

# Gastrointestinale Erscheinungsformen der systemischen Mastzellaktivierungserkrankung – Eine praxisorientierte Einführung in Klinik, Diagnostik und Therapie

## Gastrointestinal manifestations of systemic mast cell activation disease – A practice-oriented guide to clinical picture, diagnostics and therapy

Autorinnen/Autoren

Martin Raithel<sup>1</sup>, Jürgen Homann<sup>2</sup>, Ralf J. Rieker<sup>3</sup>, Gerhard J. Molderings<sup>4</sup> 

### Institute

- 1 Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen, Germany
- 2 Division of Internal Medicine, Gemeinschaftskrankenhaus Bonn, Bonn, Germany
- 3 Pathologisches Institut, Erlangen University Hospital, Erlangen, Germany
- 4 Institute of Human Genetics, University of Bonn, Bonn, Germany

### Schlüsselwörter

Systemische Mastzellaktivierungserkrankung, systemische Mastozytose, systemisches Mastzellaktivierungssyndrom, Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom, Tryptase depletion index, Differentialdiagnosen

### Keywords

Systemic mast cell activation disease, systemic mastocytosis, systemic mast cell activation syndrome, mast cell mediator release syndrome, tryptase depletion index, differential diagnoses

eingereicht 7.9.2024

akzeptiert nach Revision 7.11.2024

Artikel online veröffentlicht 3.1.2025

### Bibliografie

Z Gastroenterol 2025; 63: 155–168

DOI 10.1055/a-2468-5553

ISSN 0044-2771

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Gerhard J. Molderings  
Institute of Human Genetics, University of Bonn,  
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany  
molderings@uni-bonn.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Bei der systemischen Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD) handelt es sich um eine epigenetisch und genetisch bedingte Krankheitsentität mit sehr ausgeprägtem Krankheitsbild in vielfältigen klinischen Manifestationen in potenziell jedem Organ und Gewebe aufgrund unangemessener Freisetzung von Mastzellbotenstoffen zusammen mit der Anhäufung von sowohl morphologisch normalen und mutierten Mastzellen. Die Prävalenz der Erkrankung beträgt in Deutschland 17%, sodass Gastroenterologen und Endoskopiker im klinischen Alltag häufig unwissentlich mit einer MCAD konfrontiert werden. Darüber hinaus sind gastroenterologische Untersuchungen ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik der MCAD. Daher ist es für jeden gastroenterologisch tätigen Arzt unabdingbar, über Grundkenntnisse dieser Erkrankung zu verfügen und insbesondere über deren Problematik auf dem gastroenterologischen Gebiet informiert zu sein. Diese Übersicht fasst den aktuellen Wissensstand zu Ursachen, Diagnostik und Therapie der hochkomplexen MCAD auf die gastroenterologischen Aspekte fokussiert zusammen.

### ABSTRACT

Systemic mast cell activation disease (MCAD) is an epigenetic and genetic disease entity with a very pronounced clinical symptomatology in a variety of clinical manifestations in potentially every organ and tissue due to inappropriate release of mast cell mediators accompanied with the accumulation of both morphologically normal and mutated mast cells. Due to the prevalence of the disease of 17% in Germany, gastroenterologists and endoscopists are often unknowingly faced with MCAD in everyday clinical practice. In addition, gastroenterological examinations are an essential part of the diagnosis of MCAD. It is therefore essential for every physician working in gastroenterology to possess basic knowledge of this disease and, in particular, to be informed about its problems in the field of gastroenterology. This overview summarizes the current state of knowledge on the causes, diagnosis and treatment of the highly complex MCAD, focusing on the gastroenterological aspects.

► **Tab. 1** Aktuelle Klassifikation und Prävalenzen von lokalen und systemischen Formen der primären Mastzellerkrankung (modifiziert nach [1]).

Systemische Mastzellaktivierungserkrankung (MCAD)		Kutane Mastozytose (CM)	Mastzell-sarkom	Hereditäre Hypertryptasämie
Systemische Mastozytose (SM)	Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) ohne/mit geringer Hypertryptasämie			
<b>Klinische Varianten</b>				
indolente SM well-differentiated SM smoldering SM aggressive SM SM mit einer assoziierten hämatologischen Neoplasie Mastzelleukämie	Reizdarmsyndrom-Phänotyp Fibromyalgie-Phänotyp Kardialer Phänotyp ZNS-Phänotyp Phänotyp mit idiopathischen anaphylaktoiden/anaphylaktischen Reaktionen gemischter Phänotyp	Maculopapuläre CM = Urticaria pigmentosa diffuse CM solitäres Mastozytom in der Haut		
<b>Prävalenzen:</b> 1–5/10.000	17% bis 20%	?	Rarität	5%

Von der primären Mastzellerkrankung ist die sekundäre (also nicht genetisch bedingte) Mastzellaktivierung (häufig mit MCA für „mast cell activation“ abgekürzt) abzugrenzen, die in einer Vielzahl klinischer Kontexte und Pathologien auftritt, einschließlich IgE-abhängiger allergischer Entzündungen sowie anderer immunologischer und entzündlicher Reaktionen.

## Einführung

Episodische Bauchschmerzen, Lungen- und Herz-Kreislaufbeschwerden, Kopfschmerzen u. a. m. wie auch psychiatrische Symptome – hinter dieser bunten Palette an Beschwerden kann sich eine systemische Mastzellaktivierungserkrankung (engl. mast cell activation disease, MCAD) verbergen. Die MCAD als Krankheitsbild zeichnet sich in der Mehrzahl der Fälle durch eine pathologisch gesteigerte Mastzellaktivität in einem Organ bzw. Organabschnitt oder in mehreren Organen bei nachgewiesener Abwesenheit anderer Grunderkrankungen aus. Die aktuelle Klassifikation der MCAD mit den Prävalenzen ihrer Varianten ist in ► **Tab. 1** dargestellt.

Mit einer Prävalenz von 17% in Deutschland [2] und 20% in den USA [3] zählt sie zu den häufigen Erkrankungen. Folglich finden sich mastzellerkrankte Menschen nicht nur im hausärztlichen Bereich, sondern auch im gastroenterologischen Patientenkollektiv in der Endoskopie, Funktionsdiagnostik und in Notaufnahmen entsprechend häufig vertreten. Der gastroenterologisch tätige Arzt wird daher immer wieder unwissentlich mit mastzellerkrankten Patienten konfrontiert. Dass an diese Diagnose zu selten gedacht wird, zeigt die lange Zeitdauer bis zu einer definitiven Diagnosestellung von mehr als 5 Jahren [4]. Für Betroffene mit Mastzellerkrankung kann dies nicht nur belastend sein, sondern auch lebensgefährlich werden, weil mastzellerkrankungsspezifische Besonderheiten teilweise nicht berücksichtigt werden [5].

In Ermangelung der Möglichkeit auf der Grundlage der bestehenden Daten bereits eine interdisziplinäre Leitlinie für die MCAD formulieren zu können, kann im deutschsprachigen Raum die aktuelle Übersichtsarbeit in der Praxis als Leitfaden für die gastroenterologische Betreuung mastzellerkrankter Patienten benutzt werden. Die dargestellten Erkenntnisse und Behandlungsempfehlungen sind zusammengestellt aus einer extensiven Literaturrecherche, den umfangreichen eigenen Erfahrungen in der Behandlung von mastzellerkrankten Patienten und Konsen-



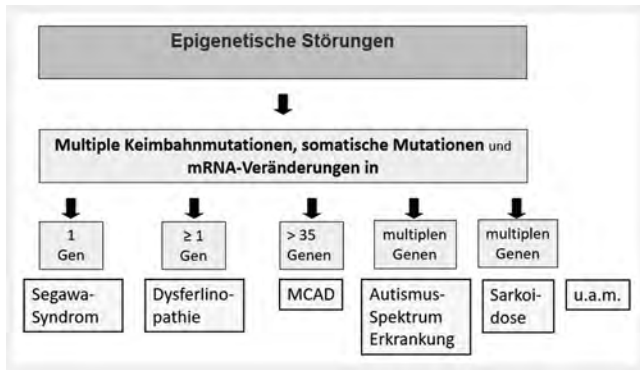
► **Abb. 1** Multifaktorielle Pathogenese der systemischen Mastzellaktivierungserkrankung.

susempfehlungen der verschiedenen internationalen Expertengruppen [1, 6, 7] sowie der Onkopedia Leitlinie „Systemische Mastozytose“ [8] für die MCAD-Variante „Systemische Mastozytose“ (► **Tab. 1**) und den WHO-Empfehlungen zu der Variante „Systemische Mastozytose“.

## Pathogenese

### Genomik der Erkrankung

Die Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre zur Pathogenese der Erkrankung legen die Vorstellung nahe, dass die MCAD unabhängig von ihren verschiedenen Ausprägungen eine multifaktorielle, polygene und damit primäre Krankheitsentität (die betroffene Mastzelle ist pathologisch verändert) darstellt. Moduliert durch Umwelteinflüsse (► **Abb. 1**) induzieren dabei generationsübergreifend übertragene epigenetische Störungen sekundär genetische Veränderungen (somatische Mutationen und Keimbahnmutationen) in einer Vielzahl von Genen (► **Abb. 2**; [6]). Dies führt unter anderem dazu, dass die MCAD mit einer Vielzahl von Erkrankungen mit genetischem Hintergrund assoziiert sein kann



► **Abb. 2** Hypothetische Pathogenese der systemischen Mastzellaktivierungserkrankung und deren genetisch determinierten Komorbiditäten.

► **Abb. 2;** [9, 10, 11]). Obwohl die MCAD von der Pathogenese her also immer eine systemische Erkrankung ist, bestimmen die individuellen Mastzellfunktionsstörungen, deren Ausprägung und lokale Umgebungsfaktoren sowie anti-inflammatorische und protektive Schleimhautfaktoren das erstmalige Auftreten einer pathologisch gesteigerten Mastzellaktivität in einem bestimmten Organbezirk bzw. Organabschnitt mit. Die MCAD kann daher sowohl lokal beginnen und sich dann systemisch ausdehnen als auch initial sich schon als systemischer Organbefall manifestieren.

