

Gerhard J. Molderings¹, Michael Brüss¹
 Martin Raithe², Verena Wilken²
 Karin Hartmann³, Knut Brockow⁴
 Eva Wardelmann⁵, Christian Scheurlen⁶
 Jürgen Homann⁷

Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden

Praxisorientierte Hinweise zu Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Bei chronischen unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden in Form von krampfartigen und/oder brennenden Schmerzen mit oder ohne eine begleitende Diarrhö sollte die systemische Mastozytose frühzeitig in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Mit spezifischen, wenig invasiven Untersuchungsverfahren kann in den meisten Fällen die Diagnose gesichert und eine erkrankungsgerechte, an der individuellen Symptomatik orientierte Therapie eingeleitet werden.

Schlüsselwörter: Mastozytose, Colon irritabile, Diagnosestellung, Differenzialdiagnose, Klassifikation

Summary

Systemic Mastocytosis as a Differential Diagnosis of Chronic Gastrointestinal Complaints

In the case of chronic gastrointestinal complaints such as abdominal pain/discomfort possibly associated with diarrhoea, a systemic mastocytosis should be considered as a differential diagnosis at an early stage. In most cases, specific, little invasive investigations allow diagnosing the disease and, hence, an appropriate therapy can be initiated.

Key words: mastocytosis, irritable bowel disease, diagnosis, differential diagnosis, classification

Chronische, mitunter episodisch auftretende gastrointestinale Beschwerden in Form von krampfartigen und/oder brennenden abdominalen Schmerzen mit oder ohne eine begleitende Diarrhö stellen eine häufige diagnostische Herausforderung in der Praxis dar.

In diesem Zusammenhang kommen als Differenzialdiagnosen auch Erkrankungen durch Mastzellen in Betracht wie die Nahrungsmittelallergie (23) und die systemische Mastozytose (34). In der vorliegenden Arbeit werden neben dem aktuellen Kenntnisstand zur Pathogenese der systemischen Mastozytose vor allem Möglichkeiten der Diagnosefindung und Therapie einer gastrointestinal betonten systemischen Mastozytose dargestellt.

Pathogenese

Mastzellen entwickeln sich im Knochenmark aus pluripotenten Vorläuferzellen und werden als unreife Vorstufen in den Organismus ausgeschleust. Die normale Ausreifung und Proliferation der Mastzellen in den Geweben erfordert die Wechselwirkung zwischen dem Zytokin Stammzellfaktor („stem cell factor“, SCF) und der transmembranären Kit-Rezeptor-Tyrosinkinase. Untersuchungen der letzten Jahre zufolge ist eine Voraussetzung für die Entstehung einer systemischen Mastozytose die Mutation des für diese Tyrosinkinase kodierenden Gens c-Kit (34). Folge der Mutation ist eine SCF-unabhängige Daueraktivierung der Kit-Rezeptorkinase mit der Konsequenz einer verstärkten Proliferation dieser Mast-

zellen, einer Anreicherung von klonalen mutierten Gewebemastzellen in Organen und einer erleichterten Freisetzung von Mastzellmediatoren. Die vielfältigen klinischen Symptome der systemischen Mastozytose beruhen damit zum einen auf der Freisetzung vasoaktiver, nozizeptiver, proteolytischer und entzündungsfördernder Mastzellmediatoren (Tabelle 1) und andererseits auf der pathologischen Mastzellinfiltration der betroffenen Organe und Gewebe.

Prävalenz

Die systemische Mastozytose gilt als Rarität (11), die vielen Fallmitteilungen in den letzten Jahren (30, 34) lassen jedoch eine hohe Dunkelziffer der Erkrankung vermuten. So ergab eine Untersuchung zu den Ursachen der sekundären Osteoporose, dass in 1,25 Prozent der Fälle eine systemische Mastozytose kausal beteiligt war (8).

¹ Institut für Pharmakologie und Toxikologie (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Manfred Göthert), Universitätsklinikum Bonn

² Abteilung Gastroenterologie (Direktor: Prof. Dr. med. Eckhard G. Hahn), Medizinische Klinik I, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen,

³ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Krieg), Universität Köln

⁴ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring), TU München

⁵ Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Büttner), Universitätsklinikum Bonn,

⁶ Abteilung Gastroenterologie/Endoskopie (Leitender Arzt: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Scheurlen), Evangelisches Waldkrankenhaus, Bonn-Bad Godesberg,

⁷ Abteilung Allgemeine Innere Medizin (Chefarzt: Prof. Dr. med. Jürgen Homann), Evangelisches Waldkrankenhaus Bad Godesberg

