

Aus dem  
Charité Centrum für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier

## **Habilitationsschrift**

### **Mastzellen und Mastzell-vermittelte Erkrankungen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Frank Siebenhaar**

Eingereicht: Januar 2014  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. J. Saloga/Mainz  
2. Gutachter: Prof. Dr. J. M. Baron/Aachen

# **Meinem Vater**

# Inhaltverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | 3  |
| <b>2. Einleitung</b> .....  | 4  |
| 2.1. Geschichte der Mastzellforschung.....  | 4  |
| 2.1.1. Die Geburt der Mastzelle.....  | 4  |
| 2.1.2. Mastzellforschung in den Kinderschuhen: Das Mastzell-Knock in Mausmodell.....  | 5  |
| 2.2. Grundlagen der Mastzellbiologie.....   | 9  |
| 2.2.1. Entwicklung, Verteilung und Phänotyp.....  | 9  |
| 2.2.2. Aktivierung von Mastzellen.....  | 10 |
| 2.2.3. Mediatoren.....  | 11 |
| <b>3. Mastzellvermittelte Erkrankungen</b> .....  | 12 |
| 3.1. Urtikaria.....   | 12 |
| 3.2. Mastozytose.....   | 14 |
| <b>4. Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeiten</b> .....   | 17 |
| <b>5. Ergebnisse eigener Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext</b> .....   | 18 |
| 5.1. Physiologische Funktionen von Hautmastzellen.....  | 18 |
| 5.1.1. Die Interaktion zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven moduliert allergische Entzündungsreaktionen.....                   | 19 |
| 5.1.2. Mastzellen schützen vor bakteriellen und parasitären Hautinfektionen und kontrollieren das Ausmaß der Entzündungsreaktion..... | 27 |
| 5.2. Entwicklung neuartiger Verfahren zur Diagnostik und Bestimmung der Krankheitsaktivität Mastzell-vermittelter Erkrankungen.....   | 36 |
| 5.2.1. Peltier-Effekt basierte Kältestimulation zur Diagnostik der Kälteurtikaria.....  | 36 |
| 5.3. Optimierung des therapeutischen Vorgehens in der symptomatischen Behandlung Mastzell-vermittelter Erkrankungen.....              | 48 |
| 5.3.1. Hochdosierte Antihistaminikatherapie zur Kontrolle der Beschwerden bei Kälteurtikaria.....                                     | 48 |
| 5.3.2. Antihistaminikatherapie zur Behandlung Mediator-vermittelter Beschwerden bei Mastozytose.....                                  | 57 |
| 5.3.3. Experimentelle Therapiekonzepte in der Behandlung der Mastozytose.....   | 62 |
| <b>6. Diskussion und Ausblick</b> .....   | 73 |
| <b>7. Zusammenfassung</b> .....   | 79 |
| <b>8. Literaturverzeichnis</b> .....  | 80 |
| <b>9. Danksagung</b> .....  | 91 |
| <b>10. Eidesstattliche Erklärung</b> .....  | 92 |

## 1. Abkürzungsverzeichnis

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| CM   | Kutane Mastozytose               |
| csU  | Chronisch spontane Urtikaria     |
| Ig   | Immunglobulin                    |
| IL   | Interleukin                      |
| ISM  | Indolent systemische Mastozytose |
| KU   | Kälteurtikaria                   |
| LT   | Leukotrien                       |
| mMCP | Murine Mastzell-Protease         |
| PAF  | Platelet activating factor       |
| PAR  | Protease-activated receptor      |
| PGD  | Prostaglandin                    |
| SCF  | Stem cell factor                 |
| TLR  | Toll-like receptor               |
| TNF  | Tumor necrosis factor            |

## **2. Einleitung**

### **2.1. Geschichte der Mastzellforschung**

#### **2.1.1. Die Geburt der Mastzelle**

Mitte des neunzehnten Jahrhunderts entdeckte von Recklinghausen eine noch unbekannte Zelle in gesunden und entzündlichen Geweben (1). Erst zwölf Jahre später teilte Waldeyer diese granulierten Zellen in einer Gruppe von „Embryonal- und Plasmazellen“ ein und erstellte aus heutiger Sicht bereits detailgenaue Zeichnungen von Mastzellen (2). Er erkannte diese Zellen jedoch nicht als eigenständige Entität. Dies gelang kurze Zeit später seinem Schüler Paul Ehrlich, welcher im Rahmen seiner Dissertation diese Zelle durch die Metachromasie ihrer Granula nach Anfärben mit basischen Farbstoffen näher beschrieb (3). Da er annahm, dass diese Granula von der Zelle aufgenommen werden und sie dadurch wie gemästet aussah, gab er ihr den Namen „Mastzelle“ (4).