## Pathophysiologie

Eine Vielzahl immunologischer und nicht-immunologischer Aktivierungsreize (z. B. über Rezeptoren) können zur Exozytose von über 390 in Granula gespeicherten Mediatoren führen. Hierzu gehören Mediatoren wie Histamin, TNF $\alpha$  und Tryptase sowie zahlreiche de novo-synthetisierte Lipidmediatoren, darunter Eicosanoide, aber auch Chemokine und Zytokine und viele weitere [12]. Neben dieser exozytotischen Freisetzung können Mediatoren über mindestens vier weitere Mechanismen freigesetzt bzw. übertragen werden: (1) Diffusion von Substanzen in den extrazellulären Raum; (2) Freisetzung von mRNA, microRNA und Proteinen, die in Mastzellen exprimiert werden, durch Sekretion von Exosomen und Vesikeln; (3) Bildung von Nanotubuli mit intrazellulärem Austausch von zytosolischem Material; (4) Bildung von Netzwerken aus extrazellulären Fasern, die primär aus der DNA der Mastzellen bestehen (sogenannte *mast cell extracellular traps*) (Übersicht in [12]). Somit können letztlich über die vorgenannten Mechanismen unter bestimmten Umständen fast alle Moleküle einer Mastzelle eine Mediatorfunktion übernehmen.

Hinsichtlich der Form der exozytotischen Mediatorfreisetzung besteht neben einer totalen und subtotalen Mastzelldegranulation (anaphylaktische Degranulation) auch die Möglichkeit einer differenzierten Freisetzung einzelner oder mehrerer Mediatoren (sogenannte *piece meal degranulation*) je nach den einwirkenden Umgebungszuständen und Stimuli [13, 14]. Aus dieser Eigenschaft heraus resultiert oft ein schwierig abzuleitendes klinisches Bild. Denn bei einer MCAD erfolgt eine unangemessene Freisetzung von Mastzellbotenstoffen in variabler Zusammensetzung. Die freigesetzten Mediatoren können dann einzelne oder mehrere Systeme

beeinträchtigen. Der Charakter der resultierenden Symptome kann initial flüchtig, später subakut oder chronisch zunehmend/abnehmend oder wiederkehrend sein (Übersicht in [15]). Wegen der ubiquitären Verbreitung der Mastzellen im Organismus können Symptome praktisch in allen Organen und Geweben auftreten, sodass das klinische Erscheinungsbild der MCAD sehr vielfältig ist (► **Tab. 1**). Unter diesem Aspekt bedarf es keiner großen Vorstellungskraft zur Einsicht, dass diese Mastzell-Mechanismen, die evolutionsbiologisch zur Abwehr gegenüber Bakterien, Parasiten, Toxinen und Viren und zur Aufrechterhaltung der Homöostase vorgesehen sind, bei unkontrollierter Aktivierung im Rahmen einer MCAD eine Vielzahl von Beschwerden als Folge von passageren Funktionsstörungen verursachen und im ungünstigsten Fall bleibende systemübergreifende Schäden anrichten können (Übersicht in [16]). Je nach Art und quantitativem Ausmaß der Exozytose der Mastzellmediatoren, aber auch den allen Geweben inhärenten Kompensationsmechanismen zur Beseitigung der Mastzellmediatoren und ihrer funktionellen Effekte, kann die Schwere des Krankheitsbildes von trivial bis invalidisierend und sogar lebensbedrohlich ausfallen [16].

Für das Verständnis der klinischen Entwicklung der MCAD und als Erklärung für die oft langen Entwicklungsphasen der Erkrankung muss man sich nur vor Augen halten, dass initial in der Regel mutierte Mastzellen nur in einem oder wenigen Geweben autonom aktiviert sind. Somit kann sich ein erhöhter Sekretions- und Aktivierungszustand zunächst mit lokalen entzündlichen Veränderungen im umgebenden Gewebe und unterschwellig klinischen Beschwerden (z. B. fokale Schwellung, Erytheme, lokale Kontraktionen, Barrierestörungen, Nervenirritationen) zeigen, ehe dann mit weiterer Progression der Erkrankung die klinischen Beschwerden eine Multisystemerkrankung offenbaren [7, 17]. Die multisystemischen Kombinationen aus diesen Beschwerden werden als Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom bezeichnet.

## Gastrointestinale Anomalien und Beteiligung an den lokalen und der systemischen Manifestationen der MCAD

Da die gastro-intestinale Schleimhaut neben der Haut die höchste Dichte an Mastzellen aufweist und mit 200–300 m<sup>2</sup> eine große Oberfläche besitzt und so prädestiniert ist, bei Mastzellerkrankungen häufig und frühzeitig beteiligt zu sein, ist es nicht überraschend, dass 60% bis 80% der Patienten mit einer MCAD von gastrointestinalen Symptomen berichten [17, 18, 19]. Damit gehören gastrointestinale Symptome (► **Tab. 2**) zu den häufigsten Symptomen dieser Erkrankung. Folglich sind Gastroenterologen häufig die erste Anlaufstelle für Patienten mit solchen unklaren gastrointestinalen Beschwerden.

Im Magen-Darmtrakt äußert sich eine MCAD häufig in unterschiedlichen klinischen Typen mit vorherrschender Diarrhoe, aber auch Schmerztypen, Obstipation, Reflux und Unverträglichkeiten [7, 17].

Patienten mit MCAD zeigen darüber hinaus oft extraintestinale und zentralnervöse Beschwerden (z. B. Angioödem, Allergien, Urtikaria, Polyposis nasi, Reaktionen auf Analgo-Sedierung oder

► **Tab.2** Gastrointestinale und abdominelle Symptome und Befunde (oropharyngeal bis Anus) bei einer lokalen oder bereits systemischen Ausprägung der MCAD.

- Aphthen
  - Brennendes Gefühl in Zunge, Lippen und Mundschleimhaut
  - Zahnprobleme
- Rachenentzündung/Kehlkopfentzündung
  - Ösophagitis, Dysphagie, nicht-kardiale retrosternale Schmerzen
  - Gastroösophageale Refluxkrankheit (u. a. PPI-refraktär)
- Helicobacter-pylori-negative Gastritis (C-Gastritis)
  - Schleimhautdefekte im Magen, Magengeschwür
  - Verdickte Magen- und/oder Duodenalfalten oder knotige Läsionen bei radiologischer oder endoskopischer Untersuchung
  - Erythematöse Läsionen und lymphfollikuläre Hyperplasie im Magen und/oder Darm
  - Verzögerte Motilität des Magens (Speisenretention bis hin zur Gastroparese)
- Nicht-zöliakische glutensensitive Enteropathie
  - Schmerzen in Magen- und Darmsegmenten
  - Enteritis und/oder Prokto-Kolitis mit verdickter Darmwand
- Schwellungen und Angioödem in jedem Segment des Intestinaltrakts möglich
  - Diffuse intestinale Telangiektasie
  - Immunhistologisch fokale erhöhte Mastzellichte, insbesondere in makroskopisch veränderten Magen- und/oder Darmabschnitten
- Übelkeit
  - Blähbauch, der sich häufig innerhalb von wenigen Minuten entwickelt
  - Krämpfe von Magen und/oder Darm
  - Ausgeprägte abdominale Adhäsionen ohne vorangegangene Bauchoperationen
  - Mesenteric traction syndrome
  - Epiploische Appendagitis
- Verzögerte Motilität des Darms (bis hin zum paralytischen Ileus)
  - Durchfall, häufig im Wechsel mit Verstopfung
  - Malabsorption mit Folgeerscheinungen (z. B. Osteomalazie, Tetanie, Vitamin A Mangel)
  - Multiple Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln und chemischen Stoffen
  - Ernährungsunabhängige Erhöhung des Cholesterinwertes im Blut
  - Hepatomegalie, Mastzellinfiltrate in den portalen Triaden mit Leberfibrose (selten Zirrhose), portale Hypertension, erhöhte Transaminasen im Blut
  - Ascites entweder wegen portaler Hypertension und/oder peritonealer Serositis
  - Splenomegalie
  - Abdominale Lymphadenopathie

Narkosen), die beim gastroenterologischen Aufklärungsgespräch abgefragt werden sollten. Ganz besonders möchten die Autoren auch hier auch auf die möglichen atypischen Symptome hinweisen, die durch eine Mediatorenfreisetzung mit oft konsekutiver Barrierestörung am Darm gekennzeichnet sind, besonders wenn keine systemischen Entzündungszeichen vorliegen (benebelt sein, chronic fatigue, Kopfschmerzen, Leberwerterhöhungen, neuromuskuläre Störungen oder psychische Auffälligkeiten [20, 21]). Die MCAD-Manifestation kann sich auch ähnlich wie gastrointestinal vermittelte Allergien (Grad I-IV) äußern und erfordert daher den Ausschluss einer manifesten Nahrungsmittelallergie [22, 23].

Selbst unter den als Reizmagen und Reizdarm eingestuften Patienten finden sich mastzellerkrankte Personen, besonders unter den therapierefraktären oder progredienten Fällen [17]. Wenn hier noch keine extraintestinalen Symptome bei detaillierter Anamnese vorliegen, aber überzeugende klinische Befunde mit verstärkter Mastzellmediatorenfreisetzung und/oder Mastzellhyperplasie im Darm bei Abwesenheit anderer pathologischer Befunde bestehen, sollte dies als lokale Manifestation der MCAD eingestuft werden. Oft kennzeichnet dies die Erstmanifestation einer MCAD, die dann bei Progression zunehmende biochemische und funktionelle Veränderungen im betroffenen Magen-Darmabschnitt hervorruft. Bei weiterem Fortschreiten kommen schließlich auch extraintestinale, neurovegetative und psychische Symptome hinzu.

Bei mastzellerkrankten Patienten finden sich je nach Dauer des Krankheitsverlaufs in der Mehrzahl untergewichtige bis gerade normalgewichtige Personen. Eine Minderheit der Patienten (bis zu 20%) sind jedoch auch übergewichtig. Während für die Entstehung des Untergewichts Angst vor Nahrungsaufnahme, Malabsorption und Dysbiose, Bildung „Kachexie“-fördernder Zytokine, Schmerzen, Unverträglichkeiten mit einseitiger Ernährung und andere als ursächliche Mechanismen vermutet werden, weisen Untersuchungen zumindest im Tierversuch auf Änderungen im Glucosstoffwechsel und in der Verfügbarkeit von bestimmten Wachstumsfaktoren auf eine ursächliche Bedeutung in der Entstehung der übergewichtigen Variante hin [24]. Von daher muss man sich vor der prima vista-Annahme hüten, dass bereits ein kräftiger Körperbau eines Patienten gegen diese körperlich beeinträchtigende systemische Erkrankung spricht.