Tabelle 1

Mastzellmediatoren und ihre (patho-)physiologischen Auswirkungen	
Mediator	Mögliche (patho-)physiologische Wirkungen des Mediators
Arylsulfatasen	Lipid/Proteoglykanhydrolyse
Chymase	Gewebszerstörung, Schmerz, Angiotensin I und Kininmetabolismus
Heparin	Angiogenese, lokale Gerinnungsstörung, Osteoporose
Histamin	Vasodilatation, Angiogenese, Schmerz, Mitogenese, Steigerung der Säuresekretion im Magen, Bronchokonstriktion, Darmkrämpfe, neurologische Störungen, Diarrhö
Kinine	Vasodilatation, Schmerz
Kinogenasen	Synthese von Kininen
Leukotrien B4	Chemotaxis von Leukozyten
Leukotrien C4	Bronchokonstriktion, Schmerz, Darmkrämpfe
NO (Stickoxid)	Vasodilatation
„platelet activating factor“	Aktivierung von Thrombozyten, Bronchokonstriktion
Prostaglandin D ₂	Vasodilatation, Schmerz, Darmkrämpfe
Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)	Vasokonstriktion, Schmerz, Übelkeit, Darmkrämpfe, Diarrhö
tPA	Hyperfibrinolyse, lokale Gerinnungsstörung
Tryptasen	Gewebszerstörung, Schmerz, Metabolismus von Neuropeptiden, Gerinnungsstörungen, Osteolyse
vasoaktives intestinales Peptid	Vasodilatation, Schmerz
Zytokine (IL-1-6, 9, 10, 13, GM-CSF, INF- γ , MIF, TNF- α)	Gewebszerstörung, Chemotaxis von Leukozyten, Schmerz, Kachexie, vaskuläre Instabilität, Aktivierung der Mastzell-Leukozyten-Zytokin-Kaskade

GM-CSF, „granulocyte monocyte-colony stimulating factor“; INF- γ , Interferon- γ ; MIF, „macrophage inflammatory factor“; TNF- α , Tumornekrosefaktor α ; tPA, „tissue type plasminogen activator“, modifiziert nach (7)

Kasten 2

WHO-Konsensus-Kriterien zur Diagnose einer systemischen Mastozytose (33)

Diagnostisches Hauptkriterium

Multifokale, dichte Mastzelleninfiltrate (mehr als 15 zusammenliegende Mastzellen) in der Knochenmarkbiopsie und/oder in Biopsien aus anderen, extrakutanen Organen.

Diagnostische Nebenkriterien

- Mehr als 25 Prozent der Mastzellen im Knochenmarkausstrich sind atypische Mastzellen, oder mehr als 25 Prozent der Mastzellen in den Mastzelleninfiltraten der viszeralen Organe sind spindelförmig geformt.
- c-Kit-Punktmutation in Codon 816 in Mastzellen aus dem Knochenmark oder aus einem anderen, extrakutanen Organ.
- Mastzellen aus dem Knochenmark oder Blut oder einem anderen, extrakutanen Organ exprimieren die Antigene CD2 oder/und CD25.
- Die basale Tryptasenkonzentration im Blutserum ist > 20 ng/mL (bei einer bestehenden myeloischen Neoplasie ist dieses Kriterium zur Feststellung einer systemischen Mastozytose nicht geeignet).

Kasten 1

Anamnestiche Angaben und Untersuchungsbefunde, die den Verdacht auf eine systemische Mastozytose begründen

- Übelkeit, abdominale brennende Schmerzen, gelegentlich begleitet von Diarrhö und/oder vegetativer Dysregulation (Tachykardie, Flush, Blutdruckabfall bis hin zur Synkope). Das Abdomen kann etwas gespannt und leicht druckschmerzhaft sein; es sind aber keine Resistenzen tastbar.
- Episodischer Verlauf der Beschwerden mit immer kürzer werdenden beschwerdefreien Intervallen.
- Im Krankheitsschub trotz fehlender, eindeutig pathologischer Untersuchungsbefunde deutlich reduzierter Allgemeinzustand mit Schwäche, Müdigkeit und Gewichtsverlust; oft sind die Patienten untergewichtig.
- Der Befund in der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie kann von unauffällig bis hin zu Helicobacter-pylori- und NSAR-negativen Ulzera reichen. In der Koloskopie höchstens Zeichen einer geringgradigen uncharakteristischen Kolitis oder Proktitis (beispielsweise Ödem der Mukosa oder erhöhter Gehalt an Entzündungszellen); fakultativ besteht eine Analpruritus.
- Die Milz kann sonographisch nachweisbar leicht bis mäßig vergrößert sein.
- Fakultativ grenzwertig pathologische petechiale Blutungen im Rumpel-Leede-Test oder Saugglockentest; grenzwertige Thrombozytopenie, Hämatologie ansonsten unauffällig.
- Fakultativ geringe Erhöhung des Gesamtbilirubins im Serum bis 34,2 μ mol/L.
- Fakultativ isolierte, niedrigtitrige Autoantikörper (häufig gegen Schilddrüsengewebe) ohne entsprechende Organ-symptomatik.
- Im Ganzkörperszintigramm häufig Bereiche eines gesteigerten Knochenstoffwechsels bei ansonsten unauffälligem Speichermuster.

