

Eine MCAD erkennen und verstehen

Mastzellen sind Teil des Immunsystems

Zunächst wollen wir die Rolle der Mastzellen in unserem Körper erläutern und anschließend darstellen, was passiert, wenn sie aus dem Ruder laufen.

Unser Immunsystem besteht aus einem Zusammenspiel zwischen bestimmten Zellen, Signalstoffen und Geweben und gehört zu den komplexesten Systemen in unserem Körper. Grob lässt sich ein unspezifisch agierendes Abwehrsystem von einer spezifischen Abwehr unterscheiden. Da das unspezifische Immunsystem bereits mit der Geburt vorhanden ist, wird es als angeborenes Immunsystem bezeichnet. Auch wenn dieses System nach der Geburt noch nicht vollständig ausgebildet ist, kann es zusammen mit den über die Muttermilch aufgenommenen Abwehrstoffen den Säugling doch vor einer Vielzahl gefährlicher Erreger schützen. Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie gegen Eindringlinge und umfasst sowohl mechanische Barrieren wie Haut und Schleimhaut als auch Immunzellen wie die sogenannten neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und Mastzellen.

Parallel zur unspezifischen Abwehr wird die spezifische Abwehr, medizinisch korrekt das

adaptive Immunsystem, aktiviert. Die spezifischen Abwehrzellen, die sogenannten T-Lymphozyten und die B-Lymphozyten (die nach Umwandlung in Plasmazellen die Antikörperproduktion betreiben) können gezielt gegen bestimmte Erreger vorgehen, weil ein früherer Kontakt mit diesen Eindringlingen zum Aufbau eines Immungedächtnisses geführt hat. Kommt es erneut zu einer Infektion mit einem bereits bekannten Erreger, kann dieses Abwehrsystem schnell reagieren. Dieses Immungedächtnis entwickelt sich allerdings erst im Laufe des Erwachsenwerdens und ist daher bei Kindern noch unzureichend ausgebildet.

Mastzellen haben eine zentrale Rolle im Immunsystem

Mastzellen verbinden die angeborene und die adaptive Immunität. Sie können schnell auf Gefahrensignale reagieren, indem sie über verschiedene Mechanismen einen Cocktail von hunderten verschiedener Bo-

tenstoffe, die sogenannten Mediatoren, bilden und freisetzen können, um benachbarte Zellen über die Gefahrenlage zu informieren und die richtigen Zellen des Immunsystems zu rekrutieren und zu aktivieren. Diese Kommunikation zwischen Mastzellen und den Zielzellen des Immunsystems und der Gewebe kann über unterschiedliche Wege erfolgen, die hinsichtlich der Zielzellen ungerichtet und hinsichtlich der ausgelösten Wirkungen unspezifisch oder aber sehr gezielt und spezifisch sein können. Somit erfüllen Mastzellen sowohl die Funktion als Effektorzellen wie auch als regulatorische Zellen. Sie gehören damit beiden Komponenten des Immunsystems an, dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem, und sind somit der zentrale Baustein unseres Immunsystems. Das ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass sie vermutlich als erste Form von Immunzellen vor mehr als 450 Millionen Jahren entstanden sind und während dieser langen Zeit der Evolution sich diese Aufgaben selektiert haben.

Die Mastzelle: ein Steckbrief

Mastzellen sind runde, 20–30 µm große Zellen, die zur Gruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) gehören. Sie finden sich in allen Geweben, aber besonders präsent sind sie in Bereichen, die mit unserer Umgebung in Kontakt stehen, da sie die vorderste Front unseres Abwehrsystems darstellen: Das ist an der äußeren Seite unseres Körpers die Haut und das sind innerhalb des Körpers die Schleimhäute unserer Atemwege und unseres Verdauungstraktes. Die Mastzellen der Schleimhaut (mukosale Mastzellen) sind mit einer Lebensdauer von zwei Wochen kurzlebig (zumindest, wenn sie gesund sind). Die Bindegewebsmastzellen, die u. a.