## Spezielle gastroenterologische Aspekte bei akuten und chronischen abdominellen Beschwerden

Aus der umfangreichen Palette möglicher gastroenterologischer Beschwerden (► **Tab.2**) soll auf drei der häufigen Aspekte detaillierter eingegangen werden.

### 1a) MCAD-Patienten im Notaufnahmekollektiv

Patienten mit sich entwickelnder oder bereits manifester MCAD finden sich im Notfallaufnahmekollektiv einerseits wegen akuter funktioneller Symptome (starke Schmerzen, Koliken, (Sub-)Ileus, selten Blutungen), die z. T. den Ausschluss eines akuten Abdomens, einer biliären Kolik, u. a. erfordern, andererseits wegen allergisch-erscheinender Symptome (Flush, Asthma, Urtikaria) und/oder auch kardio-zirkulatorischer Symptome (wie Hypotonie, Kollaps, Synkope, Herzrhythmusstörungen; [21, 25]). Zudem stellen sich notfallmäßig auch Patienten mit deutlichem Untergewicht, fehlender Ernährungsmöglichkeit zu Hause infolge Unverträglichkeiten, und ausgeprägter Fatigue vor, wenn die letzten Kompensationsmechanismen erschöpft sind (z. B. (post-)infektiös, bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, Eiweißmangel mit Ödembildung), oder Medikamente verabreicht wurden, die den Histaminabbau blockiert haben (z. B. Mukolytika, Antibiotika).

## 1b) MCAD-Patienten im ambulanten gastroenterologischen Bereich

Im ambulanten gastroenterologischen Bereich sind es vielfach zunächst funktionelle Beschwerden, später im Krankheitsverlauf besonders chronische unklare Bauchschmerzen, die die Patienten zur Vorstellung in der Gastroenterologie bewegen, oft verbunden mit dem Wunsch nach einer Endoskopie, da die Patienten erosiv-ulceröse Läsionen vermuten [26]. Im Anamnesegespräch werden meistens Dauerschmerzen und/oder kurzzeitige Schmerzattacken angegeben. Die Dauerschmerzen sind bei Vorliegen einer MCAD oft die Folge fokaler Entzündungsreaktionen an verschiedenen Abschnitten (z. B. Gastritis, Enteritis, Papillitis, Kolitiden), deren Intensität z. T. palpatorisch verstärkt werden kann. Die kurzzeitigen, oft krampfartigen Schmerzen werden als spitz beschrieben und erweisen sich unter der Perkussion des Bauchs als mutmaßliche Ulceration, Blähungsschmerzen, lokale Dyskinesie oder Obstruktion. Mastzellmediatorinduzierte Adhäsionen können vor den oberen linken und rechten Darmflexuren und der unteren linken Flexur zu einer Ansammlung von Luft und einer schmerzhaften Propulsion führen.

## 2. Abdomineller Meteorismus, Sub-Ileus und Ileus sowie Obstruktion und Peristaltikstörungen

### Abdomineller Meteorismus

Nicht selten kommt es unvorhersehbar und unabhängig von einer Nahrungsaufnahme innerhalb weniger Minuten zu einer extremen Auftreibung des Abdomens. Eine systematische Untersuchung zu diesem Phänomen fehlt bislang. Ursächlich könnten durch akute Mastzellmediatorfreisetzung induzierte fokale Schwellungen ohne/mit leaky gut, segmentale oder lokale Hypo-, Hyper- und Dysmotilität mit Transportstörungen auftreten, die von der Ansammlung von Darmgasen mit rasch auftretenden Blähungen begleitet sind. Von Mastzellen abgegebenes Stickstoffmonoxid, welches innerhalb von Sekunden freigesetzt werden kann [27], könnte die Aufblähung des Darms verstärken. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung interessant, dass die Darmgase als geruchslose Flatulenzen ausgeschieden werden (unveröffentlichte Beobachtung). Darüber hinaus könnte eine gesteigerte mikrobielle Verstoffwechslung in den hypo-propulsiven Darmabschnitten die Blähungen verstärken, eine nicht selten vorhandene Dysbiose aggravieren und Schmerzen verursachen. Oft gibt diese Symptomatik Anlass zur H<sub>2</sub>-Atemtestung, in der meist eine bakterielle Überwucherung ausgeschlossen werden kann. Sind im Stuhl derartiger Patienten Histamin-bildende Bakterien (z. B. Proteus, Morganella, Pseudomonas) vorhanden, kann die Symptomatik zusätzlich exazerbieren, indem histaminbedingte Symptome hinzutreten [28]. Entsprechendes gilt auch für andere mikrobiell rasch freigesetzte Metaboliten (H<sub>2</sub>S, Methan, biogene Amine, hormonähnliche Substanzen u. a.). Aus diesem Meteorismus resultieren dumpfe, drückende Schmerzen im Bauch sowie Schmerzen von angrenzenden Organen wie Herzschmerzen und Leberschmerzen. Die Verlagerung der Herzachse bei ausgeprägtem Meteorismus im oberen Dünndarm und Magen kann zum Roemheld-Symptomkomplex führen. In solchen Fällen kann in der Akutsituation die Anwendung von Simecon flüssig, Wärme (Heizkissen auf den

Bauch legen oder 500ml warmes Wasser trinken) und, wenn wegen der Intensität der Beschwerden angezeigt, die Gabe von Metamizol als Spasmolytikum (Verträglichkeit vorher abfragen) sowie die intravenöse Verabreichung von Antihistaminika und eine Flüssigkeitszufuhr mit Glukose 5% oder einer Elektrolytlösung hilfreich sein. Solche Patienten entwickeln im Laufe der Zeit bei Progression der MCAD oft die Ansicht, dass sie gar keine Lebensmittel mehr vertragen würden.

### Störungen der gastro-intestinalen Peristaltik

Ein Zeichen der Progression der MCAD ist das Auftreten einer Gastroparese und/oder Darmparese, die zunächst vorübergehend auftreten, sich im Verlauf der Erkrankung aber zu einem chronischen Phänomen entwickeln können. Die Gastroparese führt dazu, dass sich mit der Zeit die Ernährung auf eine immer geringere Zahl von Nahrungsmitteln beschränkt, die noch aus dem Magen weitertransportiert werden. Schwerer verdauliche Nahrungsmittel verharren im Magen; dies verursacht Nausea, Völlegefühl bis hin zur Emesis und pH-Wert-Verschiebungen. Mit Prokinetika, z. B. Metoclopramid, Domperidon und Iberogast, kann in leichten Fällen ein Übertritt in den Dünndarm erreicht werden. Dabei kann der Wirkungseintritt der Medikamente Stunden betragen.

Die funktionelle Störung der Darmperistaltik in Form einer unterschiedlich schwer ausgeprägten Darmparese äußert sich initial in einem Gefühl der Schwere im Bauch, Druck und Völlegefühl sowie der zunehmenden Obstipation und kann in extremen Fällen bis zum paralytischen Megakolon und der Bildung von Kotsteinen führen. Im Erlanger Register für allergische und entzündliche Darmerkrankungen finden sich Einzelfälle mit Lösung einer schweren Obstipation durch i. v. Antihistaminikagabe über 24–72 h und Applikation von Montelukast; andere benötigten eine mechanische Rectumentleerung oder endoskopische Dekompression des Colons. Die Ursachen dieser Abschwächung bis Aufhebung der Motorik im Gastrointestinaltrakt (GIT) im Zusammenhang mit einer lokalen oder systemischen Manifestation der MCAD sind wenig erforscht. Neben der oben beschriebenen übermäßigen oder unproportionierten Metaboliten- und Mediatorenproduktion, die auf nervale Strukturen einwirken und Funktionseinbußen, Erhöhung der viszeralen Sensitivität und Schmerz verursachen können [20, 29, 30], besteht möglicherweise eine weitere Ursache in der Abnahme der Zahl der Cajal-Zellen [31, 32, 33].

Das Auftreten einer gastral und/oder enterokolitischen Parese kompliziert die medikamentöse Therapie der MCAD. Denn bei noch nicht komplett entlang des gesamten GIT ausgeprägter gastro-intestinaler Parese findet sich u. a. ein fokal verteiltes Mosaikmuster von funktionell reagiblen Mastzellen und pathologisch veränderten Mastzellen (lokal begrenzte Form der MCAD; oft Frühstadium). In diesen Bereichen halten pathologisch aktive und aktivierte gesunde Mastzellen durch Freisetzung prokinetischer Mediatoren eine mehr oder weniger regelrechte Propulsion aufrecht. Bei Notwendigkeit einer mastzellstabilisierenden und -inhibierenden Medikation wird diese propulsionsregulierende Mastzellpopulation beeinträchtigt, was die Gastro- und Darmparese ungünstig beeinflussen kann. Diese Situation stellt somit einen der schwierigsten Zustände in der Therapie der MCAD dar, in dem der Patient ärztlich besonders intensiv beraten und betreut

werden muss. Da auch die regelrechte Resorption von peroralen Medikamenten deutlich gestört sein kann, ist die parenterale Applikation und/oder die Verabreichung über eine Ernährungssonde (PEG/PEJ) in flüssiger Form in Erwägung zu ziehen. Im Erlanger Register für allergische und entzündliche Darmerkrankungen finden sich hier Personen mit Notwendigkeit der Applikation von Antihistaminika, von Budesonid oder systemischen Steroiden in flüssiger Form bzw. von hypoallergenen Ernährungsformulationen über Sonde.