Kasten 3

Abgestuftes diagnostisches Vorgehen zur Sicherung der Verdachtsdiagnose

- Stufe 1
 - Bestimmung des Tryptasengehalts im Blutserum
 - Bestimmung des Gehalts von N-Methylhistamin oder von 1,4-Methylimidazolessigsäure im Sammelurin
- Stufe 2
 - Endoskopische Untersuchung des GIT mit multipler Biopsieentnahme und/oder Knochenmarkpunktion; immunhistochemische Analyse des Biopsiematerials hinsichtlich
 - Mastzelleninfiltration mittels Tryptase-Antikörper (pathologisch zu werten sind mehr als 15 zusammenliegende Mastzellen oder morphologisch veränderte Mastzellen)
 - genetisch veränderter Mastzellen mittels Antikörper gegen die Antigene CD2 und CD25
- Stufe 3
 - Molekulargenetische Analyse der c-Kit-Tyrosinkinase an Mastzellen aus Knochenmarkaspirat, extrakutanem mit Mastzellen infiltriertem Gewebe oder Vollblut hinsichtlich einer aktivierenden Mutation (zunächst an genomischer DNA auf Mutationen in Exon 17; bei Fehlen solcher Mutationen Analyse der gesamten kodierenden Sequenz auf mRNA-Ebene)

Klassifikation

Nach der aktuellen WHO-Konsensusklassifikation werden vier Hauptformen einer systemischen Mastozytose unterschieden, die unter Berücksichtigung histologischer und molekulargenetischer Kriterien in verschiedene Unterformen differenziert werden können (34). Die häufigste Form ist die indolente systemische Mastozytose, die eine mäßige Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark und möglicherweise in anderen Organen aufweist und über viele Jahre persistiert, ohne aber Organdysfunktionen zu verursachen. Die zweite Untergruppe von Patienten entwickelt neben der Mastozytose klonale, nicht der Mastzellenreihe zuzuordnende, hämatologische Erkrankungen, am häufigsten myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome. Die Prognose wird bei diesen Patienten von dem Verlauf der jeweiligen assoziierten hämatologischen Erkrankung bestimmt. Die ungünstigsten Prognosen sind mit der aggressiven Mastozytose und der seltenen Mastzellenleukämie verbunden. Durch progressive Mastzelleninfiltration können bei diesen Formen unter anderem Hepatosplenomegalie, Aszites, Malabsorption, Osteolysen, diffuse Osteoporose und Kachexie auftreten. Neben dem Manifestationsalter

(je später desto ungünstiger) gelten begleitende hämatologische Störungen, eine ausgeprägte Splenomegalie, ein erhöhter Blutspiegel der LDH und der alkalischen Phosphatase sowie das Fehlen von Hautsymptomen als ungünstige prognostische Faktoren für die Progressionsgeschwindigkeit (12, 19, 31). Patienten mit einer Mastzellenleukämie haben trotz medikamentöser Intervention nur eine Überlebenszeit von wenigen Jahren nach Diagnosestellung.

Verdächtige Befunde bei chronischen gastrointestinalen Beschwerden

Bei chronischen gastrointestinalen Beschwerden lassen sich oftmals weder in der klinischen Untersuchung noch in den routinemäßig verfügbaren laborchemischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren eindeutige Normabweichungen nachweisen, die als objektive Beurteilungsgrundlagen für die vorgetragenen Beschwerden dienen könnten. Im Rahmen dieser Untersuchungen fallen jedoch häufig grenzwertige oder geringgradig pathologische Befunde auf, die jeweils für sich alleine genommen ohne große diagnostische Aussagekraft sind. In ihrer Zusammenschau können sie aber eine

Befundkonstellation ergeben, die an eine gastrointestinal betonte systemische Mastozytose denken lassen sollte. Im *Kasten 1* wurde diese diagnoseweisende Befundkonstellation auf der Grundlage eigener Untersuchungen (G. J. M., J. H. und M. R. [20]), der Auswertung des umfangreichen Archivs der „mastocytosis email discussion lists“ (<http://so.to.go.to//masto>) und der Literatur (15, 34) zusammengestellt. So werden episodisch auftretende gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, brennende Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, gelegentlich begleitet von Durchfall und vegetativer, hypotoner Dysregulation, von 60 bis 80 Prozent der Patienten mit einer systemischen Mastozytose berichtet (15). Ursache für die Beschwerden ist wahrscheinlich eine spontane oder durch physische und/oder psychische Reize getriggerte Freisetzung von Mediatoren (*Tabelle 1*) aus Mastzellen im Gastrointestinaltrakt, die mesenteriale Reizerscheinungen und eine lokal begrenzte Entzündung von Magen- oder Darmabschnitten hervorrufen (*Abbildung 1*). Ferner kann es zu einer lokalen Störung des Gerinnungssystems durch die gerinnungs- und vasoaktiven Mastzellenmediatoren Heparin, Histamin und „tissue plasminogen activator“ (tPA) kommen (*Tabelle 1*), die über lokale Einblutungen die Mesenterialreizung und die lokale Entzündungsreaktion verstärken können. Fakultativ kann dies mit einer zeitlichen Verzögerung zur Schmerzsymptomatik von 12 bis 24 Stunden in einem leichten Anstieg des Gesamtbilirubins (direktes stärker als indirektes Bilirubin) im Blutserum einhergehen (eigene Beobachtungen G. J. M., J. H.). Eine die Darmbeschwerden begleitende vegetative Dysregulation (von Flush bis zur Synkope) kann reflektorisch, aber auch direkt durch Histamin und andere vasoaktive Mastzellenmediatoren ausgelöst werden (32). Als Hinweise auf eine klinisch bedeutsame gesteigerte Freisetzung von Histamin aus Mastzellen sind Gastritiszeichen bis hin zu einem Ulcus ventriculi zu werten. In Untersuchungen zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen als Beschwerdeursacher werden oftmals niedrig-pathologische Titer gegen unterschiedli-

