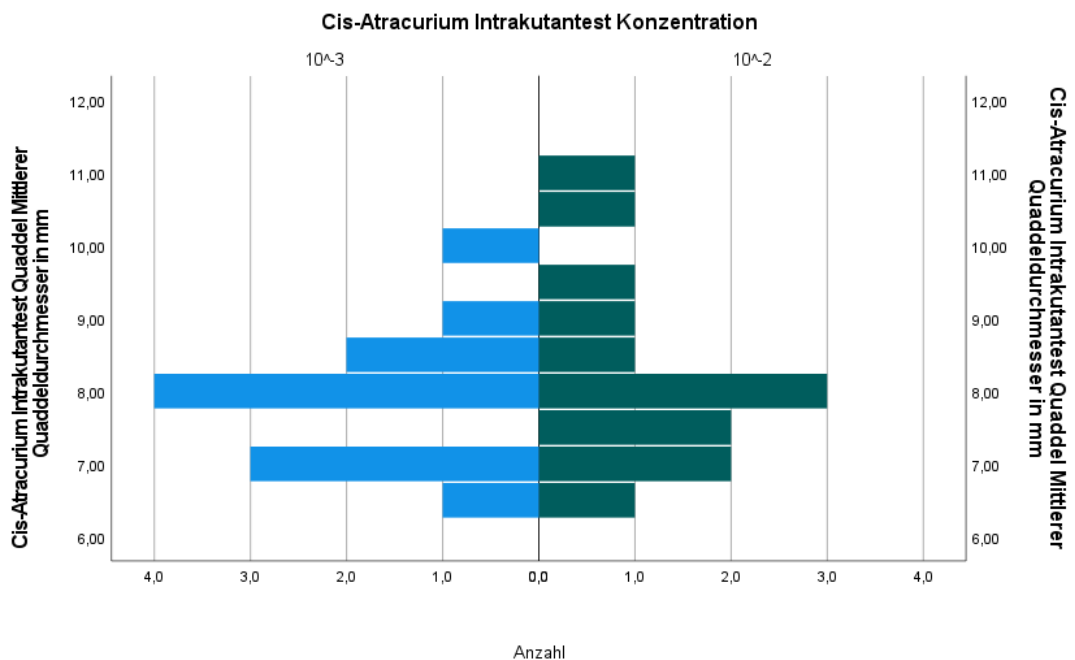


Abb. 18: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Cis-Atracurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2}) (positiv $n=25$)

Für Cis-Atracurium waren 25 von 34 Intrakutantests positiv (73,5%). Bei einer Verdünnung von 10^{-3} zeigten 12 (35,3 %) ein positives Ergebnis, bei 10^{-2} weitere 13 Probanden (38,2%). Der Median des mittleren Quaddeldurchmessers des Intrakutantests von Cis-Atracurium betrug 8 mm.

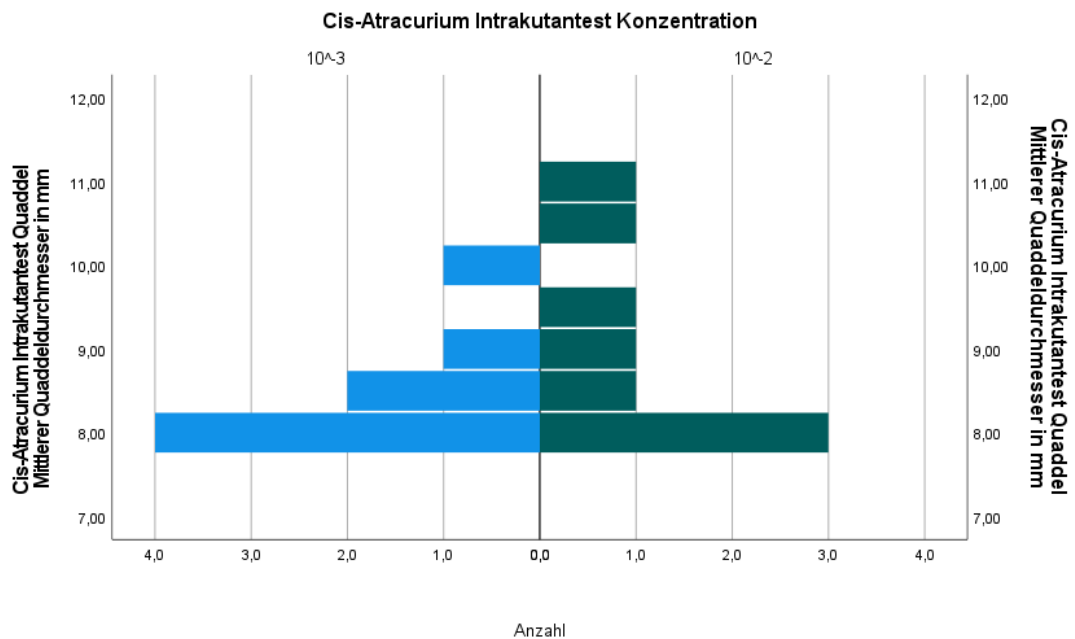


Abb. 19: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm von Cis-Atracurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv $n=16$)

Wurde der Intrakutantest ab einem mittleren Quaddeldurchmesser von 8mm als positiv gewertet waren 16 von 34 Intrakutantests positiv (47,1%). Bei einer Verdünnung von 10^{-3} zeigten acht (23,5%) ein positives Ergebnis, bei 10^{-2} weitere 8 Probanden (23,5%) (Abb.19).

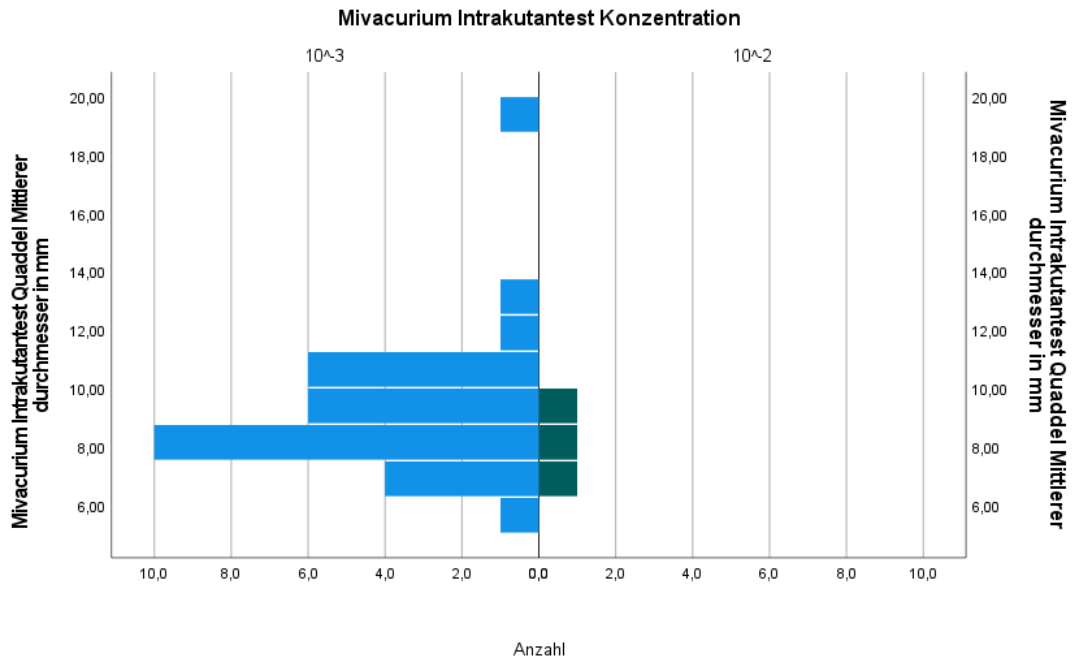


Abb.20: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit \geq doppeltem Durchmesser des initialen Depots von Mivacurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2})(positiv $n=33$)

Für Mivacurium waren 33 von 34 Intrakutantests positiv (97,1%). Bei einer Verdünnung von 10^{-3} zeigten 30 (88,2 %) ein positives Ergebnis, bei 10^{-2} weitere drei Probanden (8,8 %). Der Median des mittleren Quaddeldurchmessers des Intrakutantests von Mivacurium betrug 8,5mm. Das Maximum der mittleren Quaddelgröße zeigte mit 19mm im Vergleich zu den anderen drei Medikamenten den höchsten Wert.

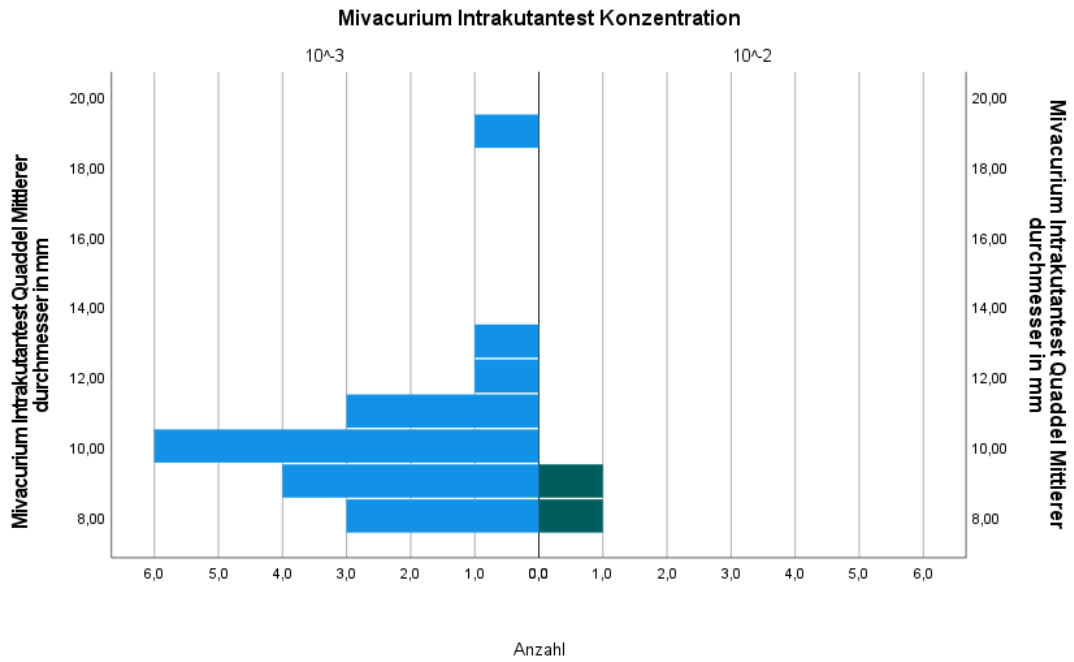


Abb.21: Die Verteilung der positiven Intrakutantests mit Quaddelgröße ≥ 8 mm von Mivacurium nach Verdünnungsstufen aufgeteilt (blau Verdünnungsstufe 10^{-3} und grün Verdünnungsstufe 10^{-2}) (positiv $n=21$)

Eine Quaddelgröße von ≥ 8 mm zeigten 21 von 34 Probanden. Bei einer Verdünnung von 10^{-3} zeigten bereits 19 (55,9%) ein positives Ergebnis, bei 10^{-2} war bei weiteren zwei Probanden (5,9%) eine positive Reaktion ersichtlich (Abb. 21).