### 3. Darmschwellungen und Mesenteric-traction-syndrome

Im Alltag bereitet vielen Patienten das sogenannte *Mesenteric-traction-syndrome* erhebliche Probleme. Vibrationen und Erschütterungen des Bauchraums beim Gehen und Stehen oder bei Fahrten im Auto oder der Eisenbahn führen vermutlich zu einem Zug am und eine mechanische Erschütterung des Mesenterium/s. Dadurch wird akut eine Aktivierung der in diesem Gewebe befindlichen pathologisch überreagiblen Mastzellen induziert. Die Folge ist eine Auslösung von Schmerzen im Bauchraum, die als dumpfe Schmerzen in den Rücken ziehen, sowie zu Hypotension, Tachykardie und Flush. Wird das auslösende Verhalten nicht unterbrochen, kann sich mit einer Zeitverzögerung von 2–6 Stunden ein ausgeprägtes Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom einstellen. Untersuchungen deuten auf die Beteiligung von aus Mastzellen stammenden vasodilatatorischen Mediatoren wie Prostacyclin, Histamin, Bradykinin, Serotonin, Tumornekrosefaktor $\alpha$ , vasoaktives intestinales Peptid und *vascular endothelial growth factor* hin [34]. Als therapeutische Maßnahme sollte sich der Patient für mindestens 30 bis 60 Minuten hinlegen, um die mechanisch (physikalisch) aktivierten Mastzellen wieder etwas zur Ruhe kommen zu lassen. Zusätzlich kann die Gabe von Flüssigkeit, Antihistaminika und Vitamin C sowie von mastzelledeaktivierenden Medikamenten notwendig werden.

#### Diagnostische Maßnahmen

Während bei vielen Erkrankungen anhand bestimmter Leitsymptome sich eine Verdachtsdiagnose aufdrängt, ist dies bei der MCAD nicht der Fall. Denn neben den oben angeführten verschiedenen Vorstellungsgründen beim Arzt schildern MCAD-Erkrankte gewöhnlich das bunte klinische Beschwerdebild des Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms, dessen Zusammensetzung und Intensität sich immer wieder ändern kann. Nicht selten findet sich ein vorangegangenes Ärzte-Hopping (erkennbar an dem meist mitgebrachten prall gefüllten Aktenordner mit Arztberichten und Befunden) mit einer Vielzahl von Einzel-Diagnosen (insbesondere Reizdarm, z. B. [17, 35]; Histaminintoleranz; Salizylatintoleranz; multiple Allergien; multiple Medikamentenunverträglichkeiten; funktionelle Darmerkrankungen), die für sich alleine das klinische Gesamtbild nicht erklären können und deren spezifische Therapie erfolglos war. Derartige Konstellationen sollten den Verdacht auf Vorliegen einer MCAD wecken. Mit einer standardisierten, validierten Anamnesecheckliste (► **Tab. 3**; [2, 36]) kann der Verdacht auf das Vorliegen eines Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms frühzeitig untermauert werden. Dabei wird mittels einer Punktescores analysiert, ob die Beschwerdenkonstellation

bei einem Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% auf eine unangemessene, unkontrollierte Freisetzung von Mastzellbotenstoffen zurückzuführen ist. Der gelegentlich gegen die Anamnesecheckliste geäußerte Einwand, dass die darin gelisteten Beschwerden und Befunde weitgehend unspezifisch sind und durch eine Vielzahl von Erkrankungen ausgelöst werden könnten, greift zu kurz. Dem ist nämlich entgegenzuhalten, dass natürlich die relevanten Differenzialdiagnosen (► **Tab. 4**) ausgeschlossen werden müssen [37]. Diese sind auch auf der Anamnesecheckliste vermerkt. Letztlich entscheidend für die Feststellung eines Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms ist aber der Umstand, dass diese für sich allein genommen unspezifischen Beschwerden und Befunde in einer Kombination auftreten, die mehrere Körpersysteme gleichzeitig betreffen. In analogen Checklisten anderer internationaler Arbeitsgruppen (z. B. [38]) wird eine Beteiligung von drei Körpersystemen als ausreichend erachtet, um den Verdacht auf ein Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom zu erhärten. Unsere aktuelle Version der Checkliste ist restriktiver. Erst wenn fünf Körpersysteme betroffen sind, legt der Score-Wert den Verdacht mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% nahe.

Ob sich hinter dem Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom ursächlich eine MCAD verbirgt, muss dann mit Hilfe von Diagnosekriterien (Details in [16, 39, 40]) nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang kommt gastroenterologischen Untersuchungen eine wichtige Bedeutung zu.

Die Sonografie des Abdomens kann erste wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer MCAD liefern. So sind typische Befunde eine Hepatositis steatitis und/oder eine Splenomegalie. Auch die Ursache der unklaren intestinalen Schmerzen und Beschwerden kann durch gezielte Suche nach fokalen verdickten Darmsegmenten visualisiert werden. Im zweiten Schritt ist praktisch immer eine Gastroskopie und Koloskopie angezeigt. Denn aus den gastrointestinalen Mastzellen werden bei der MCAD regelmäßig Botenstoffe freigesetzt, die direkt und indirekt die Magensäuresekretion erhöhen können (z. B. Histamin, Gastrin) und zu einer Entzündung des Dünndarms und/oder Dickdarms führen können (z. B. Entzündungsmediatoren). In diesem Zusammenhang sind die Gallensäuren von besonderer Relevanz. So können sie bei cholezystektomierten MCAD-Patienten nicht nur eine chologene Diarrhoe, sondern auch eine Entzündung des Dünndarms auslösen. Zudem ist bekannt, dass Gallensäuren nicht-immunologisch eine Mastzellsekretion auslösen und es ist verständlich, dass dieser Effekt bei Personen mit erhöhter Mastzellzahl stärker ausfällt [41]. So verwundert es nicht, dass die Einnahme von Colestyramin oder Colesevelam sowohl die Darmschmerzen reduzieren als auch eine bestehende MCAD-induzierte Diarrhoe beseitigen kann.

Klinisch äußern sich die Mastzell-induzierten Schäden am GIT in einer nahezu immer bestehenden Gastritis (ohne und mit klinischen Beschwerden) unterschiedlicher Schwere bis hin zum Magenulkus sowie in den sonografisch oft durch Wandverdickung sichtbaren fokalen Darmentzündungen. Im Verlauf der Gastroskopie und Koloskopie sollten unbedingt aus optisch veränderten Schleimhautarealen, und, wenn solche nicht vorhanden sein sollten, aus normal aussehender Schleimhaut Stufenbiopsien entnommen werden. Diese sollten nicht nur konventionell histologisch auf Entzündung, Adenome oder Infiltrate hin untersucht

► **Tab. 3** Anamnesecheckliste zur Feststellung eines *Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms* (modifiziert nach [2, 36]).

		trifft zu	
Es bestehen Schmerzen im Bauch.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	Die Schmerzen sind brennend	<input type="checkbox"/>	
	krampfartig	<input type="checkbox"/>	
	begleitet von Durchfall.	<input type="checkbox"/>	
Eine massive Aufblähung des Bauches tritt binnen weniger Minuten auf.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Der Verlauf der Beschwerden ist/war episodisch.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Beschwerdefreie Intervalle sind mit der Zeit immer kürzer geworden.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Es tritt episodisch Übelkeit auf.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Episodisch, anfallsartig treten brennende und/oder erstickende Schmerzen im Brustraum auf, die dem/der Patient/in lebensbedrohlich erscheinen. Im EKG und laborchemisch sind keine auffälligen Befunde zu erkennen.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Schmerzen, die auf Schmerzmittel nicht ansprechen, und/oder Fehlgefühle (Kribbeln, Taubheitsgefühl, und ähnliches) treten episodisch oder anhaltend auf.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Es treten immer wieder vorübergehend oder dauerhaft Schmerzen in der Harnblase und/oder im Beckenbereich auf, begleitet von quälendem Harndrang und/oder Blut im Urin. Bakterien sind im Urin nicht nachweisbar.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
In der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie bzw. den dabei entnommenen Biopsien waren zu sehen			
	kein pathologischer Befund		<input type="checkbox"/> <b>0</b>
	oder geringe Entzündungszeichen		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	oder Helicobacter pylori- und NSAR-negative Erosionen und/oder Ulcera		<input type="checkbox"/> <b>3</b>
	oder Mastzellnester (≥ 15 Mastzellen) und/oder spindelförmige Mastzellen und/oder CD25-positive Mastzellen		<input type="checkbox"/> <b>10</b>
	oder fokale und/oder disseminierte Infiltrate von morphologisch unauffälligen Mastzellen (> 19 Mastzellen/HPF) und/oder ein erhöhter Tryptase-Depletions-Index		<input type="checkbox"/> <b>5</b>
In der Koloskopie bzw. den dabei entnommenen Biopsien waren zu sehen			
	kein pathologischer Befund		<input type="checkbox"/> <b>0</b>
	oder geringe Entzündungszeichen		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	oder eine Melanosis coli bei gesichert fehlendem Anthrachinonabusus		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	oder Mastzellnester (≥ 15 Mastzellen) und/oder spindelförmige Mastzellen und/oder CD25-positive Mastzellen		<input type="checkbox"/> <b>10</b>
	oder fokale und/oder disseminierte Infiltrate von morphologisch unauffälligen Mastzellen (> 19 Mastzellen/HPF) und/oder ein erhöhter Tryptase-Depletions-Index		<input type="checkbox"/> <b>5</b>
Bei einer erstmaligen Bauchspiegelung und/oder Bauchoperation finden/fanden sich ungewöhnlich zahlreiche Verwachsungsstränge im Bauch.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Während der Krankheitsphasen besteht im Analbereich Juckreiz.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Es kommt bei dem/der Patient/in anfallsweise			
	zur Tachykardie/Tachyarrhythmie		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	zu einem Flush vor allem am Oberkörper und im Gesicht		<input type="checkbox"/> <b>2</b>
	zu Hitzewallungen		<input type="checkbox"/> <b>2</b>
	zum plötzlichen Abfall des Blutdrucks mit Schwindel und/oder Synkope und/oder zu einer plötzlichen, vorübergehenden Hypertension	<input type="checkbox"/> } <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <b>2</b>
Es besteht bereits bei alltäglichen Verrichtungen eine ausgeprägte körperliche Schwäche und Erschöpfbarkeit.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Manchmal treten Anfälle einer bleiernen Müdigkeit auf, sodass dem/der Patient/in die Augen zwanghaft zufallen.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>