che Zellkomponenten und Gewebe (relativ häufig gegen Schilddrüsengewebe) gefunden, ohne dass weitere Zeichen einer entsprechenden Autoimmunerkrankung oder Funktionsstörung des betreffenden Organs vorliegen. Inwieweit Mastzellen in die Bildung solcher Autoantikörper einbezogen sind, ist erst in Ansätzen bekannt (35). Schließlich findet man im Ganzkörperszintigramm Bereiche eines gesteigerten Knochenstoffwechsels aufgrund lokaler Mastzelleninfiltrationen bei sonst unauffälligem Speichermuster (8, 18). Bei Patienten mit einem aggressiven Krankheitsverlauf einer systemischen Mastozytose, das heißt, bei Befall und Funktionsbeeinträchtigung der inneren Organe, fehlen in der Regel auffällige Hautbefunde einer kutanen Mastzelleninfiltration (rotbraune makulopapulöse bis knotige Effloreszenzen [11]) wie sie bei nahezu allen Patienten mit der indolenten Verlaufsform vorkommen.

Diagnosekriterien

Die Diagnose wird nach den Konsenskriterien der WHO (*Kasten 2*) (33) gestellt. Eine systemische Mastozytose besteht, wenn das Haupt- und ein Nebenkriterium erfüllt sind oder wenn mindestens drei Nebenkriterien zutreffen. Allerdings ist eine Anpassung der Konsensempfehlungen an den rasch fortschreitenden Erkenntnisstand geboten. So steht dem Nachweis einer aktivierenden c-Kit-Mutation eigentlich aus grundsätzlichen Erwägungen der Status eines Hauptkriteriums zu, da eine aktivierende Mutation der Kit-Tyrosinkinase immer zu einer pathologischen Aktivierung des betroffenen Mastzellenklons führt.

Sicherung der Verdachtsdiagnose

Für die initiale Suche nach einer pathologischen Mastzellenpopulation bieten sich der Tryptasengehalt im Blutserum sowie die Ausscheidung der beiden stabilen Histaminmetabolite N-Methylhistamin und 1,4-Methylimidazolessigsäure im Sammelurin als nichtinvasive laborchemische



Abbildung 1: Koloskopisch sichtbare Veränderungen bei einem Patienten mit gastrointestinal betonter aggressiver systemischer Mastozytose. Neben normaler Ileummukosa (4) stellen sich fleckige, diskontinuierliche Erytheme (1) und ulzerierte Mukosaabschnitte (2) dar. Auffällig häufig treten bei Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose nach Biopsieentnahmen mukosale Hämatome auf (3).

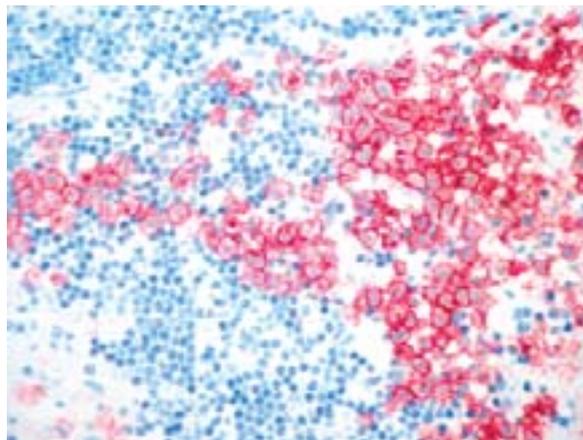


Abbildung 2: Pathologisch veränderter Knochenmarkausstrich von einem Patienten mit systemischer Mastozytose. Auffällig ist die dichte Zusammenlagerung einer großen Zahl von Mastzellen, die sich nach immunhistochemischer Markierung mit einem Tryptaseantikörper rot darstellen.