Paul Ehrlich beschrieb in seinen Arbeiten nicht nur sehr detailliert die Morphologie der Mastzelle und deren Lokalisation im Gewebe (so beschrieb er bereits deren präferenzielles Vorkommen entlang von Nerven und Blutgefäßen), sondern postulierte auch erste physiologische und pathophysiologische Funktionen, wie beispielsweise eine Beteiligung an der Entstehung von chronischen Entzündungsprozessen und eine Rolle bei der Abwehr von Tumoren.

Seit dieser Zeit wurde unter großen Anstrengungen versucht, die physiologische Bedeutung von Mastzellen aufzuklären, und in den folgenden Jahrzehnten wurden verschiedene Funktionen von Mastzellen postuliert (Tabelle 1). Beweise für die tatsächliche Bedeutung dieser Funktionen konnten jedoch zu diesen Zeiten nicht erbracht werden, da die geeigneten wissenschaftlichen Werkzeuge zur Überprüfung biologischer Funktionen von Mastzellen nicht zur Verfügung standen. Seit den 1950er Jahren war bekannt, dass von Mastzellen freigesetztes Histamin für die Auslösung allergischer Reaktionen verantwortlich ist (5-8). Somit konzentrierte sich die Mastzellforschung für die kommenden Jahrzehnte auf die Erforschung der Rolle von Mastzellen in der Auslösung allergischer Reaktionen und prägte damit das Bild der Mastzelle als „Allergiezelle“. Inzwischen sind viele pathophysiologische Funktionen von Mastzellen sowohl in allergischen als auch in anderen Mastzellvermittelten Erkrankungen detailliert beschrieben (9-12), jedoch werden komplexere

Funktionen von Mastzellen im Rahmen immunologischer Reaktionen bis heute kontrovers diskutiert, und die Bemühungen dem „Rätsel der Mastzelle“ (13) auf die Spur zu kommen halten an (14-19).

| <b>Hypothetische Mastzellfunktion</b>  | <b>Autor</b>  | <b>Jahr</b> |
|--|---------------|-------------|
| Schutz vor Tumorentstehung (3)         | Ehrlich       | 1877        |
| Phagozytose/Abwehr von Pathogenen (20) | Metchnikoff   | 1892        |
| Endokrine Funktionen (21)              | Cajal         | 1896        |
| Lipidmetabolismus (22)                 | Ciaccio       | 1913        |
| Kalziummetabolismus (23)               | Pautrier      | 1931        |
| Wachstumskontrolle (24)                | Syven         | 1941        |
| Blutgerinnung (25)                     | Baekeland     | 1950        |
| Regulation des Haarwachstums (26)      | Montagna      | 1951        |
| Hämatopoese (27)                       | Messerschmitt | 1955        |
| Lokale Entgiftung (28)                 | Higginbotham  | 1956        |
| Regulation des Blutdrucks (29)         | Keller        | 1957        |
| pH-Regulation (30)                     | Caselli       | 1958        |
| Temperaturregulation (31)              | LeBlanc       | 1959        |
| Aging (32)                             | Spicer        | 1960        |
| Stressantworten (33)                   | West          | 1962        |
| Fixierung von Fremdkörpern (34)        | Selye         | 1963        |
| Regulation der Schweißsekretion (35)   | Szabo         | 1964        |
| Periphere ‚Memory bank‘(36)            | Padawer       | 1974        |