Übersicht der Intrakutantestungen nach Konzentrationen aufgeteilt

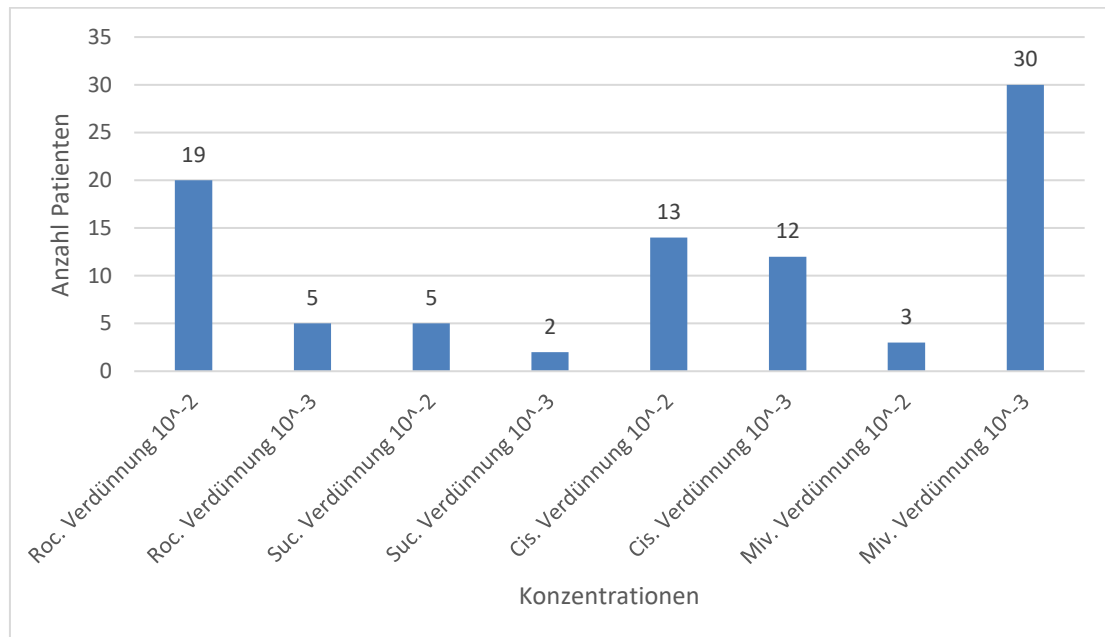


Abb.22: Übersicht der positiven Intrakutantestergebnisse (\geq doppelter Quaddeldurchmesser verglichen zum injizierten Depot) für die unterschiedlichen Muskelrelaxantien nach zwei verschiedenen Verdünnungsstufen (10^{-3} und 10^{-2}) aufgeteilt ($n=34$ Probanden). Die Konzentrationen werden in der Tabelle in Material und Methoden aufgeführt.

Abb.22 zeigt für Rocuronium, dass 19 von 34 Patienten erst bei einer höheren Konzentration bzw. der niedrigeren Verdünnungsstufe von 10^{-2} reagiert haben. Bei Succinylcholin und Cis-Atracurium ist das Verhältnis der positiven Intrakutantests für die unterschiedlichen Verdünnungen ausgeglichener, wobei von allen vier Muskelrelaxantien auf Succinylcholin die wenigsten Patienten im Intrakutantest positiv reagiert haben. Bei Mivacurium reagierten 30 von 34 Patienten bei der niedrigeren Konzentration von 10^{-3} und bei 10^{-2} drei Patienten. Somit zeigten insgesamt 33 der 34 getesteten Patienten für den Intrakutantest mit Mivacurium ein positives Ergebnis.

Potentielle „Kreuzreaktivitäten“ der Muskelrelaxantien im Intrakutantest

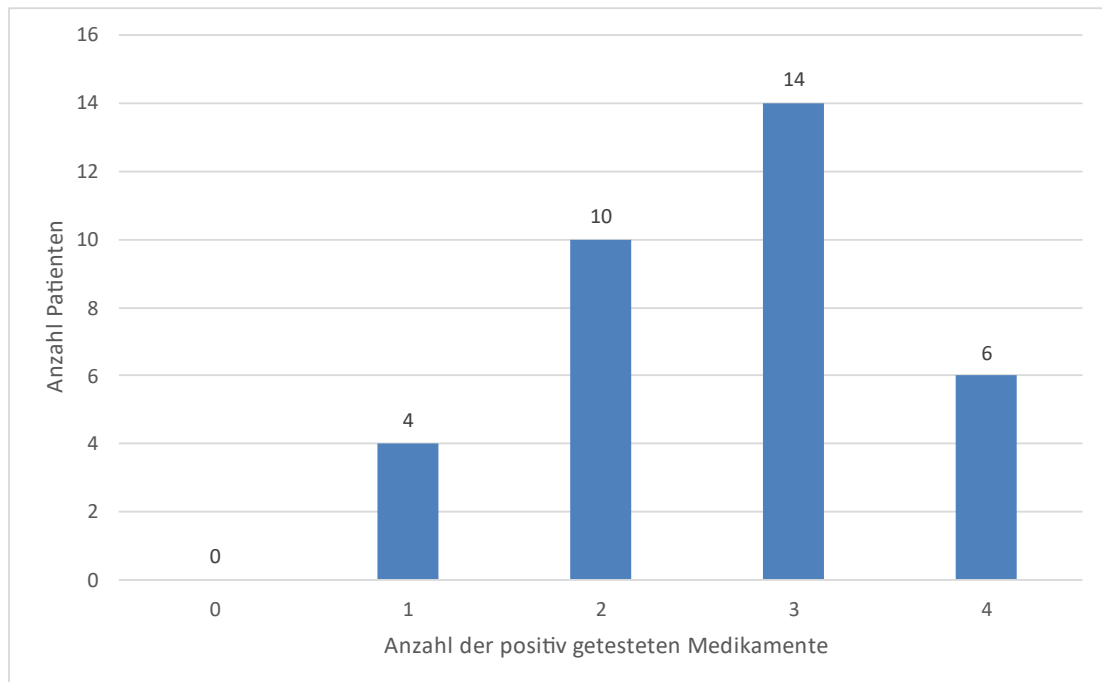


Abb.23: Anzahl der Patienten, die auf mehrere Muskelrelaxantien gleichzeitig positiv reagierten (\geq doppelter Quaddeldurchmesser verglichen zum injizierten Depot) ($n=34$ Probanden).

Es gab keinen Probanden, der auf keines der Muskelrelaxantien im Intrakutantest reagiert hatte. Auf nur ein Muskelrelaxans hatten vier Probanden reagiert. Auf insgesamt zwei verschiedene Muskelrelaxantien im Intrakutantest reagierten bereits zehn Probanden. Die meisten reagierten auf insgesamt drei verschiedene Muskelrelaxantien im Intrakutantest (14 Probanden) und sechs zeigten auf alle vier getesteten Muskelrelaxantien ein positives Ergebnis.

5.6. Korrelation nach Pearson zwischen Gesamt-IgE-Konzentration und Reaktivität im Intrakutantest

Um herauszufinden, ob erhöhte IgE-Werte mit positiven Testergebnissen auf Muskelrelaxantien im Intrakutantest assoziiert sind, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson für das Gesamt-IgE und die Reaktivität im Intrakutantest bestimmt.

		Rocuronium Intrakutantest Quaddel Mittlerer Quaddeldurchm esser in mm	Gesamt IgE
Rocuronium Intrakutantest	Korrelation nach Pearson	1	,354
Quaddel Mittlerer	Signifikanz (2-seitig)		,090
Quaddeldurchmesser in mm	N	24	24
Gesamt IgE	Korrelation nach Pearson	,354	1
	Signifikanz (2-seitig)	,090	
	N	24	42

Tab.14: Korrelation nach Pearson zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Rocuronium mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot

Für die Korrelation zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität im Intrakutantest mit Rocuronium ließ sich keine Signifikanz feststellen ($p=0,09$).

		Succinylcholin Intrakutantest Quaddel Mittlerer Quaddeldurchm esser in mm	Gesamt IgE
Gesamt IgE	Korrelation nach Pearson	1	-,185
	Signifikanz (2-seitig)		,691
	N	42	7
Succinylcholin Intrakutantest	Korrelation nach Pearson	-,185	1
Quaddel Mittlerer	Signifikanz (2-seitig)	,691	
Quaddeldurchmesser in mm	N	7	7

Tab.15: Korrelation nach Pearson zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Succinylcholin mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot

Bezüglich der Korrelation zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität im Intrakutantest mit Succinylcholin, ließ sich ebenfalls keine Signifikanz feststellen ($p=0,69$).

		Gesamt IgE	Cis-Atracurium Intrakutantest Quaddel Mittlerer Quaddeldurchm esser in mm
Gesamt IgE	Korrelation nach Pearson	1	-,016
	Signifikanz (2-seitig)		,938
	N	42	25
Cis-Atracurium Intrakutantest Quaddel Mittlerer Quaddeldurchmesser in mm	Korrelation nach Pearson	-,016	1
	Signifikanz (2-seitig)	,938	
	N	25	25

Tab. 16: Korrelation nach Pearson zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Cis-Atracurium mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot

Auch die Korrelation zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität im Intrakutantest mit Cis-Atracurium zeigte keine Signifikanz ($p=0,938$).

		Gesamt IgE	Mivacurium Intrakutantest Quaddel Mittlerer durchmesser in mm
Gesamt IgE	Korrelation nach Pearson	1	,036
	Signifikanz (2-seitig)		,841
	N	42	33
Mivacurium Intrakutantest Quaddel Mittlerer durchmesser in mm	Korrelation nach Pearson	,036	1
	Signifikanz (2-seitig)	,841	
	N	33	33

Tab. 17: Korrelation nach Pearson zwischen Gesamt-IgE und der Reaktivität des Intrakutantests mit Mivacurium mit einem doppelten Quaddeldurchmesser \geq dem initialen Depot

Bei Mivacurium und der Korrelation zwischen dem Gesamt-IgE und der Reaktivität im Intrakutantest, zeigte sich ebenso keine Signifikanz ($p=0,84$).