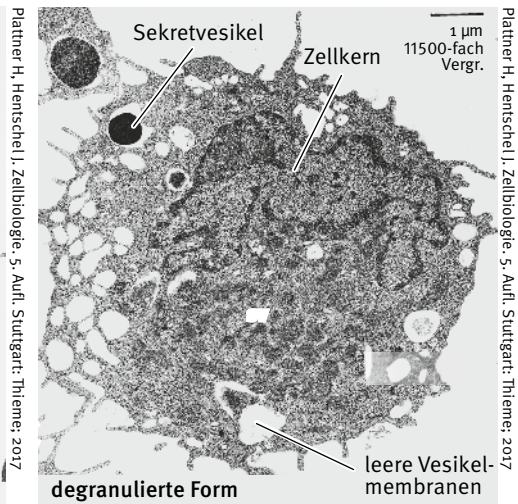
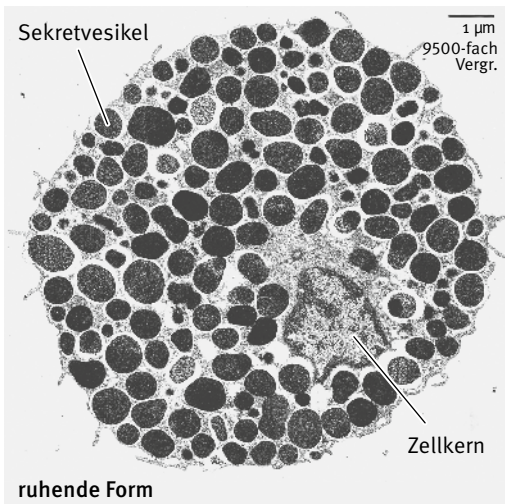
in der Haut, in der Luftröhre, im Fettgewebe, in der Bauchhöhle sowie in der Nähe von Blutgefäßen und Nervenfasern/-endigungen angesiedelt sind, leben dagegen lange.

Was die Entwicklung der Mastzellen angeht, nahm man bisher an, sie würden sich ausschließlich im Knochenmark als Stammzellen entwickeln und dann als unreife Vorläuferzellen mit dem Blutstrom in Organe und Gewebe einwandern und sich dort unter dem Einfluss der sie umgebenden Zellen ausdifferenzieren. Heute geht man davon aus, dass sich die Stammzellen bereits im Embryo in räumlich getrennten Bereichen entwickeln, also die verschiedenen Formen von Mastzellenvorläuferzellen bereits in der Embryonalzeit in die Gewebe einwandern. Dort verbleiben sie als Vorläuferzellen bzw. hämatopoetische Stammzellen auch nach der Geburt und reifen bei Bedarf unter dem Einfluss von Zellkommunikationsstoffen (Zytokine), wie dem Stammzellefaktor (SCF), die die umliegenden Gewebe freisetzen, gewebspezifisch aus. Diese neuen Erkenntnisse sind u. a. deshalb so interessant, weil die Aufrechterhaltung der Mastzellpopulation offenbar unabhängig vom Knochenmark gewährleistet werden kann, nämlich über die langlebigen, gewebsresidenten Vorläuferzellen. Je nachdem, was an ihrem spezifischen Standort erforderlich ist, unterscheiden sich Mastzellen erheblich in ihrem Botenstoffgehalt und in ihrem Rezeptorenbesatz.

Mastzellen können eine Vielzahl an Botenstoffen freisetzen

Mastzellen spielen sowohl bei immunologischen als auch bei nicht immunologischen Prozessen eine wichtige Rolle. Sie können bei Bedarf in Vesikeln gelagerte Botenstoffe, wie Histamin und Trypsin, freisetzen, aber