Parameter an (*Kasten 3*) (1). Unter dem Begriff Tryptasen werden Serinproteasen (α I, α II, β I, β II, β III) zusammengefasst, die nahezu selektiv in den Mastzellen gebildet werden. Die α -Tryptasen werden konstitutiv als unreife Vorstufen spontan von den Mastzellen freigesetzt und gelten daher als diagnostische Marker für die Gesamtzahl der Mastzellen im Körper. Die β -Tryptasen hingegen werden in den sekretorischen Granula gespeichert und erst auf einen Degranulationsreiz hin ins Blut abgegeben und sollen so ein Maß für die Aktivierung von Mastzellen darstellen (24, 26). Eine Erhöhung der Tryptasen im Serum auf über 20 ng/mL deutet stark auf eine systemische Mastozytose hin.

Für die Bestimmung der Gehalte an N-Methylhistamin und 1,4-Methylimidazolessigsäure im Urin ist eine Normierung auf die Nierenfunktion (und Körpergröße) wichtig, um Unterschiede zwischen Alters- und Gewichtsklassen und Geschlecht angemessen zu

berücksichtigen (21, 28, 36, 37). Unter dieser Vorgehensweise findet man bei systemischer Mastozytose oft eine dreis- bis zehnfach erhöhte N-Methylhistaminausscheidung (27, 28). Ein pathologischer Befund ist am ehesten in der Initialphase eines Beschwerdeschubs zu erheben, weil zu diesem Zeitpunkt die Mastzellendegranulation besonders ausgeprägt ist. Der Nachweis einer erhöhten Histaminproduktion durch eine vermehrte und daueraktivierte Mastzellenpopulation sollte als hinreichender Grund gelten, um die biopsische Sicherung einer Mastozytose anzustreben.

Als wichtigste diagnosesichernde Maßnahme gilt der histologische Nachweis einer Mastzelleninfiltration im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen, die durch entzündliche oder unspezifische Veränderungen aufgefallen sind (*Kasten 3, Abbildung 1*). Durch Markierung der Mastzellen mit einem Antikörper gegen die Mastzelltryptasen können Gewebebiop-

Tabelle 2

Behandlungsmöglichkeiten der aggressiven systemischen Mastozytose

Evidenzbasierte Therapiemaßnahmen	Experimentelle Therapieoptionen
<i>Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen</i>	<i>Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen</i>
Cromoglicinsäure (bis 2 000 mg/die) Ketotifen (gleichzeitig als Antagonist an Histamin-H ₁ -Rezeptoren wirksam) Glucocorticoide (mit und ohne Methotrexat-Begleittherapie)	Ciclosporin (17) Flunitrazepam (0,5–2 mg/die für 3–4 Tage; hemmt die Degranulation möglicherweise durch irreversible Aktivierung von peripheren Benzodiazepinrezeptoren in den Mastzellen [4, 29]), Vitamin C (500–750 mg/die iv., Hemmung der Histaminausschüttung aus histaminspeichernden Mastzellen [6] und Aktivierung des Histaminabbaus) Glucoselösung 5–10 % iv. (1–2 L/die für 3–4 Tage)
<i>Therapie der Mediator-induzierten Symptome (Zielsymptome in Klammern)</i>	<i>Hemmung des unkontrollierten Wachstums der entarteten Mastzellen</i>
H ₁ - und H ₂ -Antihistaminika (Histaminrezeptoren-vermittelte Symptome) Protonenpumpenhemmstoffe (gastritische Beschwerden aufgrund einer erhöhten Magensäuresekretion) 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (Übelkeit, Erbrechen) Triptane (migräneartige Kopfschmerzen) Leukotrienantagonisten (asthmoide Beschwerden) Biphosphonate (Osteoporose, Osteolyse)	Ciclosporin Glucocorticoide (mit und ohne Methotrexat-Begleittherapie) Interferon α-2b Zytostatika (z. B. 2-Chlorodesoxyadenosin)

sien spezifisch hinsichtlich einer möglichen pathologischen Mastzelleninfiltration untersucht werden. Als pathologisch gilt eine Infiltration dann, wenn mehr als 15 Mastzellen zusammengelagert sind oder wenn die Gewebemastzellen pathologische Merkmale aufweisen (Abbildung 2). Solche Merkmale können entweder in einer atypischen Morphologie der Zellen oder in der Expression der sonst von gesunden Mastzellen nicht exprimierten Antigene CD2 (Lymphozyten-aktivierender Faktor) und/oder CD25 (α-Kette des Interleukin-2-Rezeptors) bestehen (10, 13, 14). Sollten sich mit den histologischen Techniken keine eindeutigen pathologischen Befunde nachweisen lassen, kann versucht werden, genetisches Material aus morphologisch veränderten Mastzellen hinsichtlich krankheitsauslösender Mutationen im c-Kit-Gen zu analysieren. Eine solche Untersuchung wird in der Mastozytosedagnostik zunehmend eine Schlüsselstellung einnehmen, weil die Schwere

der Erkrankung, ihre Empfindlichkeit gegenüber bestimmten therapeutischen Maßnahmen sowie ihr Verlauf von der Lokalisation und der Art des Aminosäureaustausches in der Sequenz der Tyrosinkinase abzuhängen scheinen.