5.7. Korrelation nach Pearson zwischen der Reaktivität im Intrakutantest von Succinylcholin und Cis-Atracurium

		Succinylcholin Intrakutantest Quaddel Mittlerer Quaddeldurchmesser in mm	Cis-Atracurium Intrakutantest Quaddel Mittlerer Quaddeldurchmesser in mm
Succinylcholin Intrakutantest	Korrelation nach Pearson	1	,929**
Quaddel Mittlerer	Signifikanz (2-seitig)		,007
Quaddeldurchmesser in mm	N	6	6
Cis-Atracurium Intrakutantest	Korrelation nach Pearson	,929**	1
Quaddel Mittlerer	Signifikanz (2-seitig)	,007	
Quaddeldurchmesser in mm	N	6	25

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab. 18: Korrelation nach Pearson zwischen der Reaktivität im Intrakutantest von Succinylcholin und Cis-Atracurium

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation nach Pearson für positive Befunde auf die beiden Muskelrelaxantien Succinylcholin und Cis-Atracurium im Intrakutantest ($p=0,007$). Da $r=0,929$ beträgt und zudem positiv ist, kann von einem positiven linearen Zusammenhang der Reaktivität beider Medikamente ausgegangen werden. Probanden, die einen erhöhten Quaddeldurchmesser im Intrakutantest mit Succinylcholin zeigten, zeigten diesen auch bei Cis-Atracurium und umgekehrt.

5.8. Korrelation des Geschlechtes mit der Reaktivität der Muskelrelaxantien im Intrakutantest

Mittels des Chi-Quadrat-Tests lässt sich zeigen, ob es eine Korrelation zwischen ordinal und nominal verteilten Variablen gibt. Hier wurde der Zusammenhang von Geschlecht und Reaktivität im Intrakutantest für die verschiedenen Muskelrelaxantien getestet. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang für alle 4 Muskelrelaxantien. Ebenso konnte keine Korrelation zwischen der Reaktivität der Muskelrelaxantien und dem Alter, der Zahl bereits früher in Vollnarkose durchgeführten operativer Eingriffe oder der Tryptase gezeigt werden.

5.9. Basophilen-Aktivierungstest (BAT)

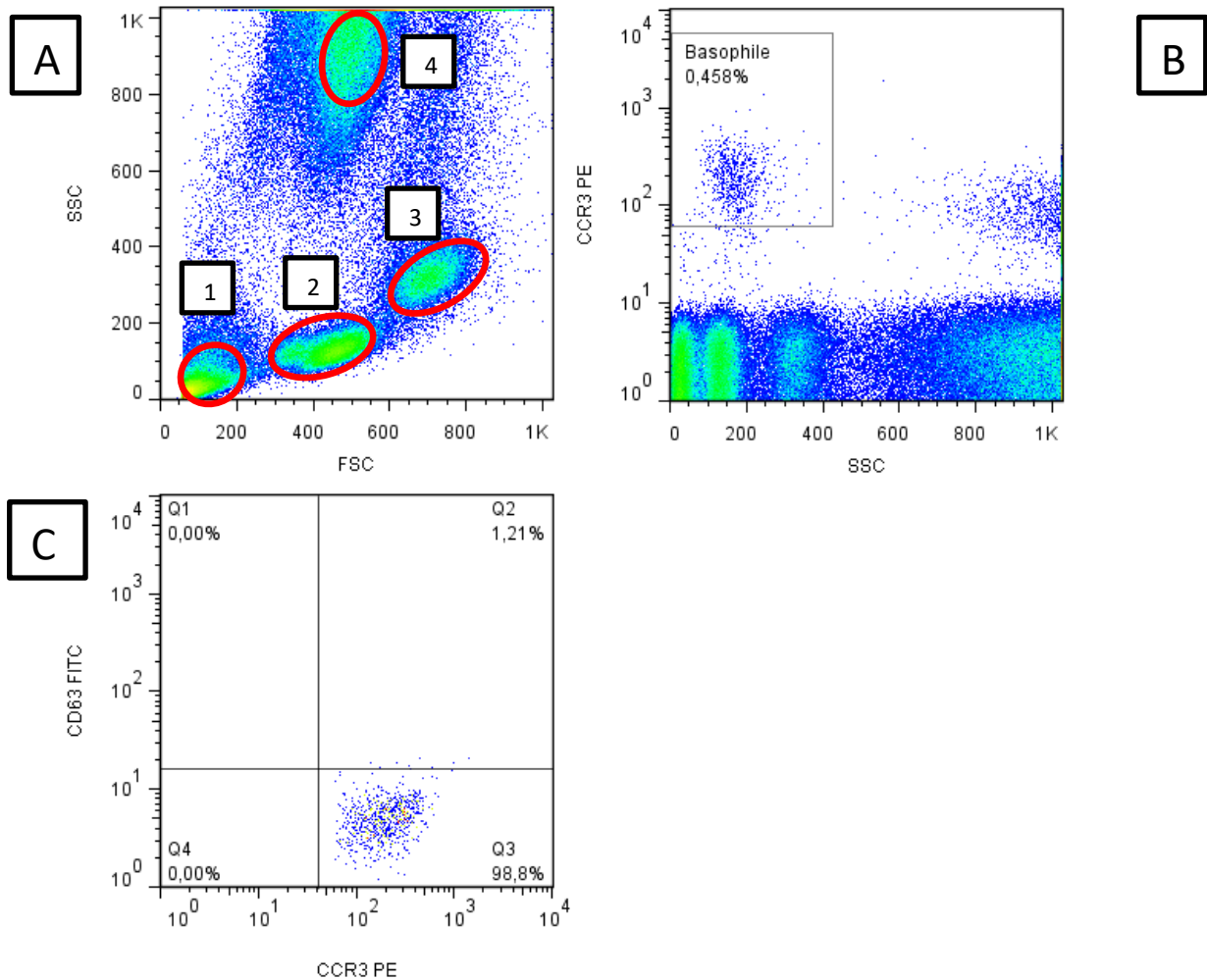


Abb.24: BAT mit einer unstimulierten Basisprobe aus Vollblut eines Patienten

A:1=Lymphozyten, 2= Monozyten, 3= Tote Zellen, 4= Granulozyten

Die Abb.24 zeigt exemplarisch die Basisprobe als unstimulierte, negative Kontrolle eines Patienten. In A ist auf der y-Achse der SSC (Side Scatter) dargestellt. Dieser zeigt das durch den Laser im Durchflusszytometer erzeugte Seitwärtsstreulicht an, welches ein Maß für die Brechung des Lichts im rechten Winkel ist (er ist u. a. abhängig von der Granularität der Zelle). Die x-Achse zeigt den FSC (Forward Scatter) an. Dieser gibt die Beugung des Lichts im flachen Winkel an (abhängig vom Volumen der Zelle). Das FSC- versus SSC-Gating ist somit für eine initiale Charakterisierung der Zellpopulation in einer Blutprobe nützlich. Abb. 24A zeigt verschiedene Zellpopulationen der untersuchten Vollblutprobe. Zunächst sind links unten

verschiedene Leukozytenpopulationen, hier die Lymphozyten und Monozyten, zu sehen. Im oberen rechten Quadranten werden die Granulozyten dargestellt, unten rechts die toten Zellen der Blutprobe.

Abb.24B zeigt das anschließende Gating der Basophilen (0,458%), welche sich durch die Granularität und CCR3-Expression von anderen Zellpopulationen abgrenzen lassen (der Chemokinrezeptor CCR3 ist auf basophilen, eosinophilen sowie gering auf CD3 positiven T-Lymphozyten exprimiert). Anhand der CD63-Expression der Basophilen (Abb.24C) kann der Aktivitätsstatus der Basophilen bestimmt werden (CD63 ist dabei ein typischer Aktivierungsmarker für Basophile). (GANZIMMUN Diagnostics AG 2018)

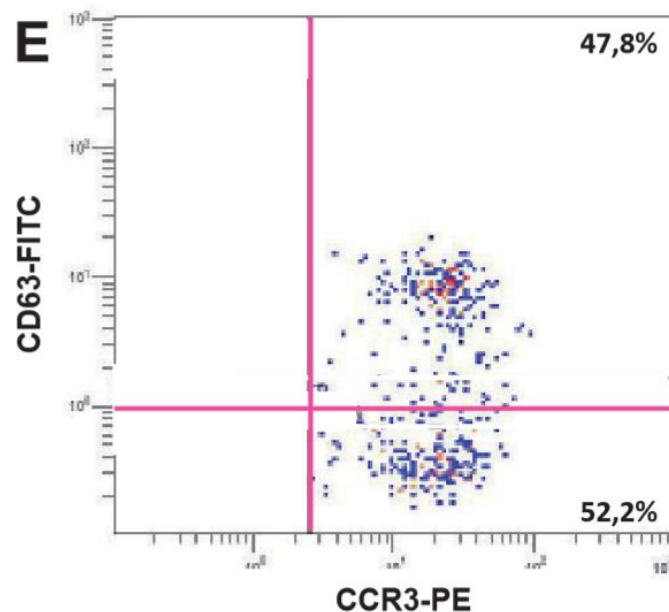


Abb.25: Durchflusszytometrische Analyse der Aktivierung von Basophilen nach Stimulation mit dem Allergen (Klimek et al. 2019)

In Abb.25 werden nur noch aktivierte und nicht aktivierte Basophile angezeigt, somit entspricht dies Abbildung 24C mit lediglich einer positiven Basophilenpopulation. Auf der x-Achse wird CCR3 als Basophilenmarker dargestellt und auf der y-Achse CD63 als Aktivierungsmarker dargestellt. Es zeigt sich eine Basophilenstimulation von 47,8%. Dieser Wert zeigt einen positiven BAT an, da er über dem Cut-off für Arzneimittel von $\geq 5\%$ liegt.