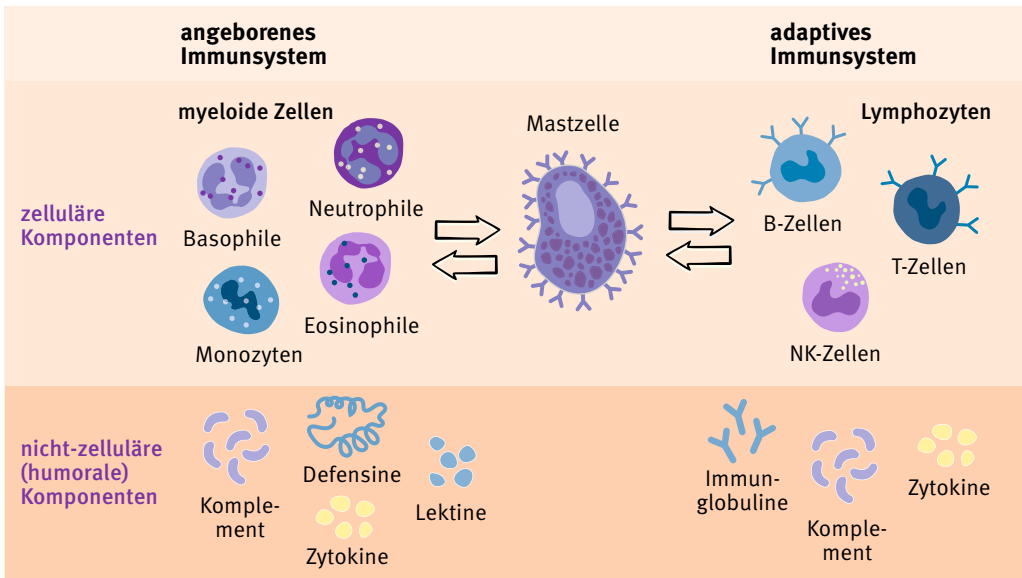
Mastzelle



Plattner H, Hentschel J, Zellbiologie, 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2017

Plattner H, Hentschel J, Zellbiologie, 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2017