**Tabelle 1. Postulierte Funktionen von Mastzellen, modifiziert nach (37).**

### **2.1.2. Mastzellforschung in den Kinderschuhen: Das Mastzell-Knock in Mausmodell**

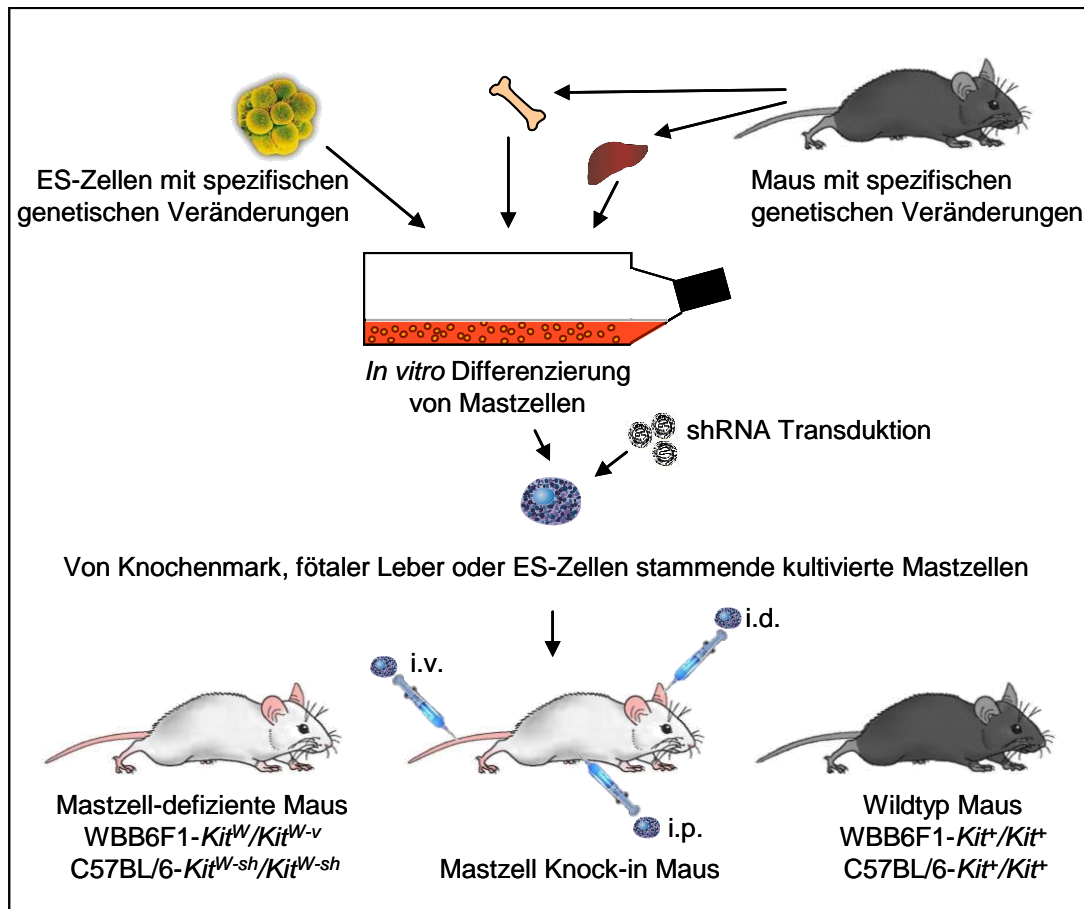
Mitte der 1980er Jahre gelang es Galli, Kitamura und Mitarbeitern ein Mausmodell zu entwickeln, welches es ermöglichte die Funktion und Relevanz von Mastzellen *in vivo* zu untersuchen (38-41). WBB6F1-*Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>* (*Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>*) Mäuse weisen aufgrund einer spontan aufgetretenen Doppelmutation des Kit-Gens keinen funktionellen SCF-Rezeptor auf, weshalb in diesen Tieren praktisch keine Mastzellen

heranreifen. An diesen Mäusen lässt sich daher der Verlauf physiologischer und pathologischer Prozesse in der Abwesenheit von Mastzellen beobachten.

Aufgrund der fehlenden Expression von Kit weisen diese Tiere neben der fehlenden Entwicklung von Mastzellen auch eine leichte Anämie, Sterilität und ein vollständiges Fehlen von Melanozyten auf. Daher haben diese Mäuse ein weißes Fell und schwarze Augen. Das Immunsystem dieser Mäuse weist sonst keine nennenswerten Veränderungen auf. Die Anzahl und Aktivität von T- und B-Zellen, NK-Zellen und Granulozyten ist, verglichen mit normalen Mäusen, nicht verändert oder eingeschränkt (17, 42-44)

In den letzten Jahren wurde mit der C57BL/6-*Kit<sup>W-sh</sup>/Kit<sup>W-sh</sup>* (*Kit<sup>W-sh</sup>*) eine weitere auf einer Kit-Mutation basierende Mastzell-defiziente Maus ausführlich beschrieben, die ebenfalls keine Melanozyten, aber ansonsten weniger Abnormitäten als die *Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>* Maus aufweist (45, 46) und daher zunehmend Verwendung in der Mastzellforschung findet.