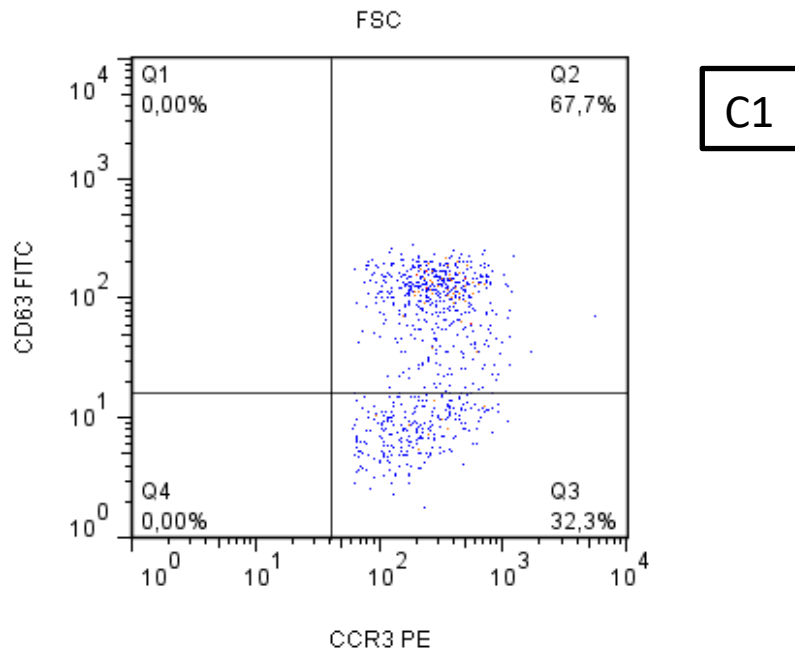


Abb.26: BAT mit der IgE-Rezeptor-abhängigen Stimulationskontrolle anti-FcεRI

Mittels zwei verschiedener und unabhängiger Stimulationskontrollen kann man die Vitalität und Aktivität der Basophilen überprüfen. Anti-FcεRI und fMLP sind die beiden Positivkontrollen. Der monoklonale Antikörper gegen den Rezeptor anti-FcεRI simuliert die IgE vermittelte Aktivierung. Die Patientenprobe zeigt eine auswertbare Positivkontrolle in 26C1 von 67,7 %. Dies liegt über 10 %. Falls eine Basophilenaktivierung unter 10% vorläge, wäre die Patientenprobe aufgrund nicht ausreichend stimulierbarer Basophiler nicht auswertbar. (GANZIMMUN Diagnostics AG 2018)

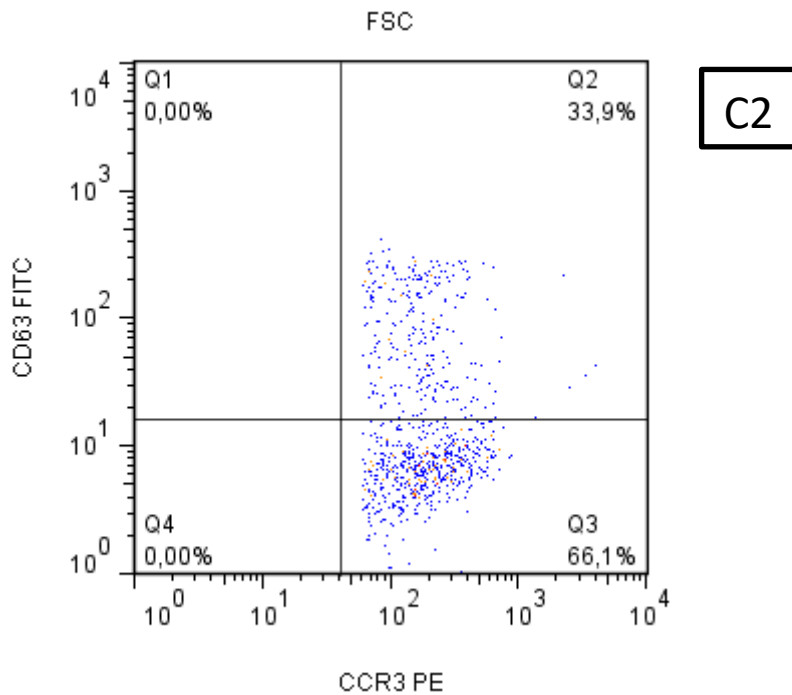


Abb.27: BAT mit der unspezifischen Stimulationskontrolle fMLP

Bei Non-Respondern (Positivkontrolle mit weniger als 10% aktivierter Basophiler) werden die Basophilen durch Inkubation mit dem anti-FcεRI-Antikörper nicht eindeutig stimuliert. Das Tripeptid N-Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin (fMLP), welches die Basophilen nicht IgE vermittelt, unspezifisch aktiviert, dient als zweite Positivkontrolle. In Abb. 27C2 zeigt sich eine auswertbare Positivkontrolle von 33,9%.

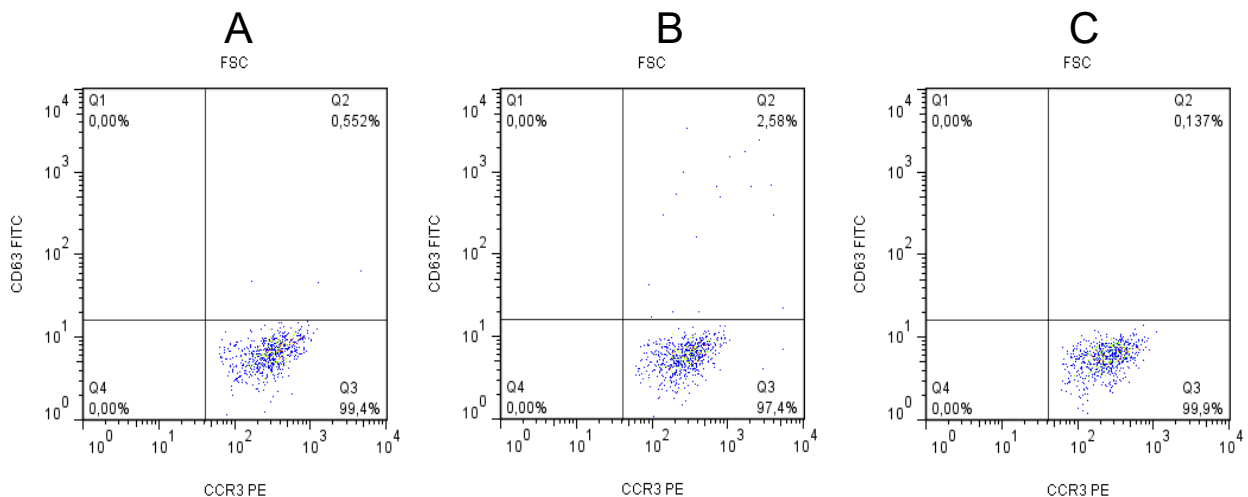


Abb.28: BATs mit Muskelrelaxantien: Mivacurium(A), Cis-Atracurium(B), Rocuronium(C)

In Abb.28 zeigt sich keine Aktivierung von Basophilen durch Mivacurium, Cis-Atracurium und Rocuronium. Für das Medikament Succinylcholin wurde kein BAT durchgeführt. Hier handelt es sich um exemplarische Abbildungen des BATs eines Patienten, welcher in die Arbeit miteingeschlossen wurde. Es wurden insgesamt bei 6 Patienten BATs mit Muskelrelaxantien durchgeführt, dies entspricht 14 BATs, davon 5 mit Rocuronium, 5 mit Mivacurium und 4 mit Cis-Atracurium.

Bei einer Stimulierung der Basophilen durch ein Allergen sollte es zu einer mindestens Verdoppelung des Anteils der CD63-positiven Basophilen in der mit dem Allergen stimulierten Kontrolle gegenüber der nicht stimulierten Kontrolle kommen. Um eine optimale Sensitivität und Spezifität für den Flow-CAST zu bekommen, werden bestimmte Cut-off-Werte vorgegeben. Bei den Medikamenten, unter die die Muskelrelaxantien fallen, ist der Cut-off $\geq 5\%$ (im Vergleich stimulierter und nicht stimulierter Kontrolle), es sollten also mindestens 5% der Basophilen durch das zugegebene Muskelrelaxans aktiviert werden, um von einer positiven Reaktion zu sprechen. In Abb.28A zeigt sich im oberen rechten Quadranten ein Anteil von 0,552% an Basophilen, die nach Inkubation mit Mivacurium verstärkt CD63 exprimieren und somit aktiviert wurden. Dieser Wert liegt unter dem Cut-off von 5 %, somit ist der BAT negativ. Die weiteren vier durchgeführten BATs zeigen für Mivacurium ebenfalls ein negatives Ergebnis und werden hier nicht weiter aufgeführt.

Bei Cis-Atracurium zeigt sich bei dem gleichen Patienten in Abb.28B im rechten Quadranten ein Anteil von 2,58 % an Basophilen, die nach Inkubation mit Cis-Atracurium verstärkt CD63 exprimieren und somit aktiviert wurden. Der Wert liegt also ebenfalls unter dem Cut-off von 5% und der BAT ist auch hier negativ. Dies lässt sich auch bei den weiteren drei durchgeführten BATs mit Cis-Atracurium feststellen.

In Abb.28C zeigt sich im oberen rechten Quadranten ein Anteil von 0,137% an Basophilen, die nach Inkubation mit Rocuronium verstärkt CD63 exprimieren und somit aktiviert wurden. Auch dieser Wert liegt unterhalb des Cut-off-Wertes von 5 %, sodass auch hier der BAT ein negatives Ergebnis anzeigt. Die weiteren vier BATs mit Rocuronium waren ebenfalls negativ. Insgesamt waren alle BATs der drei Muskelrelaxantien Mivacurium, Cis-Atracurium und Rocuronium bei allen sechs Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, negativ. Da alle 6 Patienten auf Succinylcholin negativ reagierten, wurde für Succinylcholin kein BAT erstellt.

6. Diskussion

6.1. Patientenkollektiv

Die Gruppe der in die Studie eingeschlossenen Patienten bestand aus 42 Probanden, nachdem aufgrund einer vorbekannten Arzneimittelallergie auf Mivacurium und diesbezüglich positivem Pricktest ein Patient von der Studie ausgeschlossen werden musste. Es handelte sich um ein Patientenkollektiv, welches sich zur elektiven Operation in der Dermatologie einfand. Damit handelte es sich um kein Risikokollektiv; wie beispielsweise Patienten mit atopischer Neigung oder einer intraoperativen Anaphylaxie in der Vorgeschichte.

Die Geschlechtsverteilung der Probandengruppe war nahezu homogen. Die Altersverteilung von 24-73 Jahren wies eine große Spannweite auf. Es wäre jedoch interessant gewesen, ob bei über 75-jährigen Patienten oder bei Kindern bzw. Jugendlichen andere Ergebnisse vorzufinden wären. In der durchgeführten Literaturrecherche gab es hierzu keine Daten.