Immunsystem

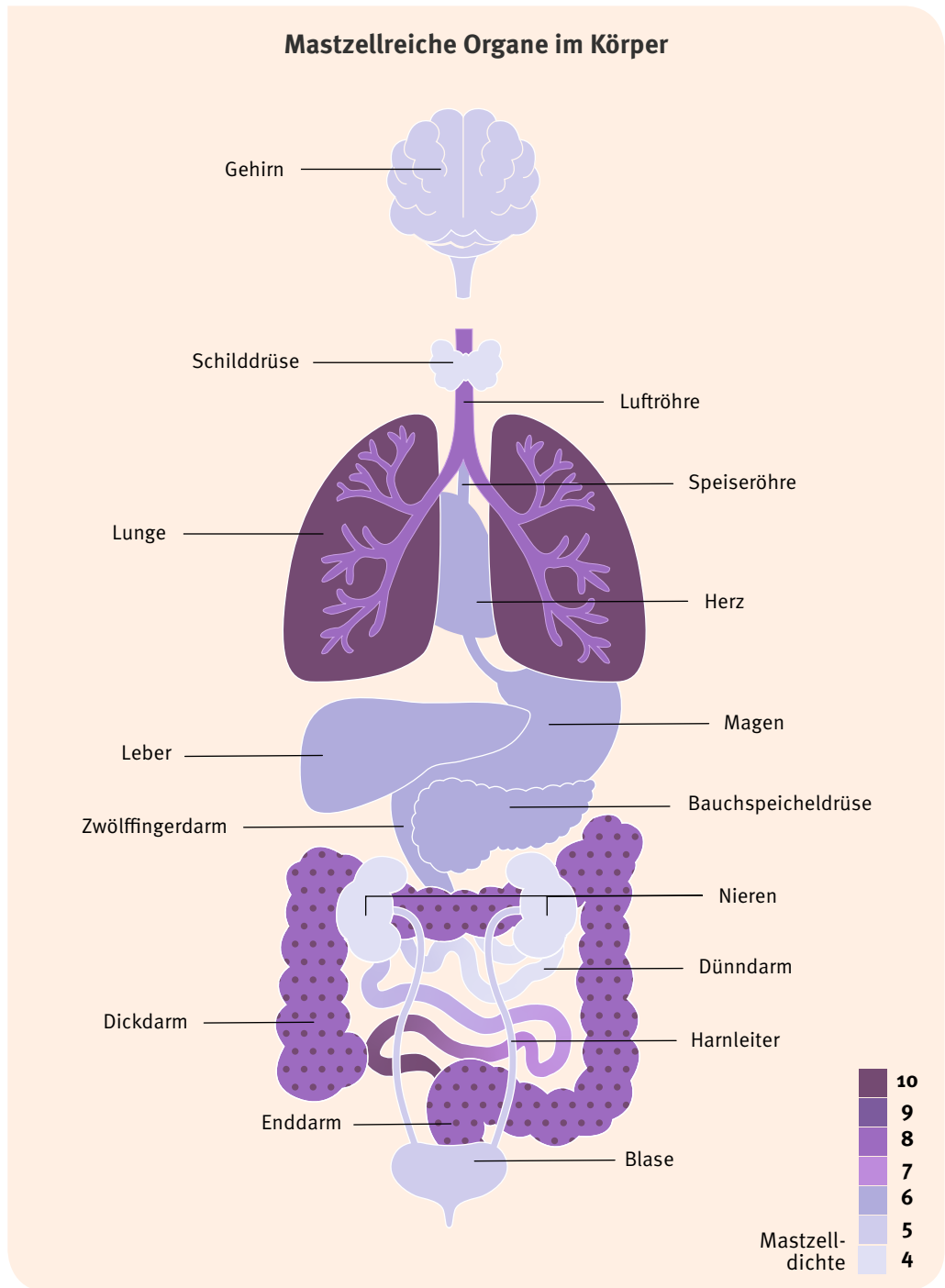


♠ Mastzellen spielen eine zentrale Rolle in unserem Immunsystem und verbinden die angeborene und die adaptive Immunität.

auch eine Vielzahl an Botenstoffen wie Zytokine synthetisieren und freisetzen, wenn sie den Befehl dazu erhalten. Allein die Fülle von mehr als 350 unterschiedlichen Botenstoffen, die von Mastzellen freigesetzt werden können, führt vor Augen, wie wichtig und einflussreich sie sind und wie vielfältig

die Symptome sein können, wenn sie außer Kontrolle geraten.

Bei einer allergischen Reaktion werden die Mastzellen über Antikörper, die an entsprechenden Andockstellen (IgE-Rezeptoren) in der Zellmembran festmachen, dazu gebracht, eine Vielzahl von Botenstoffen gleichzeitig, u. a. Histamin, auszuschütten. Letzteres führt zu den typischen allergischen Reaktionen wie juckenden, tränenden Augen, einer laufenden Nase und an der Haut zu



Die Organe und Gewebe, die eine hohe Mastzellkonzentration aufweisen, sind auch diejenigen, die häufig zu MCAD-Beschwerden führen.

Mastzellen sind die Wächter des Körpers

- Sie reagieren schnell auf Gefahrensignale, indem sie verschiedene Botenstoffe bilden und gezielt freisetzen. Das aktiviert benachbarte Zellen und andere Zellen des Immunsystems werden rekrutiert und aktiviert.
- Die Mastzellen schlagen nicht nur bei Angriffen von außen durch Krankheits-
erreger Alarm, sondern überwachen auch das Gleichgewicht der Körperfunktionen, z. B. Körpertemperatur, Gewebedruck, pH-Wert, Osmolarität und Heilung von beschädigtem Gewebe.
- Hierfür sind die Bindegewebsmastzellen verantwortlich, die über entsprechende Messfühler (Sensoren) verfügen.

Quaddeln, Juckreiz und Rötung. Freigesetzte Tryptase aktiviert das Komplementsystem. Freigesetzte Prostaglandine führen zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege sowie einer gesteigerten Schleimproduktion. Leukotriene erweitern u. a. die Gefäße und machen sie durchlässiger. Heparin hemmt die Blutgerinnung. Abhängig vom Aktivierungsreiz können die Mastzellen nur wenige, ausgewählte Mediatoren freisetzen oder aber auch einen ganzen Cocktail ausschütten, je nachdem, was gerade erforderlich ist. Neben ihrer maßgeblichen Rolle bei Allergien sind Mastzellen die Strippenzieher im Immunsystem und damit wichtig für die Abwehr krankmachender Erreger und auch für die Wundheilung.

Zu den Mastzellmediatoren, die auf Vorrat hergestellt werden, zählen:

- biogene Amine: Histamin, Serotonin, Dopamin
- Proteasen (Enzyme, die Proteine spalten): Tryptase, Chymase
- Proteoglykane: Heparin
- Zytokine: Interleukin-4, Interleukin-15
- Wachstumsfaktoren: NGF, TGF- β

- Peptide: Corticotropin releasing hormone (CRH), Endorphine, Substanz P

Doch nicht nur das Arsenal der Mastzellen selbst ist vielgestaltig, sondern auch die möglichen Auslöser, die die Mastzellen aktivieren können, sind erstaunlich vielfältig. Dazu gehören u. a. Immunglobuline (z. B. IgE-Antikörper bei Allergie), Salicylate, Hormone (z. B. Östradiol, Corticotropin-releasing hormone), Nervenbotenstoffe wie Acetylcholin, Zytokine, Stoffwechselprodukte von Krankheitserregern, Schwermetalle, verschiedene Medikamente (z. B. Ciprofloxacin, Lidocain, Procain, Kontrastmittel, Impfungen), Chemikalien, Insektengifte, aber auch Stress, Temperaturreize (Hitze, Kälte), Operationen. Dies sind nur einige der Aktivierungsmöglichkeiten, auch Trigger genannt, von Mastzellen.