► Tab.3 (Fortsetzung)

		trifft zu	
Während Phasen mit hoher Krankheitsintensität kommt es bei dem/derPatient/in trotz normaler Ernährung zu einer deutlichen Gewichtsabnahme.			<input type="checkbox"/> 1
Bei dem/der Patient/in können durch folgende Maßnahmen Beschwerden oder eine Verschlimmerung bestehender Beschwerden provoziert werden:			
Körperliche Anstrengung			<input type="checkbox"/> 0
Hitze			<input type="checkbox"/> 0
Kälte			<input type="checkbox"/> 0
Stress			<input type="checkbox"/> 0
Alkoholgenuß			<input type="checkbox"/> 0
Schlafentzug, d. h. mehr als 24 Stunden wach gewesen			<input type="checkbox"/> 1
Hungerphase (ein ganzen Tag nichts gegessen)			<input type="checkbox"/> 1
Verzehr histaminhaltiger Lebensmittel (wie Rotwein, Käse, Thunfisch)			<input type="checkbox"/> 1
Bei dem/der Patient/in besteht eine Neigung zu ungewöhnlichem Nachbluten oder zur Bildung von Blutergüssen nach geringfügigen Verletzungen (bei Frauen auch eine verstärkte Monatsblutung).			<input type="checkbox"/> 1
Während der Krankheitsphasen war mindestens einmal			
	eine geringgradige Hyperbilirubinämie (bis ca. 2,5 mg%) (das Vorliegen eines M. Meulengracht oder einer anderen hereditären Hyperbilirubinämie ist molekulargenetisch ausgeschlossen)	<input type="checkbox"/>	
	und/oder eine moderate Erhöhung (bis zum Dreifachen des Normwertes) der Transaminasen $\gamma$ GT und/oder	<input type="checkbox"/>	
	GPT und/oder	<input type="checkbox"/>	
	GOT und/oder	<input type="checkbox"/>	
	Hypercholesterinämie (bei Normal- oder Untergewicht)	<input type="checkbox"/>	
	festzustellen.		<input type="checkbox"/> 1
Es bestehen niedrigtitrige Autoantikörper ohne eine entsprechende Organsymptomatik.			<input type="checkbox"/> 1
Die Konzentration der Tryptasen im Serum war normal			<input type="checkbox"/> 0
oder			
war grenzwertig erhöht			<input type="checkbox"/> 3
oder			
war um mehr als das Doppelte des Normwerts erhöht.			<input type="checkbox"/> 10
Der Gehalt an N-Methylhistamin im Sammelurin war normal			<input type="checkbox"/> 0
oder			
war grenzwertig erhöht			<input type="checkbox"/> 1
oder			
war bis zum 10-fachen des Normwerts erhöht			<input type="checkbox"/> 5
oder			
war um mehr als das 10-fache des Normwerts erhöht.			<input type="checkbox"/> 10
Die Konzentration von Chromogranin A im Serum war normal			<input type="checkbox"/> 0
oder			
war erhöht (nach Ausschluss anderer Ursachen).			<input type="checkbox"/> 3
Die Konzentration von Heparin und/oder von Fibrinolyseparameter im Blut war normal			<input type="checkbox"/> 0
oder			
war pathologisch erhöht (nach Ausschluss von Blutungserkrankungen).			<input type="checkbox"/> 3
Milz		<input type="checkbox"/>	
und/oder			
Leber		<input type="checkbox"/>	
erscheinen in bildgebenden Untersuchungen vergrößert.			<input type="checkbox"/> 1
Der/die Patient/in hat Knochenschmerzen, die gleichzeitig oder nacheinander in unterschiedlichen Knochen auftreten können.			<input type="checkbox"/> 1

► **Tab. 3** (Fortsetzung)

		trifft zu	
In der Vergangenheit wurde bei dem/der Patienten/in eine Osteoporose bzw. Osteopenie diagnostiziert und/oder			
im Ganzkörperszintigramm fanden sich Bereiche eines gesteigerten Knochenstoffwechsels ohne erkennbare Ursache.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Bei dem/der Patient/in treten folgende Hautveränderungen immer wieder auf:			
	Nesselsucht		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	Schwellungen insbesondere im Gesichtsbereich (Lippe, Wangen, Augenlider)		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	Während der Erkrankungsphase kommt es im Nasen-Lippen-Winkel, am Kinn und auf der Stirn zu Hautveränderungen, die einer Rosacea ähneln.		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
	rotbraune Flecken und/oder Knoten in der Haut		<input type="checkbox"/> <b>2</b>
	Juckreiz mit und ohne Hauterscheinungen		<input type="checkbox"/> <b>0</b>
	eine deutliche Zunahme der Anzahl von kleinen Hämangiomen		<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Bei dem/der Patient/in kommt es anfallsartig zu Kopfschmerzen, die auch einseitig pochend sein können.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Der/die Patient/in bemerkt bei sich zunehmend Wortfindungsschwierigkeiten und/oder Konzentrationsschwierigkeiten und/oder Schlaflosigkeitsepisoden.			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Bei dem/der Patient/in kommt es wiederholt oder dauerhaft zu			
	Ohrgeräuschen und/oder	<input type="checkbox"/>	
	Augenbeschwerden (trockene Augen, juckende und gerötete Augen, brennende Augen) und/oder	<input type="checkbox"/>	
	Fließschnupfen/chronisch verstopfte Nase und/oder	<input type="checkbox"/>	
	zu Aphten.	<input type="checkbox"/>	
			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Bei dem/der Patient/in kommt es anfallsartig zu folgenden Atembeschwerden:			
	Räusperzwang / Reizhusten und/oder	<input type="checkbox"/>	
	Gefühl der Kurzatmigkeit und/oder	<input type="checkbox"/>	
	asthmaartigen Beschwerden.	<input type="checkbox"/>	
			<input type="checkbox"/> <b>1</b>
Nach Erkältungskrankheiten kommt es bei dem/der Patient/in regelhaft anschließend zu einer bakteriellen Infektion (z. B. eitrige Bronchitis, eitrige Nasennebenhöhlenentzündung).			<input type="checkbox"/> <b>1</b>

**Auswertung** Die in ► **Tab. 4** aufgeführten Differenzialdiagnosen sollten ausgeschlossen sein. Zur Auswertung der Checkliste sind die rechts neben den jeweiligen Kästchen notierten Zahlenwerte zu addieren. Liegt der Summenwert über 8 aber unter 14 Punkten, ist eine pathologische Aktivierung von Mastzellen als Beschwerdenursache zu vermuten. Bei einem Summenwert von 14 und mehr Punkten kann ein *Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom* als gesichert angesehen werden

werden, sondern auch zur Visualisierung der Mastzellen immunhistochemisch mit CD25-, CD117- und Tryptase-Antikörpern (=Goldstandard) untersucht werden. Da abhängig von der Art der krankheitsursächlichen genetischen Veränderungen in den erkrankten Mastzellen nicht unbedingt eine Zusammenlagerung in Zellnestern zu erwarten ist, kommt der Auszählung der Mastzellen eine wichtige Bedeutung zu. Eine Dichte bzw. Anzahl von mehr als 19 Mastzellen pro Gesichtsfeld (HPF, high power field) wird aktuell international als erhöht angesehen [25, 42, 43], auch wenn in vielen Publikationen hierzu die Größe des HPFs leider nicht explizit angegeben wurde. Letzteres wäre eine Erklärung dafür, dass in Literaturübersichten zur Mastzellendichte bei Gesunden größere Spannweiten verzeichnet wurden (z. B. [44, 45]). Zudem waren in den eingeschlossenen Publikationen, die höhere

Mastzellichten berichteten, eine beträchtliche Zahl von Probanden mit Erkrankungen, für die hohe Mastzellichten bekannt sind, in die gesunde Kontrollgruppe eingeschlossen (z. B. aktuell in [45]). Aus praktischen Erwägungen ist die Angabe der Mastzellendichte pro mm<sup>2</sup> durch den Pathologen der Angabe pro HPF vorzuziehen. Sollten keine detaillierten Angaben zum HPF gemacht werden, um daraus die Dichte pro mm<sup>2</sup> berechnen zu können, kann trotzdem die Berechnung des sogenannten Tryptaseabnahmeindex (tryptase depletion index, TDI) eine pathologische Mastzellaktivität objektivieren [40]. Denn es ist nicht in erster Linie die Mastzellendichte, sondern die Aktivität dieser Mastzellen im Darm, die die Symptomatik bestimmt. Daher ist ein Parameter, der einen groben Rückschluss auf die Aktivierung der Mastzellen in den untersuchten Biopsien und verallgemeinert im Magen bzw. im

► **Tab. 4** Erkrankungen, die einige der Symptome verursachen können, die auch bei einem Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom auftreten können und daher differenzialdiagnostisch berücksichtigt werden müssen (in Klammern Strategien zum Ausschluss oder Nachweis der Erkrankung).