Unterschiede in *Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>* bzw. *Kit<sup>W-sh</sup>* Mäusen und normalen *Kit<sup>+/+</sup>* Kontrollmäusen sprechen für eine Beteiligung einer oder mehrerer KIT<sup>+</sup> Zellpopulationen in der Auslösung der untersuchten Reaktion. Um nachzuweisen, dass die Abwesenheit von Mastzellen - und nicht von Melanozyten oder anderen Kit-abhängigen Effekten - für einen beobachteten Defekt in den Mastzell-defizienten Mäusen verantwortlich sind, werden zum Vergleich Mäuse untersucht, deren Mastzell-Defizienz zuvor lokal oder systemisch durch die Gabe von Mastzellen aufgehoben wurde (Abb. 2). Durch diese selektive Rekonstitution mit Mastzellen wird ausschließlich die Mastzell-Defizienz, nicht aber andere durch die Kit-Mutation entstandene Defekte repariert (47). Wenn Mastzellen für eine Reaktion verantwortlich sind, die in Mastzell-defizienten Mäusen abnormal verläuft, dann ist zu fordern, dass sich diese Reaktion durch die Rekonstitution - zumindest teilweise - normalisiert - also dem Phänotyp der Kontrolltiere entspricht.



**Abbildung 1. Das Mastzell-Knock in Mausmodell für die Überprüfung von Mastzellfunktionen.** Mastzellen werden aus dem Knochenmark oder anderen hämatopoetischen Geweben von Wildtyptieren gewonnen. Alternativ können Mastzellen aus embryonalen Stammzellen (ES) nicht lebensfähiger Genotypen generiert oder mittels shRNA die Expression spezifischer Gene moduliert werden. Die so in Kultur gezüchteten Mastzellen werden intravenös (i.v.), intraperitoneal (i.p.) oder intradermal (i.d.) in Mastzell-defiziente Mäuse verabreicht. Abbildung modifiziert nach Metz et al. (47).

Nach der Beschreibung dieses Mausmodells wurde zunächst die Rolle von Mastzellen bei der Entstehung zahlreicher allergischer und anderer entzündlicher Erkrankungen untersucht (48-51). Hierbei konnte insbesondere gezeigt werden, dass Mastzellen, wie vermutet, tatsächlich essentiell für die Auslösung Typ-I-allergischer Reaktionen sind und auch zur Auslösung T Zell-induzierter allergischer Reaktionen (Typ IV) und Immunkomplex-vermittelter Hypersensitivitätsreaktionen (Typ III) beitragen.



In den folgenden Jahren wurde das Mastzell-Knock in Mausmodell genutzt, um zahlreiche weitere, bislang unbekannte oder nur vermutete physiologische und pathophysiologische Funktionen von Mastzellen zu untersuchen. So konnte unter Verwendung dieses Modells beispielweise gezeigt werden, dass Mastzellen, zumindest in Mäusen, essentiell für eine normale Immunantwort gegen Bakterien sind (16, 52-54), zum Schutz gegen Parasiten (55-59) und auch zur optimalen Wundheilung beitragen (60), aber auch pathologische Funktionen jenseits der Allergie, z.B. bei rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose, aufweisen (61, 62). Das Mastzell-Knock in Mausmodell ermöglicht dabei noch sehr viel mehr als nur die Charakterisierung der Relevanz von Mastzellen bei bestimmten biologischen Prozessen. Durch die Möglichkeit der Rekonstitution mit Mastzellen welche von Mäusen mit definierten Mutationen stammen (Abbildung 1) können klare Aussagen hinsichtlich des Mechanismus einer Mastzell-abhängigen Funktion getroffen werden. Durch diese Methode konnte z.B. im Rahmen der septischen Peritonitis bei Mäusen gezeigt werden, dass Mastzellen durch Komplementfaktoren und durch direkten Kontakt mit Bakterien und Bakterienbestandteilen aktiviert werden, dadurch TNF freisetzen das zum Einwandern von Neutrophilen und damit zur Reduktion der Bakterienzahl und zu verbessertem Überleben führt (17, 52, 56, 63).