6.2. Allergiker

Im Probandenkollektiv wurden die Patienten zunächst anamnestisch zu ihren bekannten Allergien befragt, woraufhin nur 12 von 42 (28,6%) eine Allergie angaben. Anamnestisch dominierten Allergien gegen Hausstaubmilbe, Pollen und Tierhaare (siehe Tab.4). Vergleicht man dies mit der Literatur, zeigt sich, dass etwa 50% der deutschen Erwachsenen eine Sensibilisierung auf ein Allergen aufweisen (Klimek et al. 2019)(S.41)) Allerdings werden die Allergene in der zitierten Literatur nicht näher eingegrenzt, wie in dieser Studie, so lassen sich die Zahlen nicht komplett vergleichen. Nach den Ergebnissen von Pricktests auf Gräser, Birke, Milbe und Katze sowie der spezifischen IgE-Bestimmung auf diese Allergene wurden 17 Probanden in dieser Arbeit als Patienten mit Atopie-Diathese klassifiziert. Dies entspricht 40,5% der Patienten. Bei 3 Patienten zeigten sich atopische Erkrankungen (7,1%). Die Literatur besagt, dass in Deutschland etwa 25 Millionen Menschen als Atopiker klassifiziert werden, dies entspricht 31% der Gesamtbevölkerung (Klimek et al. 2019)(S.52)). Damit liegt der Anteil der Atopiker in dieser Studie ein wenig höher als der in der Allgemeinbevölkerung. Auch sind laut Literatur Frauen häufiger von allergischen Erkrankungen betroffen als Männer. (Klimek et al. 2019)(S.37))

Somit spiegeln sich die Ergebnisse der Studie in etwa mit denen der neusten Literatur. Es lässt sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Atopikern im Patientenkollektiv

mit den positiven Hauttestungen für die vier Muskelrelaxantien oder der Höhe der Tryptasewerte feststellen.

6.3. Hypotension

Eine Hypotension im Rahmen einer Anaphylaxie kann sich ab einem Schweregrad II nach Ring&Messmer zeigen (Werner-Busse et al. 2014) Sie entsteht durch Vasodilatation und Permeabilitätsstörungen. Im Rahmen einer Anaphylaxie kommt es zu Flüssigkeitsverlust im Gewebe, zu Hypovolämie, welche von einer arteriellen Hypotension mit Tachykardie gefolgt ist. (Ring et al. 2014)

Bei Studienplanung waren folgende Kriterien für diese Studie maßgeblich bezüglich einer intraoperativen Hypotonie bzw. Anaphylaxie. Haut: Urtikaria, Flush/Erythem, Angioödem; Kreislauf: systolischer Blutdruck $RR < 90\text{mmHg}$; Atmung: $\text{SpO}_2 \leq 92\%$. (Brown et al. 2013; Simons 2010)

Eine intraoperative Hypotension kann jedoch auch Ursache einer pharmakologischen Nebenwirkung sein, durch Medikamente wie z. B. durch Opioide, Nitrate, Beta-Blocker, Insuline, Zytostatika, Insuline, Neuroleptika, Psychopharmaka, Diuretika oder Narkotika wie Propofol und muss nicht anaphylaktisch bedingt sein. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass durch Propofol eine Hypotonie zu 15,7% begünstigt werden kann. (Frank et al. 2017) Ebenso spielen Faktoren wie intraoperativer Blutverlust, Konstitution und Größe eines Patienten, Herzkreislauferkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems, Stress, Immobilisation und Dehydratation eine Rolle, um nur einige Faktoren zu nennen. (McKeage und Perry 2003; Pfützner und Brockow 2018)

Das Patientenkollektiv der Studie zeigte bei 9 Probanden, also 21% der Probanden eine intraoperative Hypotension $< 90\text{mmHg}$ (unser Kriterium s. o.), welche sich anhand der Narkoseprotokolle rückverfolgen ließ. Im Vergleich mit der Literatur ist der Prozentsatz der intraoperativen Hypotensionen sehr gering. Hypotonien treten ansonsten bei bis zu 90-99% der Allgemein- und Spinalanästhesien auf, unter anderem aufgrund der o. g. Faktoren. Per Definition wird hier aber von einer Hypotonie ausgegangen, wenn der Abfall des SAD (systolische Blutdruck) $> 20\%$ beträgt. (Krafft 2015). Somit lassen sich die Kriterien in dieser Studie zur Definition einer intraoperativen Hypotonie nicht mit denen von (Krafft 2015) exakt vergleichen.

Die Begründung dafür, warum das Probandenkollektiv nur eine geringe Anzahl von Hypotensionen anzeigt, ließe sich ansonsten vielleicht auch damit erläutern, dass das Patientenkollektiv weder Schwangere noch eine höhere Anzahl von älteren und

multimorbiden Patienten beinhaltet, welche als anfälliger für eine Hypotension gelten oder eine kurzzeitige intraoperative Hypotension wurde im Narkoseprotokoll nicht vermerkt.

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Hypotonie und einer (möglichen) Sensibilisierung auf ein zur Narkoseeinleitung verwendetes Muskelrelaxans zeigte sich in dieser Arbeit nicht.

6.4. Ig E

Das Gesamt-IgE war bei elf Probanden über dem Wert von 100 U/ml erhöht. Diese Probanden zeigten jedoch keine Auffälligkeiten bezüglich erhöhter Tryptasewerte oder positiver Hauttestreagibilitäten. Das Geschlechterverhältnis der elf Probanden war ausgeglichen. Keiner der elf Probanden zeigte ein erhöhtes spezifisches IgE bezüglich der Muskelrelaxantien Rocuronium oder Suxamethonium. Neun der elf Probanden konnten als Atopiker identifiziert werden, dies erklärt vermutlich die Ursache der erhöhten Gesamt-IgE-Werte.

Die Literatur besagt, dass 60% der perioperativen anaphylaktischen Reaktionen IgE vermittelt sind und 40% nicht IgE vermittelt. Bei IgE vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen kommt es intraoperativ eher zu einem Bronchospasmus und kardiovaskulären Symptomen, bei nicht IgE vermittelten Reaktionen oftmals nur zu Hautsymptomen. Reaktionen auf Muskelrelaxantien sind häufig IgE vermittelt und zeigen daher häufiger kardiovaskuläre und respiratorische Symptome. (Spoerl et al. 2017; Pfützner und Brockow 2018)

Ein erhöhtes Gesamt-IgE beweist nicht, dass ein bestimmter Wirkstoff, wie ein Muskelrelaxans die Ursache dieser Reaktion darstellt. Es weist lediglich nach, dass Sensibilisierungen gegen unterschiedliche Allergene als Zeichen einer Atopie bestehen. (Patton und Borshoff 2018) Allerdings schließt ein geringeres Gesamt-IgE das Vorliegen einer Atopie auch nicht aus. Dies verdeutlicht, dass das Gesamt-IgE in Zusammenschau mit anderen Ergebnissen (Tryptase, Hauttests, spezifisches IgE) bewertet werden sollte. (Renz et al. 2010)

6.5. Hauttestungen

Aufgrund der histaminfreisetzenden Eigenschaften von Muskelrelaxantien ist es wichtig, die maximale nicht reaktive Konzentration für jedes einzelne Muskelrelaxans

zu kennen und bei Hauttests einzusetzen. (Mertes et al. 2007) Die Hautpricktestungen wurden mit unverdünnten Substanzen durchgeführt, wie es auch in der Literatur empfohlen wird (Levy et al. 2000; Berg und Heier 2003; Kim und et al 2018; Pfützner und Brockow 2018) Eine Reaktion im Pricktest zeigt ein positives Ergebnis bei einem Quaddeldurchmesser von $\geq 3\text{mm}$ an. Die für den Intrakutantest empfohlenen maximalen Konzentrationen variieren von Quelle zu Quelle für die einzelnen Muskelrelaxantien. (Levy et al. 2000) empfehlen Intrakutantestungen bei einer Verdünnungsstufe von $< 10^{-4}$ durchführen zu lassen, um falsch positive Reaktionen zu vermeiden. (Ewan et al. 2010; Kim und et al 2018) empfehlen eine Verdünnungsstufe für Muskelrelaxantien bei den Intrakutantestungen von 10^{-3} bzw. 10^{-2} , wie auch in dieser Arbeit verwendet. Ein Intrakutantest ist positiv ab einer Quaddelgröße \geq des doppelten Durchmessers des injizierten Depots, einzelne Studien empfehlen für Muskelrelaxantien den Test ab einer Quaddelgröße von $\geq 8\text{ mm}$ als positiv zu werten. (Berg und Heier 2003; Levy et al. 2000; Kim und et al 2018). Der günstigste Zeitpunkt für die Hauttestungen mit Muskelrelaxantien nach einer Anaphylaxie variiert ebenfalls von Quelle zu Quelle. Laut (Malinovsky et al. 2008; Brockow et al. 2002) liegt er zwischen drei bis sechs Wochen nach stattgehabter Anaphylaxie.

In dieser Studie wurden Hauttests mit den vier Muskelrelaxantien Rocuronium, Cis-Atracurium, Succinylcholin und Mivacurium durchgeführt. Da es bei den untersuchten Probanden intraoperativ keine Hinweise für eine Anaphylaxie auf eines der Medikamente gab, sollte mit negativen Pricktestungen zu rechnen gewesen sein, zumindest für die Patienten, die intraoperativ eines der getesteten Muskelrelaxantien verabreicht bekommen hatten. In den Pricktestungen zeigten sich erwartungsgemäß bis auf eine positive Testung bei einem Patienten auf Mivacurium, welcher von der Studie ausgeschlossen wurde aufgrund einer bereits bekannten Mivacuriumallergie, ausschließlich negative Ergebnisse. Das zeigt, dass die Pricktests pur aufgetragen, zu korrekten Ergebnissen führen.

Anders bei den Intrakutantests. Insbesondere für die Intrakutantestungen von Mivacurium waren bei der maximalen Verdünnungsstufe von 10^{-3} fast alle Testungen positiv. Dies weist darauf hin, dass Mivacurium stark histaminliberierend ist und die Ergebnisse bei diesen Verdünnungen nicht adäquat zu bewerten sind. Somit muss hier von falsch positiven Ergebnissen ausgegangen werden, weil die Patienten ansonsten keine intraoperativen Auffälligkeiten bezüglich einer Unverträglichkeit

(unveränderte Tryptasewerte) zeigten. Deshalb könnte für Mivacurium eine maximale Verdünnung von 10^{-4} empfehlenswert sein.

Substanz	Pricktest Konzentration	Verdünnungsfaktor	Intrakutantest Konzentration	Verdünnungsfaktor
Cis-Atracurium	2 mg/ml	pur	0,02 mg/ml	1/100
Rocuronium	10 mg/ml	pur	0,05 mg/ml	1/200
Mivacurium	0,2 mg/ml	1/10	0,002 mg/ml	1/1000
Suxamethonium	10 mg/ml	1/5	0,1 mg/ml	1/500

Tab. 19: Maximale Hauttestkonzentrationen von Muskelrelaxantien (Pfützner und Brockow 2018)

Tab.19 zeigt die aktuell empfohlenen Konzentrationen und Verdünnungsstufen für die vier Muskelrelaxantien sowohl im Prick- als auch im Intrakutantest von Brockow und Pfützner von 2018.