» *Nun ist nachvollziehbar, warum Menschen mit einer Mastzellerkrankung so unterschiedliche Symptome haben können und auch die Auslöser, Trigger genannt, so individuell unterschiedlich sind.* «

Symptome, Ursachen und Verlauf einer MCAD

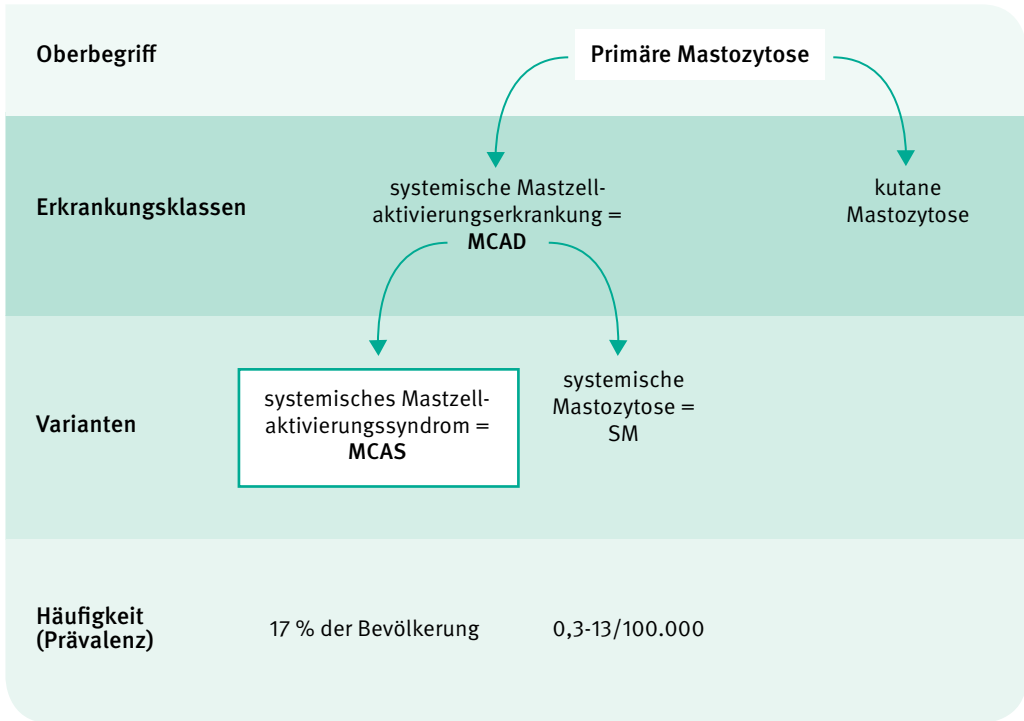
Nachdem wir die Mastzellen und ihre Aufgaben kennengelernt haben, geht es jetzt um die Erkrankung, die entsteht, wenn die Mastzellen aus dem Ruder laufen.

Das weite Spektrum der Aktivierungsreize mit intrazellulären Signalübertragungswegen, die sich überschneiden und gegenseitig ersetzen können (medizinischer Begriff: Redundanz) und die Grundlage der Vielzahl der immunologischen und nicht immunologischen Funktionen der Mastzellen sind, wird dann zu einem zweischneidigen Schwert, wenn es zu einer primären Fehlfunktion von Mastzellen kommt, also die Ursache der Fehlfunktion in den Mastzellen selbst vorliegt.