In neuerer Zeit wurden weitere Mastzell-defiziente Mauslinien generiert. Diese bieten mitunter den Vorteil, dass sie nicht auf einer natürlich vorkommenden Mutation beruhen, die sich, außer der Erzeugung einer Mastzell-Defizienz, auf weitere biologische Funktionen auswirkt, sondern durch gezielt eingesetzte gentechnologische Verfahren praktisch „Mastzell-spezifische“ Modelle darstellen (64-68). Die Verwendung dieser neuen Modelle wird deren Wertigkeit für die Mastzellforschung in den nächsten Jahren zeigen.

## **2.2. Grundlagen der Mastzellbiologie**

### **2.2.1. Entwicklung, Verteilung und Phänotyp**

Mastzellen stammen von spezifischen Vorläufern im Knochenmark ab, welche als unreife Vorläuferzellen im Blut zirkulieren, um anschließend im Gewebe zu reifen Mastzellen ausreifen (69, 70). Reife Mastzellen finden sich in fast jedem Gewebe. Bevorzugt sind sie in Organen lokalisiert, deren Oberfläche in Kontakt mit der Umwelt steht, d.h. in der Haut, dem Darm und den Atemwegen (70-72). Dies kann verschiedene Gründe haben, die wahrscheinlichste Erklärung für diese auffällige Verteilung ist jedoch, dass diese Gewebe Hauptangriffspunkte für Infektionen mit Bakterien, Viren und Parasiten sind. Interessanterweise weisen Mastzellpopulationen in der menschlichen Haut ein spezifisches Verteilungsmuster auf mit charakteristischer Vermehrung der Mastzellzahl 1) zur Epidermis hin und 2) vom Körperzentrum weg (73). Mit anderen Worten: Die oberflächlichsten Hautschichten von Hand, Fuß, Gesicht und Haut, also Regionen bei denen das Risiko einer bakteriellen Infektion am höchsten ist, enthalten deutlich mehr Mastzellen als die tiefen Schichten der Haut am Stamm, Regionen bei denen das Risiko einer Infektion am niedrigsten ist (74).

Unterschiede in den Konzentrationen von stem cell factor (SCF, Ligand von *c-kit* und potenter Mastzellwachstumsfaktor) und einigen anderen Zytokinen und Chemokinen, wie z.B. Interleukin (IL)-3, IL-2, IL-4, IL-9, IL-18, MCP-1, RANTES oder NGF, in den jeweiligen Geweben und möglicherweise sogar zwischen verschiedenen Lokalisationen innerhalb des gleichen Gewebes, können die Zahl, Verteilung und den Phänotyp von Mastzellen am entsprechenden Ort bestimmen (72, 75-78). Diese Flexibilität oder Heterogenität von Mastzellen ermöglicht es ihnen, in der jeweiligen Lokalisation adäquat auf verschiedene physiologische, immunologische, entzündliche und andere Reize zu reagieren. Die Regulation der Mastzellverteilung in Geweben sowie die Signale, die zu einer Mastzellakkumulation in Geweben unter pathologischen Bedingungen führen, sind jedoch noch nicht im Detail bekannt.

### **2.2.2. Aktivierung von Mastzellen**

Die Mastzell-Degranulation ist ein scheinbar stereotyper Vorgang, bei dem, ausgelöst durch adäquate Stimuli, biochemische Veränderungen innerhalb der aktivierten Mastzelle dazu führen, dass es zur Fusion zytoplasmatischer Granula mit der Zellmembran und damit zur Ausschüttung Granula-assoziierten Mediatoren in den Extrazellularraum kommt. Aufgrund der in den sechziger Jahren beschriebenen Funktion von Mastzellen als Schlüsselzelle bei der Auslösung allergischer Reaktionen, ist deren Aktivierung über den hochaffinen  $Fc\epsilon$ -Rezeptor ( $Fc\epsilon$ RI), welcher auf der Oberfläche von Mastzellen exprimiert wird, der wohl am besten studierte (79). Wenn benachbarte  $Fc\epsilon$ RI miteinander vernetzt werden, kommt es zur raschen Aktivierung der Mastzelle mit nachfolgender Freisetzung von in Granula gespeicherten und de novo synthetisierten Mediatoren. Die Vernetzung der Rezeptoren kann dabei sowohl durch die Bindung von bi- oder multivalenten Antigenen an rezeptorgebundenes IgE, als auch durch Antikörper gegen IgE oder gegen den hochaffinen  $Fc\epsilon$ RI selbst erfolgen.