#### Endokrine Erkrankungen

- Diabetes mellitus (Laborwertbestimmung)
- Porphyrie (Laborwertbestimmung)
- Hereditäre Hyperbilirubinämien (genetische Untersuchung)
- Schilddrüsenerkrankungen (Laborwertbestimmung)
- Morbus Fabry (klinisches Bild, genetische Untersuchung)

#### Gastrointestinale Erkrankungen

- Eosinophile gastrointestinale Erkrankungen (Histologie)
- Helicobacter-positive Gastritis (Gastroskopie, Gewebeuntersuchung)
- Infektiöse Enteritis (Stuhluntersuchung)
- Parasitosen (Stuhluntersuchung)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Endoskopie, Gewebeuntersuchung)
- Primäre Zöliakie (Laborwertbestimmung, Gewebeuntersuchung)
- Laktose- oder Fruktosemalassimilation als eigenständige Erkrankung (Anamnese, Belastungstest)
- Mikroskopische Colitiden (Endoskopie, Gewebeuntersuchung)
- Amyloidose (Endoskopie, Gewebeuntersuchung)
- Briden, Volvulus u. ä. (Anamnese, bildgebende Untersuchungen)
- Hepatitis (Laborwertbestimmung)
- Cholecystolithiasis (bildgebende Untersuchungen)
- Dunbar-Syndrom (Duplexsonografie, CT/MR-Angiografie)
- Sarkoidose (Laborwertbestimmung, radiologische Untersuchung)
- Graft versus Host Erkrankung (Gewebeuntersuchung)

#### Immunologische/neoplastische Erkrankungen

- Carcinoidtumor (Laborwertbestimmung)
- Phäochromozytom (Laborwertbestimmung)
- Pankreatische endokrine Tumoren [Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, Somatostatinom, VIPom] (Laborwertbestimmung)
- Gastrointestinal vermittelte Allergien (Anamnese, spez. IgE in Blut, Darm, endoskopischer Lavage, intestinalen Spezialuntersuchungen an Biopsien)
- Hypereosinophiles Syndrom (Laborwertbestimmung)
- Hereditäres Angioödem (Anamnese, Laborwertbestimmung)
- Vaskulitis (klinisches Bild, Laborwertbestimmung)
- Intestinale Lymphome (bildgebende Untersuchungen)
- Systemische Sklerose (Full-thickness-Biopsien)
- IgG4-assoziierte Erkrankung (klinische, radiologische, histopathologische Untersuchungen)

Darmtrakt erlaubt, in der Diagnostik aussagekräftiger als die alleinige Angabe der absoluten Mastzellichte. Der TDI ist definiert als die Differenz zwischen der mit dem CD117-Antikörper angefärbten Gesamtheit aller Mastzellen in einer Biopsie und der darin mit dem Tryptase-Antikörper festgestellten Zahl der Mastzellen, die

als Botenstoff das Enzym Tryptase noch enthalten. Bei diesen CD117- und Tryptase-enthaltenden Mastzellen kann keine aktivierungsbedingte Freisetzung der Tryptase stattgefunden haben. So lassen sich auf dem 99,9%-Niveau durch nicht überlappende Konfidenzintervalle TDI-Grenzwerte zwischen Patienten und Kontrollen von 26, 45 und 32 MCs/mm<sup>2</sup> im Magenantrum, Zwölffingerdarm und Dickdarm berechnen [40]. Wenn auch nur für eine Biopsie ein signifikant erhöhter TDI bestimmt wird, kann dieses Diagnosekriterium als vorliegend angesehen werden, da sich die Mastzellichten lokal erheblich unterscheiden können. Kann für keine Biopsie ein erhöhter TDI berechnet werden, schließt dies nicht zwangsläufig eine erhöhte Mastzellaktivierung aus. In einem solchen Fall ist bezogen auf die Tryptasesekretion diese Mastzellpopulation als stabil zu betrachten, wohl aber könnten andere Mediatoren differenziell sezerniert worden sein. Nichtsdestotrotz läge in einem solchen Fall dieses Diagnosekriterium nicht vor. Ob ein Zusammenhang zwischen der quantitativen Mastzellichte oder dem TDI und der Magen-Darm-Symptomatik besteht, wurde bislang nicht systematisch untersucht. Unabhängig von den erforderlichen Mastzelldaten (quantitative Anzahl, Dichte/mm<sup>2</sup> und TDI) sollte im pathologischen Befund auch eine etwaig vorliegende aberrante Morphologie von Teilen der Mastzellen mitgeteilt werden. So deutet ein Anteil von  $\geq 25\%$  an spindelförmigen Mastzellen oder  $\geq 15$  Mastzellen, die in Mastzellnestern (Clustern) zusammenliegen, auf das Vorliegen der Mutation der KIT-Tyrosinkinase an der Aminosäureposition 816 in diesen Mastzellen hin und damit auf die Erkrankungsvariante „Systemische Mastozytose“ (► **Tab. 1**). Abgesehen von dieser Ausnahme sagt bei einer erhöhten Mastzellichte die Morphologie der Mastzellen nichts darüber aus, ob es sich um eine Anreicherung gesunder Mastzellen im Sinne einer reaktiven Mastzellhyperplasie in den Befundberichten der Pathologen handelt oder um eine Zunahme genetisch veränderter, klonaler Mastzellen.

Neben dieser Basisdiagnostik bestehend aus klinischer Symptomatologie, Hinzunahme eines Screeningbogens, Sonografie, Endoskopie am oberen und unteren GIT mit Histologie und Immunhistochemie auf Mastzellen wird die MCAD-Diagnostik für eine positive Diagnosestellung abgerundet durch den Nachweis einer verstärkten Mediatorensekretion von mastzelltypischen Mediatoren entweder im Blut (z. B. Histamin, Tryptase), Darmflüssigkeit (Tryptase in endoskopischer Lavage) oder im Urin (z. B. Methylhistamin, Leukotriene C4-E4). Hierzu gibt es vielfältige diagnostische Ansatzpunkte und Mediatoren, sodass hier auf weitere Publikationen und die Labore verwiesen wird [16, 21, 46].

## Durchführung endoskopischer Untersuchungen bei MCAD-Patienten

Bei Verdacht auf Vorliegen einer MCAD sollten im Zusammenhang mit der Durchführung einer endoskopischen Untersuchung fünf Punkte beachtet werden:

1. Gegen die üblichen Macrogol-haltigen Abführmittel, die vor der Untersuchung verabreicht werden, kann der Patient lokal oder systemisch überempfindlich mit einer Mastzellmediatorfreisetzung reagieren. In einem solchen Fall kann eine Darmreinigung durch andere osmotisch wirkende Laxantien

versucht werden. Hierzu empfehlen sich salinische Abführmittel mit Na-Sulfat, Mg-Sulfat und K-Sulfat (z. B. Eziclen). Auch mit Citrafleet liegen relativ gute Ergebnisse vor, wobei in allen Fällen mit unklarer Reaktion bzw. Diagnose sich eine begleitende i. v. H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Histaminrezeptorenblockergabe (z. B. Dimetindenmaleat 4 mg und Cimetidin 200 mg) in 1000 ml Glukose 5 % sowie von 62,5 mg Dimenhydrinat schon ca. eine Stunde vor Beginn der Abführmaßnahmen sinnvoll sind. Hierzu ist bei sensitiven Patienten eine stationäre Überwachung bei und während der Abführmaßnahmen sinnvoll und im Kontext der Ambulantisierung gastroenterologischer Eingriffe mit der Krankenkasse ein sicheres Vorgehen abzustimmen. Im Erlanger Kollektiv sind vor Einführung dieser i. v. Antihistaminika-Prämedikation während Abführmaßnahmen neben lokalen Symptomen wie Erbrechen, Schmerzzunahme, Subileus auch schwere Hypotonien, Migräneinduktion, Stürze, Asthmaanfälle, Flush und dadurch bedingte Notfallaufnahmen beobachtet worden.

2. Vor Beginn der endoskopischen Untersuchung sollte eine intravenöse Medikation zum Schutz vor einer Mastzellaktivierung während der Untersuchung bestehend aus dem H<sub>1</sub>-Histaminrezeptorblocker Dimetindenmaleat (z. B. Histakut oder Fenistil-Injektionslösung 1 mg pro 10 kg Körpergewicht; keine H<sub>1</sub>-Histaminrezeptorblocker in ethanolhaltigen Lösungen anwenden!), einem H<sub>2</sub>-Histaminrezeptorblocker (z. B. 200 mg Cimetidin) und ggf. je nach Intensität der mutmaßlichen Mastzellsymptomatik 20–100 mg Predniso(lo)n i. v. verabreicht werden. Denn der durch die endoskopische Prozedur und Lagerung verursachte mechanische Druck und die Stress-Situation für den Patienten kann eine erhebliche Mediatorenfreisetzung auslösen, die mit zunehmender Länge der Untersuchung gefährlich werden kann. Vor Einführung dieser präventiven Prämedikation sind nicht nur im Erlanger Register schwere Anaphylaxien und Prä-Anaphylaxien während der Endoskopie und auch post-endoskopisch z. B. schwere Hypotonien mit Sturzgefahr, Kopfschmerzen bis Migräne, anhaltendes Erbrechen und sogar länger dauernde Symptome (1–5 Tage) einer Mastzellmediatorenfreisetzung dokumentiert [5]. In solchen Fällen hat sich therapeutisch die zusätzliche Gabe von bis zu 1 g Vitamin C in retardierter Form zur endogenen Aktivierung des Histaminabbaus in intravenöser Form [47], die Gabe von Rectodelt (Prednisolon)-Zäpfchen und die i. v. Magnesiumsubstitution bewährt, um die durch die Endoskopieprozedur bedingte Mastzellaktivierung zu überwinden.
3. Da bei mastzellerkrankten Patienten die Fibrinolyse relevant verstärkt sein kann [48], ist bei der Biopsieentnahme mit erhöhter Nachblutungsgefahr zu rechnen, sodass dies präendoskopisch beim Aufklärungsgespräch erwähnt werden sollte, intraprozedural die Biopsiestellen jeweils nochmals in dieser Hinsicht kontrolliert werden sollten und bei Zeichen der Hämatombildung, anhaltender Sickerblutung eine Applikation eines through-the scope Clips (TTS-Clip) und/oder Adrenalinunterspritzung erfolgen sollten.
4. Zeigt sich die gesteigerte Fibrinolyse bereits klinisch in Hämatomen nach Minimaltraumen oder langem Nachbluten nach Blutentnahme, sollte neben der vorgenannten Prämedikation noch die Gabe von 1000 mg Tranexamsäure (Fibrinolyseinhibi-