Therapeutische Optionen

Die weitgehend symptomatische Behandlung der systemischen Mastozytose richtet sich nach den individuell vorherrschenden Beschwerden und deren Intensität (38). Nur wenige Therapieempfehlungen können als evidenzbasiert angesehen werden. Insbesondere die Therapie aggressiver Verläufe (Tabelle 2) ist heute noch weitgehend „experimentell“ und stark individuell an den verschiedenen (faktativ) vorliegenden Symptomen ausgerichtet.

Die wichtigste Maßnahme besteht darin, bekannte Faktoren zu vermei-

den, die eine Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen auslösen können. Neben Insektengiften, Nahrungsmitteln (wie Nüsse oder Hühnerei [23]) und bestimmten Medikamenten (wie Acetylsalicylsäure oder Morphin [34]) kommen auch physikalische und psychische Belastungen in Betracht. Als mögliche therapeutische Abhilfe bei psychogen/emotional vermittelten Mastozytosereaktionen, die manchmal auch mit Panik- und Angstattacken einhergehen, hat sich neben der Gabe von älteren, beruhigend wirkenden Antihistaminika eine kurzzeitige Therapie mit niedrig dosierten Benzodiazepinen (beispielsweise abends 1,5 bis 3 mg Bromazepam oder 2,5 bis 5 mg Oxazepam) bewährt (M. R., G. J. M., J. H.). Dadurch kann der auf die Mastzellen einwirkende psychische Stimulus abgemildert werden, ohne dass bei diesen Dosierungen eine schlafinduzierende Wirkung übermäßig ins Gewicht fällt.

Neben der Vermeidung der Triggerung der Mastzellendegranulation ist die Hemmung der Freisetzung der Mastzellenmediatoren sowie die Behandlung der durch diese Mediatoren verursachten Symptome die Basis der medikamentösen Therapie (Tabelle 2). Bei aggressiven Verläufen kann allerdings durch solche Maßnahmen oft keine dauerhaft ausreichende Beschwerdebesserung aufrechterhalten werden, weil vermutlich die Mastzellenlast des Organismus zu hoch ist. In diesen Fällen ist eine probatorische Therapie mit noch weitgehend experimentellen Therapieoptionen möglich (Tabelle 2).

Ein optimaler Therapieerfolg wäre die Hemmung des unkontrollierten Wachstums der entarteten Mastzellen. Dies kann derzeit durch eine Dauertherapie mit Ciclosporin oder Glucocorticoiden versucht werden. Bei therapieresistenten aggressiven Verläufen ist der Einsatz von Interferon α-2b zu erwägen. Die Erfolge einer solchen Therapie sind jedoch unsicher (5, 9, 25). Zwar ließ sich in einigen Fällen ein Rückgang der Mastzellenlast objektivieren; dieser war jedoch nicht immer von einer Besserung der Symptomatik begleitet. Von nur fraglichem therapeutischen Wert ist der

Einsatz von Zytostatika (38). Am erfolgreichsten war in einigen Einzelfällen noch die Gabe von 2-Chlorodesoxyadenosin (16). Solche zytostatischen Therapieansätze können jedoch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, sodass immer eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse zu erfolgen hat.

Da die Mutation der Tyrosinkinase offenbar ursächlich mit der Erkrankung verbunden ist, liegt der Versuch nahe, über einen selektiven Angriff an der mutierten Tyrosinkinase die entarteten Mastzellen zu eliminieren. Der Erfolg einer solchen Therapie hängt jedoch entscheidend von der Lage der Mutation in der Aminosäurekette der Tyrosinkinase ab. So führen Mutationen in Exon 17, die in der Regel bei Patienten mit einer indolenten Mastozytose vorliegen, zu einer Daueraktivierung von Mastzellen, die nicht durch den Tyrosinkinasehemmstoff Imatinib aufgehoben werden kann (2). Mutationen in anderen Bereichen der Aminosäurekette der Kit-Tyrosinkinase, die ebenfalls zur systemischen Mastozytose führen, konnten dagegen erfolgreich mit Imatinib angegangen werden (3, 22). Weitere Erfolg versprechende Kit-Tyrosinkinasehemmstoffe befinden sich in der präklinischen oder klinischen Prüfung.