Die gesunde Mastzelle wird nur dann aktiv, wenn sie im Rahmen einer Immunantwort z.B. nach einer Verletzung stimuliert wird. Gestörte Mastzellen dagegen können sich selbst aktivieren oder krankhaft überempfindlich gegenüber aktivierenden Reizen sein. Hierdurch können durch unkontrollierte Freisetzung ihrer Botenstoffe direkt oder indirekt unterschiedlich stark ausgeprägte Beschwerden in allen Organen und Geweben auftreten. Die multisystemischen Kombinationen aus diesen Beschwer-

den werden als Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom bezeichnet. Die Erkrankung wird heute systemische Mastzellaktivierungserkrankung oder kurz MCAD genannt.

Bei der MCAD handelt es sich um einen Oberbegriff für Erkrankungsvarianten, bei denen das Mastzellsystem gestört ist, weil die Mastzellen sich selbst aktivieren können oder krankhaft überempfindlich auf Aktivierungssignale reagieren. Dabei führt eine Kombination aus mehreren Mutationen in verschiedenen Genen zu einer Aktivitätssteigerung der betroffenen Mastzellen. Dies kann dazu führen, dass die Mastzellen sich teilen (Proliferation), wenn sie aktiviert werden, oder der programmierte Zelltod (Apoptose) gehemmt wird. Die krankhaft überaktiven Mastzellen setzen unkontrolliert Botenstoffe frei. Das führt zu einer kaskadenhaften Aktivierung von gesunden Mastzellen mit massiver Freisetzung von deren Botenstoffen. Im betroffenen Gewebe zeigen sich gewebstypische Veränderungen und Symptome (Seite 17). Als systemisch



◆ Bei der MCAD handelt es sich um einen Oberbegriff für Erkrankungsvarianten, bei denen das Mastzellsystem systemisch gestört ist.

wird diese Erkrankung bezeichnet, weil sie den ganzen Körper betrifft, da die lokal massiv freigesetzten Mediatoren in die Blutbahn übertreten oder mit der Lymphe verteilt werden. Dann werden Erfolgszellen auch an anderen Stellen stimuliert bzw. dort ansässige gesunde Mastzellen zur Mediatorausschüttung animiert, was sich dann in dem schon genannten Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom zeigt.

Welche Varianten der MCAD gibt es?

Die daueraktiven mutierten Mastzellen müssten eigentlich entsorgt werden, da sie

nicht mehr ordnungsgemäß funktionieren. Genau das geschieht aber nicht, weil der programmierte Zelltod nur dann eingeleitet werden kann, wenn sich die Mastzellen im Ruhezustand befinden. Daher kommt es im Laufe einer MCAD zunächst in einzelnen Geweben und Organen, später im gesamten Organismus zu einer Zunahme an Mastzellen. Der medizinische Begriff dafür ist »Mastozytose«: Masto = die Mastzellen betreffend und Zytose = Anreicherung eines Zelltyps. Dies betrifft die langlebigen Bindegewebsmastzellen genauso wie die kurzlebigen mukosalen Mastzellen.

Die weitere Untergliederung der unterschiedlichen Erkrankungsvarianten ist historisch entstanden und leider etwas unlogisch.

- Der Oberbegriff heißt Mastozytose. Dazu gehören zwei Erkrankungsklassen: die systemische Mastzellaktivierungserkrankung

kung (MCAD) und die kutane Mastozytose (eine Erkrankung, bei der nur die Mastzellen der Haut betroffen sind).

- So weit, so gut. Die MCAD wiederum wird in die systemische Mastozytose und das systemische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) unterteilt.
- Die weiteren Unterteilungen ersparen wir Ihnen an dieser Stelle. Nur so viel, die bösartige Erkrankung Mastzell-Leukämie ist extrem selten und gehört zur Unterklasse der ebenfalls seltenen systemischen Mastozytose und nicht zu der häufigen Variante, dem systemischen Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS).

Diese Erkrankungsbezeichnungen sind nicht nur verwirrend, sie passen auch nicht zum heutigen Wissensstand der Erkrankungsentwicklung. Denn im Grunde handelt es sich beim MCAS und der systemischen Mastozytose um ein und dieselbe Erkrankung! Die einzige Besonderheit, die die systemische Mastozytose kennzeichnet, ist eine spezielle Mutation. Auf diesen Zusammenhang gehen wir später noch genauer ein.