Vergleicht man in dieser Arbeit die Ergebnisse im Intrakutantest für die Wahl des Schwellenwertes eines positiven Ergebnisses von ≥ 8 mm Quaddelgröße mit dem \geq des doppelten Durchmessers des injizierten Depots, gibt es bei dem Schwellenwert von ≥ 8 mm weniger positive Ergebnisse. Jedoch ist die prozentuale Verteilung der positiv getesteten Substanzen die gleiche. Mivacurium zeigt die meisten positiven Ergebnisse gefolgt von Cis-Atracurium und Rocuronium. Succinylcholin zeigt die wenigsten positiven Ergebnisse und für Succinylcholin würden man anhand der Daten dieser Arbeit eine Verdünnung von 10^{-3} und 10^{-2} genauso empfehlen wie gewählt. Für Mivacurium wäre wie oben bereits ausgeführt eine Verdünnung von 10^{-4} und für Rocuronium und Cis-Atracurium eine Verdünnung von 10^{-3} als maximale Intrakutantest-Konzentrationen zu erwägen. Allerdings könnte dies zu einer deutlichen Abnahme der Sensitivität führen mit dem Risiko, wirkliche Allergiker auf diese Muskelrelaxantien nicht mehr zu identifizieren (dies zu prüfen war nicht Gegenstand dieser Arbeit).

Der positive Vorhersagewert für die Hauttestungen ist hoch, wenn eine große Anzahl von Patienten mit der gleichen Methode negativ getestet wurde (Brockow et al. 2002). Übertragen auf diese Arbeit, wäre der positive Vorhersagewert hier eher niedrig, da die meisten Patienten positiv auf insgesamt drei Muskelrelaxantien getestet wurden im Intrakutantest (siehe Abb.24). (Brockow et al. 2002) haben zudem allgemein festgestellt, dass der negative Vorhersagewert für Hauttestungen von Arzneimitteln eher als niedrig anzusetzen ist, also eine vorbestehende Allergie auf das getestete

Medikament bei einem negativen Hauttest dennoch möglich ist und deshalb ein negativer Hauttest allein nicht aussagekräftig genug ist, eine Arzneimittelallergie gegen ein Muskelrelaxans auszuschließen. Somit empfiehlt es sich, die Hauttests immer im Zusammenhang mit den anderen Ergebnissen zu interpretieren und in-vitro Tests soweit möglich hinzuzuziehen wie den BAT.

Um Anaphylaxien auf Arzneimittel vollständig abzuklären, sind allerdings Provokationstests der Goldstandard, sie werden jedoch für die Diagnostik perioperativ verabreichter Muskelrelaxantien aufgrund deren pharmakologischer Wirkungen, insbesondere der Atemdepression, nicht regelhaft durchgeführt. (Garvey et al. 2019) Es gibt einige Studien aus spezialisierten Zentren in den Niederlanden und Dänemark, in denen Provokationstests mit Muskelrelaxantien in subtherapeutischer Dosierung durchgeführt wurden. Die Hauptnebenwirkungen waren eine Diplopie und Ptosis. Derartige Provokationstests könnten zum einen nicht sicher als falsch-positiv auszuschließende Hauttestbefunde falsifizieren oder eben bestätigen oder aber ein Alternativmedikament identifizieren helfen, welches im Provokationstest negativ ist. Aufgrund der subtherapeutischen Dosierung der eingesetzten Relaxantien sind jedoch auch falsch negative Ergebnisse möglich. (van Cuilenborg und et al 2019)

6.6. Mastzelltryptase

Ein Schwerpunkt der Arbeit war festzustellen, ob das Patientenkollektiv nennenswerte Anstiege der Mastzelltryptase intraoperativ 30 Minuten oder 120 Minuten nach Narkoseeinleitung im Vergleich zur basalen Tryptase zeigte. In der Literatur gibt es unterschiedliche Referenzwerte einer normwertigen Tryptase. (Gastaminza et al. 2018) geben den Referenzwert der Tryptase von 2-11,4 µg/l an. Dieser Wert liegt jedoch bei 5-10% der Bevölkerung nicht im Refenzbereich. Dies kann verschiedene Ursachen haben wie z. B. eine erbliche Alpha-Tryptasämie, ein Nierenversagen, ein Parasitenbefall oder verschiedene Leukämieformen, um nur einige zu nennen. (Gastaminza et al. 2018; Valent et al. 2019)

(Valent et al. 2019) fokussieren sich bei der Einschätzung, ob erhöhte Tryptasewerte vorliegen, auf den relativen Tryptaseanstieg im Verhältnis zum Basalwert. Hier liegt der Schwerpunkt auf dem „Delta“ der Tryptaseanstiege und nicht darauf, ob die Tryptase insgesamt erhöht ist. Die Formel, welche auf einer Konferenz 2012 entworfen wurde, lautet für das „Delta“: $\text{Aktuell bestimmter Wert} - (1,2 \times \text{Basalwert} + 2\mu\text{g/l})$. Sie besagt, dass ein Anstieg der Tryptase beispielsweise innerhalb einer perioperativen Reaktion um mindestens 20% + 2 µg/l im Vergleich zum basalen

Tryptasewert einen Hinweis auf eine Mastzellaktivierung darstellt und den Verdacht einer perioperativen Anaphylaxie während einer Vollnarkose untermauern kann. (Valent et al. 2019)

Bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs konnte gezeigt werden, dass 41 der abgenommenen Tryptasewerte im von (Gastaminza et al. 2018) postulierten Referenzbereich lagen, also keine auf eine (bspw. Narkose-bedingte) Mastzellaktivierung hinweisende Erhöhungen aufwiesen. Ein Proband zeigte einen „Ausreißer“ $> 11,4 \mu\text{g/l}$. Wenn man die zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Tryptasewerte in die von (Valent et al. 2019) vorgegebene Formel einsetzt, lässt sich auch bei keinem Patienten eine intraoperative Zunahme der Tryptase nachweisen. Selbst bei dem Patienten, welcher aufgrund seiner erhöhten Tryptasewerte aus dieser Analytik ausgeschlossen wurde, sind lediglich erhöhte absolute Tryptasewerte zu allen Messzeitpunkten feststellbar und keine pathologische Steigerung der Tryptase in Folge des Narkoseeingriffs, wie nachfolgend dargestellt:

- Tryptase basal: $54,90 \mu\text{g/l}$

- Nach (Valent et al. 2019) über die Norm gesteigerte Tryptase: $1,2 \times 54,90 \mu\text{g/l} + 2 \mu\text{g/l} = 67,88 \mu\text{g/l}$

- Intraoperativ gemessene Tryptase:

30 min nach Narkoseeinleitung: $59,2 \mu\text{g/l}$

120 min nach Narkoseeinleitung: $60,3 \mu\text{g/l}$

Diese Rechnung zeigt, dass keiner der Werte, weder nach 30 noch nach 120min nach Narkoseeinleitung oberhalb von $67,88 \mu\text{g/l}$ liegt.

Gleichermaßen zeigten auch alle anderen Werte des Patientenkollektivs dieser Arbeit, dass keine Tryptaseerhöhung auftrat. Da kein einziger Patient mit klinischen Zeichen einer perioperativen Anaphylaxie vorzufinden ist, würden erhöhte Tryptasespiegel ansonsten einen Hinweis auf andere Ursachen, wie bspw. pharmakologische Auswirkungen der Narkosemedikamente o.ä. geben.

(Garvey et al. 2010) untersuchte ebenfalls in einem Patientenkollektiv von 120 Probanden mit elektivem orthopädischem Eingriff ohne Anaphylaxie den Verlauf der Serumtryptase in Vollnarkose. Die Werte wurden vor Narkoseeinleitung sowie ein und vier Stunden postoperativ bestimmt. Es wurde in dieser Studie ein geringer Abfall des Tryptasewertes intraoperativ festgestellt, exakt um $0,55 \mu\text{g/l}$. Dazu wurde der Tryptasewert prä- und postoperativ bestimmt und verglichen. Die Abnahme des Tryptasewertes war zwar signifikant, jedoch ohne den Verdacht auf Anaphylaxie. Als

ein möglicher Grund wurde eine Verdünnung des analysierten Serums durch intravenös verabreichte Infusionen genannt. Bei Garvey zeigte sich zudem eine geringe intraindividuelle Variation der Tryptasewerte, dies ist ebenso in unserer Arbeit festzustellen. Auch Garvey deutete schon an, dass die intraoperativ gemessenen Tryptasewerte mit einem basalen Tryptasewert verglichen werden sollten.

Garvey konnte in der o. g. Studie keine signifikanten Auswirkungen von Geschlecht, Alter und Einstufung des physischen Status auf die Messergebnisse der absoluten Tryptase feststellen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie. Wie im Ergebnisteil festgestellt, zeigte sich kein signifikanter Unterschied der absoluten Tryptase bezüglich der Geschlechter (siehe Tab.6 Mann-Whitney-U-Test).

Lediglich fand sich zwischen dem Alter und der absoluten basalen Tryptase eine Tendenz einer Korrelation. Je älter die Patienten, desto höher die Tryptasewerte. Allerdings wurden in dieser Studie die basalen Tryptasewerte miteingeschlossen, die nicht wie bei Garvey präoperativ bestimmt wurden. Bei Garvey wurden die absoluten Tryptasewerte präoperativ vor Narkoseeinleitung und 1-4 Stunden nach Narkoseeinleitung entnommen. Damit lässt sich diese Arbeit nicht exakt mit der von Garvey vergleichen, da der Zeitpunkt der Tryptaseabnahme variiert. Allerdings zeigt die Tryptase keine großen intraindividuellen Schwankungen. (Garvey et al. 2010)

(Malinovsky et al. 2008) erwähnte in seiner Studie, dass bei nur 50% der Probanden mit allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen oder ungeklärten intraoperativen Nebenwirkungen die Tryptasekonzentrationen erhöhte Werte anzeigten. Ab $11\mu\text{g/l}$ wurden die Werte dort als erhöht klassifiziert. Allerdings wurde sich in dieser Studie von (Malinovsky et al. 2008) noch auf die absoluten Werte bezogen, nicht auf das Tryptasedelta. Deshalb lässt sich diese Studie aus heutiger Sicht in Frage stellen.