Manuskript eingereicht: 2. 9. 2004, revidierte Fassung angenommen: 2. 12. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102: A 1744–1749 [Heft 24]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit2405 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Gerhard J. Molderings
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Bonn
Reuterstraße 2 b
53113 Bonn
E-Mail: molderings@uni-bonn.de

MEDIZINGESCHICHTE(N)

AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT

Bakteriologie Tierversuche

Zitat: „Seit März d. J. habe ich versucht, Febris recurrens [1], später auch Typhus exanthematicus [2], auf Thiere zu übertragen und bin zu folgenden Ergebnissen gekommen: 1) Injektionen, subcutan oder in die Vena jugularis bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, von Febris recurrens oder Typhus exanthematicus-Blut erzeugen keine Recurrens und keinen exanthematischen Typhus. Subcutane Injektionen des Blutes werden durchweg gut vertragen, Transfusionen z. Th. ebenso, namentlich von Hunden, die gewöhnlich kaum mehr als eine schwache Temperatursteigerung zeigen, während Kaninchen längere Zeit etwas fiebern, wie gewöhnlich bei operativen Eingriffen. Zuweilen tritt bei Transfusionen nach kurzer Zeit (4–10 Stunden) der Tod ein. 2) Daraus folgt, daß diese beiden contagiösen Krankheiten [3] nicht auf Thiere (resp. alle Thiere) durch Blut übertragbar sind. 3) Hieraus ist zunächst nicht zu schließen, daß im Blut der Ansteckungsstoff, sei er nun organisiert oder chemisch, fehle, sondern daß das Verweilen des Contagiums [4] am und im Körper für sich allein noch nicht die Infection nothwendig bedingt. 4) Auch bei gesunden Menschen verursachte zufälliges oder absichtliches Ritzen [5] der Haut, wobei, allerdings nur Spuren, vom Recurrens- und exanthematischen Typhus-Blut unter die Epidermis gebracht wurden, keine Infection.“

„Zur Contagion des wiederkehrenden und Fleckfiebers“. Vorläufige Mittheilung von Dr. Otto Obermeier (1873). In: Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften 9 (1873), Nr. 36, S. 561 f. (Abgedruckt in: Otto Obermeier: Die Entdeckung von fadenförmigen Gebilden im Blut von Rückfallfieberkranken. Herausgegeben von Heinz Zeiss. Leipzig 1926 (Klassiker der Medizin; Bd. 31), 35 f. – Obermeier (1843–1873) entdeckte 1868 als Assistent an der Charité den Erreger (die „Spirillen“) des Rückfallfiebers (*Borellia recurrentis* beziehungsweise obermeieri) im Menschenblut. In seiner vorläufigen Mitteilung berichtet er nun von Versuchen, den betreffenden „Ansteckungsstoff“ (Contagium oder Contagion) des Rückfallfieber (Febris recurrens) und des Fleckfiebers (Typhus exanthematicus) auf Tiere zu übertragen. - [1], [2], [4] siehe oben, [3] Infektionskrankheiten, [5] möglicher Hinweis auf einen Selbstversuch, der jedoch nicht näher geschildert wird.



Geburtshilfe Azteken

Geburt in hockender Haltung, aztekische Plastik

Die Azteken gründeten im 14. Jahrhundert ihre Hauptstadt Tenochtitlán (heute: Mexiko City), in der später bis zu 300 000 Menschen lebten. Die altmexikanische Hochkultur brachte eine umfassende Heilkunde und ein sehr effizientes öffentliches Gesundheitswesen hervor, die mit der Eroberung des Landes durch die spanischen Konquistadoren, Cortés eroberte 1521 die Hauptstadt Tenochtitlán, zerstört wurden. Die hohe Bevölkerungszahl Alt-Mexikos weist unter anderem auf eine niedrige Säuglingssterblichkeit hin. Wie überlieferte Berichte indianischer Ärzte bezeugen, existierte eine intensive perinatale Betreuung von Mutter und Kind durch eine spezielle Ärztin für Geburtshilfe (aztekisch: ticitl). Die Geburt fand unter optimaler Hockhaltung der Gebärenden statt.

Foto: Harenberg Verlag, Dortmund

Literaturverzeichnis Heft 24/2005, zu:

Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden

Gerhard J. Molderings¹, Michael Brüss¹,
Martin Raithe², Verena Wilken²,
Karin Hartmann³, Knut Brockow⁴,
Eva Wardelmann⁵, Christian Scheurlen⁶,
Jürgen Homann⁷