» *An dieser Stelle ist nur wichtig zu wissen, dass jeder Betroffene mit einer MCAD eine individuelle Kombination an Mutationen in seinen erkrankten Mastzellen trägt, und diese führen letztlich auch zu einer sehr individuellen Symptomatik.* «

Symptomatik der MCAD

In Deutschland sind ca. 17% (in den USA 20%) der Bevölkerung von einer MCAD betroffen. Charakteristisch für die Erkrankung ist der unvorhersehbare Wechsel in Zusammensetzung und Schwere der Symptomkonstellationen. Diese ausgeprägten multisystemischen Änderungen von Art und Schwere der Beschwerden sind unter den medizinischen Erkrankungen einzigartig und sollten den Betroffenen und auch die behandelnden Ärzte an das Vorliegen eines MCAD und nicht, wie weitverbreitet, an eine somatoforme Störung denken lassen. In der folgenden Tabelle sind die häufigsten mastzellmediatorinduzierten Symptome zusammengestellt.

Wie finde ich einen kompetenten ärztlichen Ansprechpartner, der mich mit meiner systemischen Mastzellerkrankung betreut?

Die Ansprechpartner der Patienten sind die jeweils behandelnden Ärzte, denen durch Fortbildungsmaßnahmen dieses häufige Krankheitsbild, dessen Diagnostik, Behandlung und Problematik bekannt sein sollten. Leider ist dies in der Realität zu oft nicht der Fall. Wir als Autoren dieses Ratgebers können keine Empfehlungen zu konkreten Krankenhäusern oder

niedergelassenen Ärzten aussprechen, da uns nicht bekannt ist, welcher Arzt die systemische Mastzellaktivierungserkrankung in der von uns praktizierten internistisch orientierten Weise behandelt. Hier könnte eine Nachfrage bei lokalen Selbsthilfegruppen oder im Forum des Selbsthilfereins Mastozytose e. V.¹ weiterhelfen.

Zusammenstellung der häufigsten Mastzellmediator-induzierten Symptome; modifiziert nach Afrin et al.²

Symptombereiche	Symptome
körperliche Verfassung (= konstitutionelle Symptome)	<ul style="list-style-type: none"> • Schwäche und Kraftlosigkeit • verstärkte Müdigkeit und Erschöpfbarkeit • Atemnot (nicht durch Herzschwäche oder eine Lungenerkrankung bedingt) • Auszehrung • wiederkehrendes Fieber ohne erkennbare Ursache • Infektanfälligkeit • Anaphylaxie ohne erkennbare Ursache
Verdauungstrakt	<ul style="list-style-type: none"> • nicht kardiale Schmerzen hinter dem Brustbein • Helicobacter-pylori-negative Magenschleimhautentzündung (Gastritis) • Schleimhautdefekte im Magen, Magengeschwür • Darmentzündung • Übelkeit • Blähbauch, der sich häufig innerhalb von wenigen Minuten entwickelt • Krämpfe von Magen und/oder Darm • gestörte Aufnahme von Nährstoffen im Darm • Durchfall, ggf. im Wechsel mit Verstopfung • ernährungsunabhängige Erhöhung des Cholesterinwertes im Blut • Lebervergrößerung • Milzvergrößerung • Verwachsungen im Bauchraum ohne vorangegangene Bauchoperationen • multiple Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln und chemischen Stoffen
Mund- und Rachenraum	<ul style="list-style-type: none"> • Defekte der Mundschleimhaut (= Aphthen) • Rachenentzündung/Kehlkopfentzündung • brennendes Gefühl in Zunge, Lippen und Mundschleimhaut • Zahnprobleme (Schmerzen, unklare Entzündungsherde im Zahnfleisch)
Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • Naselaufen und/oder chronisch verstopfte Nase • Reizhusten/Heiserkeit • Verengung der Luftwege innerhalb der Lunge
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> • anfallsweise auftretende Rötung der Haut vor allem am Oberkörper und im Gesicht (= Flush) • Herzrasen mit und ohne Rhythmusstörungen • Herzklopfen • Hitzewallungen • zu niedriger und/oder zu hoher Blutdruck • Gefühl eines drohenden Bewusstseinsverlusts oder Bewusstseinsverlust
Skelettsystem	<ul style="list-style-type: none"> • geringgradige Minderung der Knochendichte (= Osteopenie) • Knochenschwund (= Osteoporose) • krankhafte Auflösung von Knochengewebe (= Osteolyse) • übermäßige Substanzvermehrung des Knochengewebes (= Osteosklerose)