Die Bestimmung der Serumtryptase stellt den einzigen gut etablierten, zum Zeitpunkt einer perioperativen Anaphylaxie durchführbaren Bluttest dar, der einfach messbar und über die Formel $\geq 1,2 \times \text{Basalwert} + 2 \mu\text{g/l}$ als relevant erhöht definiert ist. Histamin beispielsweise wäre wesentlich aufwendiger zu messen und die Messbedingungen unterliegen keiner solch flexiblen Formel, wie es für die Tryptase der Fall ist. Diese Formel beruht auf einem allgemeinen Konsens, um die Serum-Mastzell-Tryptase als Marker bei Anaphylaxien zu beurteilen. Die Formel hat bei perioperativen Anaphylaxien eine hohe Spezifität von 91%, wenn der Anstieg der Serum-Mastzell-Tryptase größer ist als durch die Gleichung definiert. (Baretto et al. 2017)

(Patton und Borshoff 2018) bestätigen die Tatsache, dass Patienten unterschiedliche Tryptaseausgangswerte besitzen und somit der Anstieg, also das Delta zwischen

basaler und im Rahmen einer Anaphylaxie erhöhten Tryptase sich als aussagekräftiger für eine abgelaufene intraoperative Anaphylaxie darstellt als ein erhöhter Tryptasewert an sich. Der Tryptaseausgangswert kann bereits durch eine systemische Mastozytose, ein Mastzellaktivierungssyndrom sowie hämatologische Erkrankungen erhöht sein.

Patton und Borshoff werten zusätzlich eine Serumtryptaseerhöhung von $>50\mu\text{g/l}$ als Hinweis auf eine IgE vermittelte Anaphylaxie. Nicht IgE-vermittelte Anaphylaxien sollten geringere Anstiege von $20\text{-}50\mu\text{g/l}$ hervorrufen. Auf diese Arbeit bezogen lässt sich feststellen, dass die Tryptaseabnahmezeitpunkte verglichen mit der Literatur korrekt gewählt wurden, da sich der „Peak“ der Serumtryptase bei einem anaphylaktischen Ereignis zwischen 15-120 Minuten nach Narkoseinduktion für allergische Reaktionen auf Muskelrelaxantien erkenntlich macht. (Storjord und Nielsen 2008; Dewachter et al. 2009)

6.7. Basophilen-Aktivierungstest

Die Basophilen-Aktivierungstests (BATs), wurden insbesondere bei Patienten durchgeführt, die einen positiven Hauttest bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen der eingesetzten Muskelrelaxantien zeigten. Insgesamt wurden 14 BATs bei 6 Patienten durchgeführt, von denen alle ein negatives Ergebnis für die Muskelrelaxantien Rocuronium, Mivacurium und Cisatracurium ergaben. Neben der Auswertungsmethode nach Bühlmann anhand der vom Hersteller vorgegebenen Cut-off-Werte (siehe Ergebnisteil), ist noch eine weitere Auswertungsmethode des BATs möglich, nach Dreborg mit Hilfe des Stimulationsindex. Hier läge bei einem Stimulationsindex >2 ein positiver BAT vor. Dieser beschreibt den Quotienten des Prozentsatzes der durch das Allergen im BAT aktivierten Basophile (Wert muss mindestens $>5\%$ sein) geteilt durch den Prozentsatz aktivierter Basophiler in der Negativkontrolle. Auch mit dieser Methode waren die Ergebnisse aller BATs mit den getesteten Muskelrelaxantien negativ (Dreborg 2018)

Die Negativ- bzw. Positivkontrollen waren bei allen sechs Testungen jeweils korrekt negativ bzw. positiv, sodass dahingehend von keinem falsch negativen Ergebnis aufgrund inkorrektur Testbedingungen auszugehen ist. Auch technische Ursachen oder falsche Lagerung bezüglich der Versuchsmaterialien, können sofern bekannt, ausgeschlossen werden (Ebo et al. 2008) Weitere Faktoren, die die Ergebnisse des BATs beeinflussen können, sind die vorherige Einnahme von Arzneimitteln, die

Hauttests und BATs beeinträchtigen, wie Steroide oder Cyclosporin. Dies wurde in der Studie jedoch anamnestisch zuvor ausgeschlossen.

Der BAT hat eine Sensitivität bei Arzneimittelallergien von etwa 50% und eine Spezifität von 93%. Außerdem hat er einen guten negativen Vorhersagewert (Möbs und Pfützner 2014). Dies bedeutet, dass der BAT bei negativem Testergebnis eine intraoperative Überempfindlichkeitsreaktion auf die in diesem Fall getesteten Muskelrelaxantien sicher ausschließen sollte. Das zeigt auch die Studie von (Ebo et al. 2006) bezüglich Rocuronium, bei der vermutete Anaphylaxien auf Rocuronium im BAT analog zum positiven Hauttest mit einer Sensitivität von 91,7 % und Spezifität von 100 % für den BAT bestätigt werden konnten. In dieser Studie zeigten alle Kontrollpersonen mit negativen Hauttestbefunden auch für die BATs negative Ergebnisse.

Allerdings stellt der BAT kein standardisiert validiertes Testsystem zur Diagnostik von Arzneimittelallergien dar und sollte daher nur als ergänzende Diagnostik zu den anderen Testungen eingesetzt werden. (Biedermann et al. 2016). Eine aktuelle Studie besagt, dass BATs in der allergologischen Diagnostik perioperativer Anaphylaxien nur zum Einsatz kommen sollten, falls eine Anaphylaxie auf ein Muskelrelaxans stark vermutet wird, jedoch durch sonstige Parameter (Tryptasewerte, IgE sowie Hauttest) nicht bestätigt werden kann (Patton und Borshoff 2018). Außerdem könnten BATs hilfreich bei der Einschätzung von Kreuzsensibilisierungen sein, wie sie bei NMBA's gehäuft vorkommen können. (Ring 2010)

7. Ausblick

Die allergologische Diagnostik nach vermuteter perioperativer Anaphylaxie mit Hauttestungen sollte nur in einem dafür spezialisierten Allergiezentrum, wie sie in Form zertifizierter Allergiezentren (CAC) an bspw. einzelnen Unikliniken vorzufinden sind, erfolgen. Auch eine enge Zusammenarbeit mit der Anästhesie sowie die korrekte Auswertung von Narkoseprotokollen und Operationsberichten sollte als Hilfsmittel immer hinzugezogen werden. Für die Muskelrelaxantien sollten auch die Ausweichmedikamente im Hauttest getestet werden und diese als Empfehlung für zukünftige operative Eingriffe angegeben werden. Positiv getestete Muskelrelaxantien sind in einem Allergiepass, den der Patient mitführt, zu dokumentieren. (Pfützner und Brockow 2018)

Diese Studie zeigt allerdings, dass Hauttests in Form von Intrakutantests mit Muskelrelaxantien unzuverlässig im Hinblick auf den eindeutigen Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie sind, da sie sehr häufig auch ohne IgE-Sensibilisierung (negatives Serum-IgE, negativer BAT, klinische intraoperative Verträglichkeit) unspezifisch positiv ausfallen.

Außerdem konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass sich die Tryptasewerte im Rahmen eines operativen Verfahrens in Allgemeinanästhesie nicht signifikant durch Muskelrelaxantien verändern. Damit kommt einem Anstieg der Tryptase im Rahmen eines operativen Eingriffs in Allgemeinanästhesie über einen Wert von $1,2 \times$ Basistryptase + $2 \mu\text{g/ml}$ eine große Aussagekraft zu im Hinblick auf eine mögliche perioperative Anaphylaxie.

Diese Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Atopikern im Patientenkollektiv, sowie positiven Hauttestungen für die vier Muskelrelaxantien oder den Tryptasewerten herstellen. Das Gesamt-IgE war bei elf Probanden über dem Grenzwert von 100 U/ml erhöht, damit stellt das Gesamt-IgE keinen spezifischen Parameter dar, um eine perioperative Anaphylaxie während eines operativen Eingriffs in Allgemeinanästhesie zu erkennen. Das Gesamt-IgE sollte lediglich in Zusammenschau mit anderen Ergebnissen der Tryptase, der Hauttests und des spezifischen IgEs bewertet werden. (Renz et al. 2010)

Das spezifische IgE zeigt eine spezifische Sensibilisierung gegen ein einzelnes Muskelrelaxans an. Das Ergebnis der Hauttestung und des spezifischen IgEs werden als gleichwertig interpretiert.

Die BATs sollten nur zum Einsatz kommen, falls eine Anaphylaxie auf ein Muskelrelaxans stark vermutet wird, jedoch durch Tryptasewerte, IgE sowie Hauttest

nicht bestätigt werden können (Patton und Borshoff 2018). Tryptasewerte können auf eine Anaphylaxie hinweisen, aber sind nicht geeignet den Auslöser zu identifizieren. Außerdem ist das Ergebnis des BATs interessant bei Kreuzsensibilisierungen, wie sie bei NMBA's gehäuft vorkommen können. (Ring 2010) Der BAT allein hat jedoch zu wenig Aussagekraft, um über das Vorhandensein einer Arzneimittelallergie zu entscheiden, deshalb sollte er nur als ergänzende Diagnostik zu den anderen Testungen eingesetzt werden. (Biedermann et al. 2016)

Es wird auch zukünftig eine Herausforderung bleiben, alle perioperativen Überempfindlichkeitsreaktionen zu diagnostizieren, da sie oftmals gar nicht als solche erkennbar sind und als z.B. pharmakologische Nebenwirkungen abgetan werden.

8. Literaturverzeichnis

Literatur

- Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, Huissoon AP, Krishna MT (2017) Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy* 72:2031–2034. doi:10.1111/all.13226
- Berg CM, Heier T (2003) Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. *Acta Anaesthesiol Scand.*:576–582
- Biedermann T (2018) Grundprinzipien von Allergie- und Intoleranzreaktionen. In: Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (Hrsg) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 441–452
- Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg) (2016) *Allergologie*. Springer, Berlin, Heidelberg
- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P (2002) General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002:45-51
- Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, Coulson A, Hartnett L, Nagree Y, Cotterell C, Isbister GK (2013) Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *JOURNAL ALLERGY CLIN IMMUNOL* 132:1141-1149.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.015
- Buhmann V, Schüpfer G, Konrad C (2017) Anästhesie für ambulantes Operieren. *Therapeutische Umschau* 74:389–397. doi:10.1024/0040-5930/a000931
- Busch C, Heck M, Fresenius M (Hrsg) (2017) *Repetitorium Anästhesiologie; Anästhesie bei Niereninsuffizienz*. Springer
- Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW (2009) Anaphylaxis and Anesthesia; Controversies and New Insights. *Anesthesiology* 2009:1141–1150
- Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL (2015) Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep* 15:21. doi:10.1007/s11882-015-0522-4
- Dhonneur, Gilles, MD, Combes, Xavier, MD: (2004) Skin sensitivity to rocuronium and vecuronium: A randomized controlled prick-testing study in healthy volunteers. *Anesth Analg*:986–989
- Diefenbach C, Mellinshof H (1997) Die klinische Pharmakologie von Mivacurium. *Der Anaesthesist* 5/97:385–388