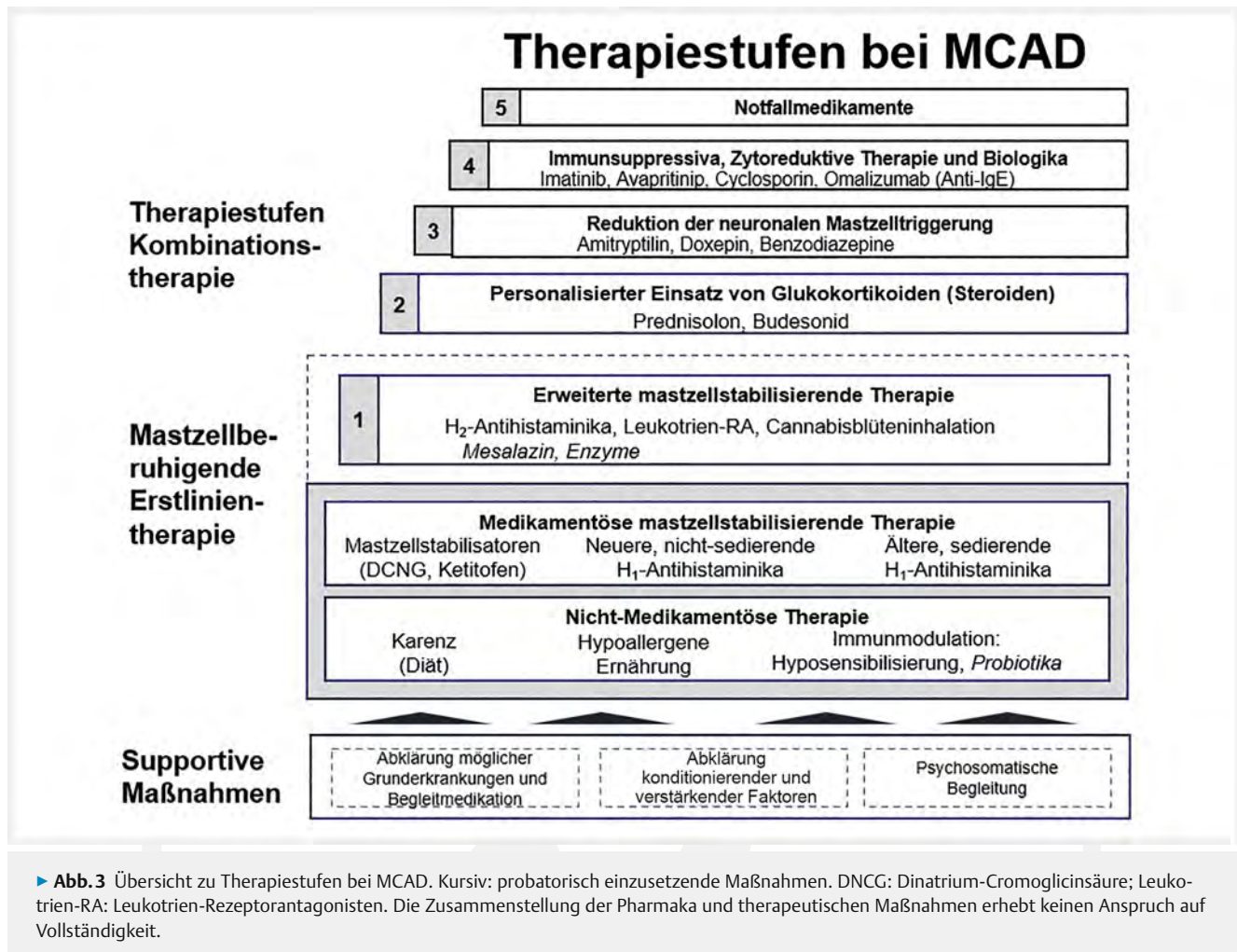
tor) erwogen werden. Dadurch kann das Risiko einer Nachblutung aus Biopsieentnahmestellen minimiert werden.

5. Für die Sedierung während der Durchführung der endoskopischen Untersuchung bei MCAD empfiehlt sich in erster Linie Propofol, aber auch Midazolam ist geeignet [49]. Das Risiko einer stressinduzierten Mastzellaktivierung wird durch diese Medikamente verringert und zusätzlich hemmen diese Wirkstoffe die Mastzellaktivität [50]. Bei Notwendigkeit einer Analgesie hat sich Piritramid (3.75–7.5 mg) i. v. als relativ verträglich erwiesen. Andere Opiode, insbesondere Pethidin führen zu einer Mediatorfreisetzung durch Aktivierung der Mastzellen über den MRGPRX2-Rezeptor. Bei der Notwendigkeit einer Endoskopie unter Vollnarkose ist mit dem Anästhesisten die MCAD bzw. deren Verdacht mit potenzieller Medikamentenreaktionen besonders zu besprechen, der Einsatz von hemmenden Substanzen auf den Histaminabbau (Muskelrelaxantien, besondere Antibiotika, u. a. m.) zu vermeiden und eine wie oben beschriebene i. v. Prämedikation ca. zwei Stunden vor dem Eingriff zu verabreichen [50].

## Kursorischer Überblick zur Therapie der MCAD

Aufgrund der epigenetischen und vermutlich daraus resultierenden genetischen Verursachung ist diese Erkrankung nach derzeitigem Stand der medizinischen Wissenschaft eine nicht heilbare Erkrankung. Hat sich die Erkrankung klinisch manifestiert, bleibt der Beschwerdestatus der Erkrankung bestenfalls stationär, verläuft aber unbehandelt in der Regel in unterschiedlicher Geschwindigkeit progredient. Auf den Erkrankungsprozess einwirkende und modifizierende Variablen können weitere genetische Prädispositionen (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom, IL-4R Polymorphismen, Diaminoxidase- und Histamin-N-Methyltransferase Polymorphismen) und Umweltfaktoren wie die Ernährungs- und Lebensweise, Immunglobulinspiegel und -funktion, Mikrobiom, Anzahl und Art von Infekten oder der Vitamin-D-Stoffwechsel sein. Die Gesamtheit dieser Variablen beeinflusst den Schweregrad und die Progression dieser Erkrankung [3, 51, 52].

Daher ist nach Stellung der Diagnose eine komplexe Therapie notwendig. Eine Auswahl der verfügbaren aktuellen Therapieoptionen sind in ► **Abb. 3** dargestellt. Unabdingbare Voraussetzung der medikamentösen Therapie ist, dass der betroffene Patient seine Lebensweise seiner Erkrankung anpasst und die Häufigkeit einer Mastzellaktivierung durch äußere Umstände auf ein Minimum reduziert. Geschieht dies nicht, kann die Therapie nicht zufriedenstellend erfolgreich sein, weil immer wieder durch Mastzellaktivierung der mastzellhemmenden Wirkung der Medikamente entgegengewirkt wird. Hierzu zählt auch, dass vor oder spätestens mit Beginn der medikamentösen Therapie für einige Wochen auf den Genuss von gluten-, Kuh(milch)eiweiß- und backhefehaltigen Nahrungsmitteln verzichtet werden sollte, da diese über eine unspezifische Histaminfreisetzung (z. B. Weizenlektine, Casomorphine) und/oder Stimulation des Immunsystems im Darm die mastzellberuhigende Wirkung der Medikamente abschwächen können [53]. Ähnliche Wirkungen können auch von Alkohol bzw. dessen Abbauprodukt Azetaldehyd und von Salizylaten in Form von Medikamenten und Kosmetika ausgehen [54].



Wegen der hochgradig individuellen epigenetischen/genetischen Störung der Mastzellen kann nur eine personalisierte Therapie, die im Krankheitsverlauf immer wieder den individuellen Bedürfnissen in Zusammensetzung und Dosierung angepasst werden muss, erfolgreich sein.

Zusammengefasst besteht die heutige Erstlinientherapie in einer Dauertherapie aus einer individuell zusammengestellten Kombination an Medikamenten mit retardiertem Vitamin C, H<sub>1</sub>-Antihistaminikum, H<sub>2</sub>-Antihistaminikum, Cromoglicinsäure und/oder Ketotifen, Montelukast und Blüten von medizinischem Cannabis sativa (Details in [21, 54, 55]) mit dem Ziel, das Ausmaß der Erregung aktivierter Mastzellen zu dämpfen und abhängig vom Wirkstoff (Antihistaminika, Montelukast) deren Mediatoren zu antagonisieren, damit nicht sekundär weitere gesunde Mastzellen und andere Immunzellpopulationen (z. B. eosinophile Granulozyten, dendritische Zellen) in einen proinflammatorischen Zustand versetzt werden.

Kann durch die voranstehenden Medikamente innerhalb eines Zeitraums von bis zu drei Monaten keine erträgliche Krankheitsintensität herbeigeführt werden, ist es angezeigt, die Behandlung um tiefergreifendere Therapeutika wie immunsuppressiv wirkende Steroide (topisch Budesonid, systemisch Prednisolon) zu eskalieren. Weitere hilfreiche Ansatzpunkte, vielfach off label-

Anwendungen, die mit der Krankenkasse bzgl. Kostenübernahme geklärt werden müssen, sind immunmodulierende Biologika (z. B. der anti-IgE Antikörper Omalizumab, der anti-IL4/13 Antikörper Dupilumab), Kinasehemmstoffe (z. B. Imatinib, Avapritinib), Interferon<sub>α</sub> oder Midostaurin. Deren Wirkeffekte beruhen auf der Hemmung der Proliferation und des Überlebens der Mastzellen (Details in [21]).

Gleichzeitig mit der mastzellaktivitätshemmenden Therapie sollten durch eine symptomorientierte medikamentöse Behandlung die Konsequenzen der freigesetzten Mastzellbotenstoffe an den Erfolgszellen durch Blockade der entsprechenden Rezeptoren auf den Effektorzellen vermindert werden, um so eine Abschwächung der Beschwerden zu erreichen und die Etablierung eines Circulus vitiosus zu vermeiden. Eine ausführliche, detaillierte Darstellung der Therapieoptionen findet sich in [54]. Die Hoffnung, dass in absehbarer Zukunft neue spezifische, hocheffektive Therapiestrategien entwickelt werden, ist durchaus berechtigt, da auf dem Gebiet der Mastzellen noch nie so intensiv geforscht wurde wie heute.

Durch die besondere Bedeutung des GIT mit seiner großen Schleimhautoberfläche kann flankierend zu den vorgenannten Maßnahmen, wenn verträglich, eine proportionierte Mischkost (Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettanteil) nach Diätberatung, Zink,

Vitamin D und ggf. eine probiotische Unterstützung zur Barriestabilisierung beitragen.

## Fazit

Die systemische Mastzellaktivierungserkrankung ist eine Erkrankung mit der Gastroenterologen und Endoskopiker im klinischen Alltag häufig unwissentlich konfrontiert werden. Durch Zuweisung von Patienten mit Verdacht auf eine MCAD mit noch lokaler oder bereits systemischer Ausprägung ist die Gastroenterologie zunehmend ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Daher ist es für jeden gastroenterologisch tätigen Arzt erforderlich, über Grundkenntnisse dieser Erkrankung zu verfügen und insbesondere über deren Problematik auf dem gastroenterologischen Gebiet informiert zu sein.