Praxisorientierte Hinweise zu Diagnostik und Therapie

Literatur

1. Akin C, Metcalfe DD: Surrogate markers of disease in mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunology* 2002; 127: 133–136.
2. Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C et al.: Effects of tyrosine kinase inhibitor ST571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematology* 2003; 31: 686–692.
3. Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD: A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-Kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004; 103: 3222–3225.
4. Bidri M, Royer B, Averlant G, Bismuth G, Guillosson JJ, Arock M: Inhibition of mouse mast cell proliferation and proinflammatory mediator release by benzodiazepines. *Immunopharmacology* 1999; 43: 75–86.
5. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A et al.: Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- α : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematology* 2002; 119: 1090–1097.
6. Clemetson CA: Histamine and ascorbic acid in human blood. *J Nutri* 1980; 110: 662–668.
7. Crivellato E, Beltrami CA, Mallardi F et al.: The mast cell; an active participant or an innocent bystander? *Histol Histopathol* 2004; 19: 259–270.
8. Dellling G, Ritzel H, Werner M: Histologische Charakteristika und Häufigkeit der sekundären Osteoporose bei systemischer Mastozytose. *Pathologie* 2001; 22: 132–140.
9. Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD: Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002; 81: 677–690.
10. Escribano L, Diaz-Augustin B, Lopez A et al.: Immunophenotypic analysis of mast cells in mastocytosis: when and how to do it. Proposals of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Cytometry Part B* 2004; 58B: 1–8.
11. Hartmann K, Henz BM: Mastocytosis: recent advances in defining the disease. *Br J Dermatology* 2001; 144: 682–695.
12. Horny HP, Ruck M, Wehrmann M, Kaiserling E: Blood findings in generalized mastocytosis: evidence of frequent simultaneous occurrence of myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1990; 76: 186–193.
13. Horny HP, Valent P: Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 115–117.
14. Horny HP, Lange K, Valent P: Increase of bone marrow lymphocytes in systemic mastocytosis: reactive lymphocytosis or malignant lymphoma? Immunohistochemical and molecular findings on routinely processed bone marrow biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2003; 56: 575–578.
15. Jensen RT: Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2000; 14: 579–623.
16. Kluijn-Nelemans H, Oldhoff JM, van Doormaal JJ: Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003; 102: 4270–4276.
17. Kurosawa M, Amano H, Kanbe N: Response to cyclosporin and low-dose methylprednisone in aggressive systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S412–S420.
18. Lange U, Teichmann J, Strunk J: Systemische Mastozytose als Ursache einer Osteoporose. *Akt Rheumatol* 2003; 28: 108–112.
19. Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, Chinchilli VM, Metcalfe DD, Gralnick HR: Hematologic manifestations of systemic mast cell disease: a prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med* 1991; 91: 612–624.
20. Molderings GJ, Homann J, Brüss M: Episodische gastrointestinale Beschwerden als Facette der systemischen Mastozytose – Kasuistik und neue Nachweismethode. *Med Welt* 2002; 53: 255–260.
21. Oranje AP, Riezebos P, van Toorenenbergen AW, Mulder PGH, Heide R, Tank B: Urinary N-methylhistamine as in indicator of bone marrow involvement in mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 502–506.
22. Pardanani A, Elliott M, Reeder T et al.: Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003; 362: 535–536.
23. Raithe M, Hahn EG, Baenkler HW: Klinik und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien. *Gastrointestinal vermittelte Allergien Grad I bis IV*. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 780–786 [Heft 12].
24. Schwartz LB, Irani AM: Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2000; 14: 641–657.
25. Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N et al.: Interest of interferon alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52: 294–299.
26. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M et al.: Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Inter Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 136–141.
27. Strefeld Th, Weidenhiller M, Winterkamp S et al.: Analysis of urine and serum granulocyte mediator production in patients with mastocytosis. *Gastroenterology* 2001; 120: A 281.
28. Strefeld T, Winterkamp S, Weidenhiller M et al.: Immunologische Befunde bei Mastozytosepatienten. *Tagungsband der 57. Tagung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* 2002: 235.
29. Suzuki-Nishimura T, Sano T, Uchida MK: Effects of benzodiazepines on serotonin release from rat mast cells. *Eur J Pharmacol* 1989; 167: 75–85.
30. Tefferi A, Pardanani A: Systemic mastocytosis: current concepts and treatment advances. *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 197–202.
31. Travis WD, Li CY, Yam LT, Bergstralh EJ, Swee RG: Significance of systemic mast cell disease with associated hematologic disorders. *Cancer* 1988; 62: 965–972.
32. Valabhji J, Robinson S, Johnston D, Bellamy M, Davies W, Bain BJ: Unexplained loss of consciousness: systemic mastocytosis. *J Royal Soc Med* 2000; 93: 141–142.
33. Valent P, Horny HP, Li CY et al.: Mastocytosis (mast cell disease). In: *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (eds Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Cardiman JW Genf: WHO 2001; 1: 291–302.
34. Valent P, Akin C, Sperr WR et al.: Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematology* 2003; 122: 695–717.
35. Watanabe N, Akikusa B, Park SY et al.: Mast cells induce autoantibody-mediated vasculitis syndrome through tumor necrosis factor production upon triggering Fc γ receptors. *Blood* 1999; 94: 3855–3863.
36. Winterkamp S, Weidenhiller M, Otte P et al.: Urinary excretion of N-methylhistamine as a marker of disease activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3071–3077.
37. Winterkamp S, Weidenhiller M, Wilken V et al.: Standardised evaluation of urinary excretion of N-telemethylhistamine in different periods of age in a healthy population. *Infl Res* 2003; 52: S57–S58.
38. Worobec AS: Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2000; 14: 659–687.