- Dirks B (2021) Reanimation 2021 - Leitlinien kompakt. Deutscher Rat für Wiederbelebung
- Döcker D, Walther A (2012) Muskelrelaxanzien und neuromuskuläres Monitoring; Einführung für eine sichere klinische Anwendung. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*:47: 296–305
- Dreborg S (2018) Methodological cutoff of basophil activation test and basophil activation test diagnostic value. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6:1089–1090. doi:10.1016/j.jaip.2017.10.038
- Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Mertens CH, Clerck LS de, Stevens WJ (2006) Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 61:935–939. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01094.x
- Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, Clerck LS de, Stevens WJ (2008) Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 74:201–210. doi:10.1002/cyto.b.20419
- Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM (2010) BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clinical and Experimental Allergy* 40:15–31. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03404.x
- Frank P, Ilies C, Schmidt R, Bein B (2017) Intraoperative Hypotonie: Bedeutung und Monitoring in der klinischen Praxis. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 52:29–44
- GANZIMMUN Diagnostics AG (Hrsg) (2018) Soforttyp-Unverträglichkeiten; Funktioneller Nachweis mit dem Basophilen-Aktivierungstest (BAT) Fachinformation 0130. GANZIMMUN AG
- Garvey LH, Bech B, Mosbech H, Kroigaard M, Belhage B, Husum B, Poulsen LK (2010) Effect of General Anesthesia and Orthopedic Surgery on Serum Tryptase. *Anesthesiology* 112:1184–1189
- Garvey LH, Ebo DG, Mertes P-M, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, Laguna JJ, Chiriac AM, Terreehorst I, Voltolini S, Scherer K (2019) An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 74:1872–1884. doi:10.1111/all.13820
- Gastaminza G, Lafuente A, Goikoetxea MJ, D'Amelio CM, Bernad-Alonso A, Vega O, Martinez-Molina JA, Ferrer M, Nuñez-Cordoba JM (2018) Improvement of the Elevated Tryptase Criterion to Discriminate IgE- From Non-IgE-Mediated Allergic Reactions. *Anesthesia and Analgesia* 127:414–419. doi:10.1213/ANE.0000000000002656
- Genser JK, Schmid-Grendelmeier P (2016) Allergie im Alter. *Allergo J* 25:14–17

- Gutgesell C, Fuchs T (Hrsg) (1998) Dermatologie Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie; Allergische Reaktionen während der Allgemeinnarkose - Vorschlag zur allergologischen Diagnostik. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998
- Hallgren J, Pejler G (2006) Biology of mast cell tryptase. *FEBS Journal* 273:1871–1895. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05211.x
- HEXAL AG Fachinformation Cisatracurium 2mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung 2011:1–6
- Hunter JM (1996) Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *British Journal of Anaesthesia* 76:481–483. doi:10.1093/bja/76.4.481
- IMD Labor Berlin Gesamt-IgE-Was sagt dieser Laborparameter aus?; Diagnostikinformation Nr. 341:1–2
- Kim YY, et al (2018) Intradermal skin tests for rocuronium and cisatracurium in patients with history of allergy: a retrospective study. *Korean Journal of Anesthesiology* 71:296–299
- Klimek L, Vogelberg C, Werfel T (Hrsg) (2019) Weißbuch Allergie in Deutschland. Springer Medizin Verlag, Berlin, Heidelberg
- Krafft P (2015) Hypertension News-Screen; Optimal Perioperative Management of Arterial Blood Pressure. *Journal of Hypertension* 19:94–95
- Kubitz JC, Krause T, Dietz R, Friederich P, Goetz AE (2006) Schwere Anaphylaxie nach Rocuronium. *Der Anaesthesist* 55:1169–1171. doi:10.1007/s00101-006-1074-8
- Levy JH, Gottge M, Szlam F, Zaffer R, McCall C (2000) Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *British Journal of Anaesthesia* 85:844–849
- Luxen J, Trentzsch H, Urban B (2014) Rocuronium und Sugammadex in der Notfallmedizin : Anforderungen an ein Muskelrelaxans für die "rapid sequence induction". *Der Anaesthesist* 63:331–337. doi:10.1007/s00101-014-2303-1
- Malinovsky J-M, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM (2008) Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:175–181. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01489.x
- McKeage K, Perry CM (2003) Propofol A Review of its Use in Intensive Care Sedation of Adults. *CNS Drugs*:235–272
- Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire M-C (2007) Skin Reactions to Intradermal Neuromuscular Blocking Agent Injections; A Randomized Multicenter Trial in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 107:245-251

- Meybohm P, Böhm R (06/2011) Analgosedierung und Narkose; Teil 2: Narkose. Notfallmedizin up2date:250–252
- Möbs C, Pfützner W (2014) Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. Allergo J Int 23:164–171. doi:10.1007/s40629-014-0020-6
- Murphy K, Travers P, Walport M (Hrsg) (2009) Janeway Immunologie. Spektrum akademischer Verlag
- Niederberger 2012 C Flow CAST BAT Flow Cytometry, Schweiz, Bestellnr.:FK-CCR
- Patton K, Borshoff DC (2018) Adverse drug reactions. Anaesthesia 73 Suppl 1:76–84. doi:10.1111/anae.14143
- Pfützner W, Brockow K (2018) Perioperative drug reactions - practical recommendations for allergy testing and patient management. Allergo J Int 27:126–129. doi:10.1007/s40629-018-0071-1
- Pfützner W, Wulf H (2017) Perioperative Anaphylaxie auf Arzneimittel. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 52:704–715
- Pühringer FK, Scheller A, Kleinsasser A, Löckinger A, Keller P, Raedler C, Keller C (2000) Die Wirkung unterschiedlicher Primingdosierungen auf die Pharmakodynamik von Cisatracurium. Der Anaesthesist 49:102–105. doi:10.1007/978-3-662-06010-0
- Raghavendra T (2002) Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. Journal Of The Royal Society Of Medicine 95:363–367
- Rengganis I, Susanto A (2017) Pollen Serum Specific IgE Sensitization in Respiratory Allergic Patients in Jakarta, Indonesia. Indones J Intern Med 49:243–248
- Renz H, Biedermann T, Bufe A, Eberlein B, Jappe U, Ollert M, Petersen A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M, (Arbeit I-v-A (2010) Leitlinien-Update 061/017 In-vitro-Allergiediagnostik 1 , 2 / In-vitro allergy diagnostics Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Ärzteverband deutscher Allergologen (ÄDA), Gesellschaft für pädiatrische Allergologie (GPA), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). J Lab Med 34:177–195. doi:10.1515/jlm.2010.034
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga E-M, Worm M, Brockow K (2014) Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for

Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J* 23:96–112. doi:10.1007/s40629-014-0009-1

Ring J(M) (Hrsg) (2010) *Anaphylaxis; Anaphylaxis to General Anesthetics*. S.Karger AG, Basel

Rink L, Kruse A, Haase H (Hrsg) (2015) *Immunologie für Einsteiger*. Springer Berlin Heidelberg

Ruëff F, Bergmann K-C, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W (2011) Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* (Stuttgart, Germany) 65:484–495. doi:10.1055/s-0030-1256476

Scherer Hofmeier K, Bircher AJ (2015) Arzneimittelallergien: Klinische Präsentation und Warnzeichen. *Therapeutische Umschau* 72:729–736. doi:10.1024/0040-5930/a000743

Schreiber J-U, Fuchs-Buder T (2006) Neuromuskuläre Blockade. Substanzen, Überwachung, Antagonisierung. *Der Anaesthesist* 55:1225-1236. doi:10.1007/s00101-006-1104-6

Simons FER (2010) Anaphylaxis. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 125:S161-81. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.981

Sokollik T (2013) Allergien: Ein Überblick. *Deutsche Heilpraktiker-Zeitschrift* 8:14–18. doi:10.1055/s-0033-1337369

Soukup J, Doenicke A, Hoernecke R, Moss J, . (1997) Cisatracurium – ein Stereoisomer als „ideales“ Relaxans?; Histaminfreisetzung und Tryptasebestimmung nach Bolusapplikation von Cisatracurium: ein Vergleich mit Vecuronium. *Der Anaesthesist* 46:486–491

Sparr HJ, Jöhr M (2002) Succinylcholin-Update. *Der Anaesthesist* 51:565–575. doi:10.1007/s00101-002-0324-7

Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T (2017) Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"? *International Journal of Molecular Sciences* 18:1–14. doi:10.3390/ijms18061223

- Storjord E, Nielsen EW (2008) Tryptase levels after suxamethonium administration and defibrillation. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:838–840. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01508.x
- Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, Triggiani M, Lyons JJ, Oude Elberink JNG, Arock M, Metcalfe DD, Akin C (2019) Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 180:44–51. doi:10.1159/000501079
- van Cuilenborg VR, et al (2019) Awake intravenous provocation with small doses of neuromuscular blocking agent in patients with suspected allergy: experiences from the Dutch Perioperative Allergy Centre. *British Journal of Anaesthesia* 123:153–155
- Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M (2014) The allergic emergency--management of severe allergic reactions. *Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 12:379-87; quiz 388. doi:10.1111/ddg.12309

9. Danksagung

Ich danke denjenigen, die mir bei der Entstehung meiner Doktorarbeit behilflich waren.

Zuerst möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater Herrn Professor Pfützner danken, dem leitenden Oberarzt der Dermatologie und Allergologie in Marburg, sowie dem Sprecher des Allergiezentrum Hessen für die Überlassung des Themas, und für die gute Betreuung währenddessen.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Herrn Doktor Christian Möbs für die konstruktive Kritik bezüglich der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Zur Seite stand mir auch Frau Doktor Michèle Myriam Rauber bei der Durchführung und Auswertung des „Basophilen Aktivierungstests“. Auch ihr möchte ich herzlich danken für die Unterstützung bezüglich meiner Arbeit.

Außerdem danke ich dem Team der Anästhesie der Philipps-Universität Marburg für die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Den Mitarbeitern des Allergiezentrum der Philipps-Universität Marburg gilt ein besonderer Dank für die Einarbeitung und Betreuung bezüglich der Durchführung der Hauttestungen.

Für die mentale und emotionale Unterstützung möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Mann und meiner Familie bedanken für die vielen neutralen Hinweise zu dieser Arbeit und das Korrekturlesen.

10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Die akademischen Professorinnen und Professoren, Dozentinnen und Dozenten, welche mich während meines gesamten Studiums der Humanmedizin in Marburg unterrichtet und begleitet haben, sind im Folgenden aufgelistet:

Adamkiewicz, Aumüller, Bartsch, Baum, Becker, Cetin, Cordes, Daut, Decher, Donner-Banzhoff, Feuser, Hertl, Heverhagen, Kann, Kinscherf, Koolman, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Nowak, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Patrascan, Preisig-Müller, Renz, Rosenow, Rost, Sahmland, Schratt, Seitz, Sekundo, Schäfer, Schieffer, Schratt, Schulze, Stiewe, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Westermann, Wenner, Weihe, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zemlin.