## Interessenkonflikt

Gerhard J. Molderings ist Miteigentümer des Start-up-Unternehmens Mast Cell Sciences UG. Die anderen Autoren erklären keine Interessenkonflikte.

## Literatur

- [1] Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global "consensus-2". *Diagnosis (Berl)* 2020; 8 (2): 137–152. doi:10.1515/dx-2020-0005
- [2] Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M et al. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS One* 2013; 8 (9): e76241. doi:10.1371/journal.pone.0076241
- [3] Maitland A, Brock I, Reed W. Immune dysfunction, both mast cell activation disorders and primary immune deficiency, is common among patients with hypermobile spectrum disorder (HSD) or hypermobile type Ehlers Danlos Syndrome (hEDS). EDS ECHO Summit, October 2–2, 2020; session 12, poster number 001
- [4] Haenisch B, Fröhlich H, Herms S et al. Evidence for contribution of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of systemic mast cell activation disease. *Immunogenetics* 2014; 66 (5): 287–297. doi:10.1007/s00251-014-0768-3
- [5] Schwab D, Ell C, Raithel M et al. Severe shock under upper gastrointestinal endoscopy in a patient with systemic mastocytosis. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 264–267
- [6] Molderings GJ. Systemic mast cell activation disease variants and certain genetically determined comorbidities may be consequences of a common underlying epigenetic disease. *Med Hypotheses* 2022; 163: 110862
- [7] Raithel M, Molderings GJ, Bechthold C et al. Reizdarm und Mastzellen. *Basiswissen Allergie I-03* 2016: 26–28
- [8] Schwaab L, Balabanov S, Bubnoff N et al. *Onkopedia Leitlinien: Mastozytose, systemische*. Aufgerufen März. 2024
- [9] Brüss M, Homann J, Molderings GJ. Dysferlinopathie als extrahepatische Ursache von Transaminasenerhöhungen. *Med Klin (Munich)* 2004; 99 (6): 326–329. doi:10.1007/s00063-004-1046-1
- [10] Afrin LB. Mast cell activation syndrome as a significant comorbidity in sickle cell disease. *Am J Med Sci* 2014; 348 (6): 460–464. doi:10.1097/MAJ.00000000000000325
- [11] Theoharides TC, Kavalioti M, Tsilioni I. Mast cells, stress, fear and autism spectrum disorder. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (15): 3611. doi:10.3390/ijms20153611
- [12] Molderings GJ, Afrin LB. A survey of the currently known mast cell mediators with potential relevance for therapy of mast cell-induced symptoms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2023; 396 (11): 2881–2891. doi:10.1007/s00210-023-02545-y
- [13] Gilfillan AM, Beaven MA. Regulation of mast cell responses in health and disease. *Crit Rev Immunol* 2011; 31 (6): 475–529. doi:10.1615/critrevimmunol.v31.i6.30
- [14] Raithel M, Schneider Th, Hahn EG. Effect of substance P on histamine secretion from gut mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 496–503
- [15] Afrin LB, Self S, Menk J et al. Characterization of mast cell activation syndrome. *Am J Med Sci* 2017; 353 (3): 207–215. doi:10.1016/j.amjms.2016.12.013
- [16] Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M et al. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease—a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med* 2016; 48: 190–201
- [17] Frieling T, Meis K, Kolck UW et al. Evidence for mast cell activation in patients with therapy-resistant irritable bowel syndrome. *Z Gastroenterol* 2011; 49 (2): 191–194
- [18] Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14 (3): 579–623. doi:10.1016/s0889-8588(05)70298-7
- [19] Hsieh FH. Gastrointestinal involvement in mast cell activation disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38 (3): 429–441. doi:10.1016/j.iac.2018.04.008
- [20] Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast cells, neuroinflammation and pain in fibromyalgia syndrome. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 353. doi:10.3389/fncel.2019.00353
- [21] Molderings GJ. Die systemische Mastzellaktivierungserkrankung. *Med Monatsschrift Pharm* 2024; 47: 98–104
- [22] Raithel M, Baenkler HW, Naegel A et al. Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 (5): 89–102
- [23] Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin* 2019. Verlag Herold, Gerd, Köln, 2018; ISBN-13 978–3981466089; Kapitel Nahrungsmittelallergie, pp 467–469
- [24] Liu J, Divoux A, Sun J et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med* 2009; 15 (8): 940–945. doi:10.1038/nm.1994
- [25] Sokol H, Georgin-Lavialle S, Canioni D et al. Gastrointestinal manifestations in mastocytosis: a study of 83 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (4): 866–873. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.026
- [26] Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021; 61 (17): 2960–2967. doi:10.1080/10408398.2020.1791049
- [27] Raithel M, Hagel AF, Zopf Y et al. Analysis of immediate ex vivo release of nitric oxide from human colonic mucosa in gastrointestinally mediated allergy, inflammatory bowel disease and controls. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63 (4): 317–325
- [28] Barcik W, Wawrzyniak M, Akdis CA et al. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 108–113. doi:10.1016/j.coi.2017.08.011
- [29] Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature* 2021; 590: 151–156. doi:10.1038/s41586-020-03118-2
- [30] Buhner S, Li Q, Vignali S et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1425–1434
- [31] Negreanu LM, Assor P, Mateescu B et al. Interstitial cells of Cajal in the gut—a gastroenterologist's point of view. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (41): 6285–6288. doi:10.3748/wjg.14.6285

- [32] Breuer C, Oh J, Molderings GJ et al. Therapy-refractory gastrointestinal motility disorder in a child with c-kit mutations. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (34): 4363–4366
- [33] Annaházi A, Schemann M. Contribution of the enteric nervous system to autoimmune diseases and irritable bowel syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2022; 1383: 1–8. doi:10.1007/978-3-031-05843-1\_1
- [34] Avgerinos DV, Theoharides TC. Mesenteric traction syndrome or gut in distress. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18 (2): 195–199. doi:10.1177/039463200501800202
- [35] Coppens D, Kips M, Stiévenard T et al. Efficacy of mast cell directed therapies in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Acta Gastroenterol Belg* 2024; 87 (1): 15–27. doi:10.51821/87.1.12487
- [36] Molderings GJ, Kolck U, Scheurlen C et al. Die systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik – eine Checkliste als Diagnoseinstrument. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131 (38): 2095–2100
- [37] Pezhouh MK, Lam-Himlin D, Zaheer A et al. Systemic diseases affecting the GI tract: A review of clinical and histopathologic manifestations. *Ann Diagn Pathol* 2024; 73: 152351. doi:10.1016/j.anndiagpath.2024.152351
- [38] Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS et al. Case-control cohort study of patients' perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS One* 2008; 3 (5): e2266. doi:10.1371/journal.pone.0002266
- [39] Molderings GJ, Homann J, Brettner S et al. Systemische Mastzellaktivierungserkrankung: Ein praxisorientierter Leitfaden zu Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139 (30): 1523–1534
- [40] Zienkiewicz T, Homann J, Mücke M et al. Evaluation of a tryptase depletion index for better pathologic identification of mast cell activation syndrome. *Z Gastroenterol* 2023; 61 (3): 268–274. doi:10.1055/a-1833-9226
- [41] Potter GD. Bile acid diarrhea. *Dig Dis* 1998; 16: 118–124. doi:10.1159/000016855
- [42] Jakate S, Demeo M, John R et al. Mastocytic enterocolitis: increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (3): 362–367. doi:10.5858/2006-130-362-MEIMMC
- [43] Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut* 2008; 57 (4): 468–473
- [44] Genta RM, Turner KO, Collins MH et al. Quantification of mucosal mast cells in the gastrointestinal tract: A primer for practicing pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2024; 148 (2): e25–e35. doi:10.5858/arpa.2023-0070-OA
- [45] Iding J, Agarwal P, Zhang S et al. Standardized quantification of mast cells in the gastrointestinal tract in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12 (2): 472–481. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.045
- [46] Raithel M, Zopf Y, Kimpel S et al. The measurement of leukotrienes in urine as diagnostic option in systemic mastocytosis. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62 (4): 469–472
- [47] Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH et al. Intravenous infusion of ascorbic acid reduces serum histamine concentration in allergic and non-allergic diseased patients. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013; 386 (9): 789–793
- [48] Seidel H, Molderings GJ, Oldenburg J et al. Bleeding diathesis in patients with mast cell activation disease. *Thromb Haemost* 2011; 106 (5): 987–989
- [49] Raithel M, Hochberger J, Hahn EG. Effect of colonoscopy-premedication containing diazepam and pethidine on the release of mast cell mediators from gut mucosal samples. *Endoscopy* 1995; 27: 415–423. doi:10.1055/s-2007-1005733
- [50] Sido B, Homann J, Hertfelder HJ et al. Chirurgische Eingriffe bei Patienten mit systemischer Mastzellaktivierungserkrankung : Empfehlungen für das perioperative Management. *Chirurg* 2019; 90 (7): 548–556
- [51] Kuefner MA, Schwelberger HG, Weidenhiller M et al. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy. *Inflamm Res* 2004; 53: S31–S32
- [52] Amo G, Cornejo-García JA, García-Menaya JM et al. FcεRI and histamine metabolism gene variability in selective responders to NSAIDs. *Front Pharmacol* 2016; 7: 353. doi:10.3389/fphar.2016.00353
- [53] Bengtssen U, Nilsson-Balknäs U, Hanson LA et al. Double blind, placebo controlled food reactions do not correlate to IgE allergy in the diagnosis of staple food related gastrointestinal symptoms. *Gut* 1996; 39: 130–135
- [54] Molderings GJ, Haensch B, Brettner S et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016; 389 (7): 671–694. doi:10.1007/s00210-016-1247-1
- [55] Raithel M. Nahrungsmittelallergien. In: Sauerbruch T, Hrsg. *Therapie-Handbuch – Gastroenterologie und Hepatologie* 1. Auflage. München: Elsevier-Verlag; 2021