Mastzellen können auch durch zahlreiche IgE-unabhängige Mechanismen aktiviert werden. Dazu gehören Komplementfaktoren, verschiedene Zytokine, Neuropeptide und physikalische Stimuli (Abbildung 2). Dabei können Mastzellen verschiedener Organe unterschiedlich reagieren. So sind beispielsweise kutane Mastzellen für eine Stimulation durch Neuropeptide besonders empfindlich (80-84).

Neben der klassischen "anaphylaktischen" Degranulation ist die Sekretion von granulaständigen Mediatoren auch durch vesikulären Transport von Granulamaterial an die Zelloberfläche möglich, ohne dass dabei eine lichtmikroskopisch sichtbare, typische Ausschleusung von Granula zu beobachten ist. Bei diesem als ‚piecemeal degranulation‘ bezeichneten Vorgang kommt es über einen längeren Zeitraum zu einer graduellen Entleerung der Granula. Ultrastrukturelle Hinweise auf das Vorkommen der ‚piecemeal degranulation‘, wie partiell oder vollständig entleerte, nicht fusionierte Granula sind für dermale Mastzellen bei vielen pathologischen Prozessen dokumentiert (85, 86).

### **2.2.3. Mediatoren**

Mastzellen sind in der Lage auf einen spezifischen Reiz hin eine enorm große Bandbreite an potenten biologisch aktiven Mediatoren freizusetzen (14, 70, 72, 77, 87-89). Diese Mastzellprodukte vermitteln zahlreiche physiologische und pathophysiologische Effekte, z.B. bei Entzündung, Immunität und Gewebeumbau und können Einfluss auf die Blutgerinnung, das Fibrinolyse-, Komplement- und Kinin-System haben. Einige dieser Substanzen sind präformiert in den zytoplasmatischen Granula gelagert, andere werden erst nach Aktivierung der Zelle durch IgE und Antigen oder andere Stimuli synthetisiert.

Zu den präformiert in den zytoplasmatischen Granula gespeicherten Mediatoren gehören Histamin, Proteoglykane, Proteasen, Sulfatasen und Exoglykosidasen, aber auch Zytokine wie z.B. TNF. Humane Mastzellen haben darüber hinaus unterschiedliche Mengen an Heparin und Chondroitinsulfat-Proteoglykanen (55, 72).

Die zweite Gruppe von Mastzellmediatoren entsteht durch die nach Mastzellaktivierung initiierte *de novo* Synthese von Fettsäure-Derivaten. Von besonderer Bedeutung hierbei sind die Cyclooxygenase und Lipoxygenase-Metaboliten der Arachidonsäure, die ausgeprägte entzündliche Aktivitäten aufweisen und möglicherweise auch bei der Modulierung der Degranulation von Mastzellen eine Rolle spielen. Das wichtigste Cyclooxygenase-Produkt von Mastzellen ist Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), und die bedeutendsten von Mastzellen stammenden Lipoxygenase-Produkte sind Leukotrien (LT) C<sub>4</sub> und seine Derivate LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> (70, 72, 77, 87). Darüber hinaus sind Mastzellen ebenfalls in der Lage, LTB<sub>4</sub> zu produzieren (im Vergleich zu PGD<sub>2</sub> oder LTC<sub>4</sub> allerdings in deutlich geringeren Mengen), und einige Mastzellpopulationen können relevante Mengen an platelet activating factor (PAF) produzieren.

Weiterhin können Mastzellen auf bestimmte Reize eine große Zahl an Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren produzieren (Abbildung 2). Diese Fähigkeit erschließt eine große Vielfalt möglicher Mastzellfunktionen bei allergischen und immunologischen Erkrankungen, in der Immunabwehr und der Homöostase (90).

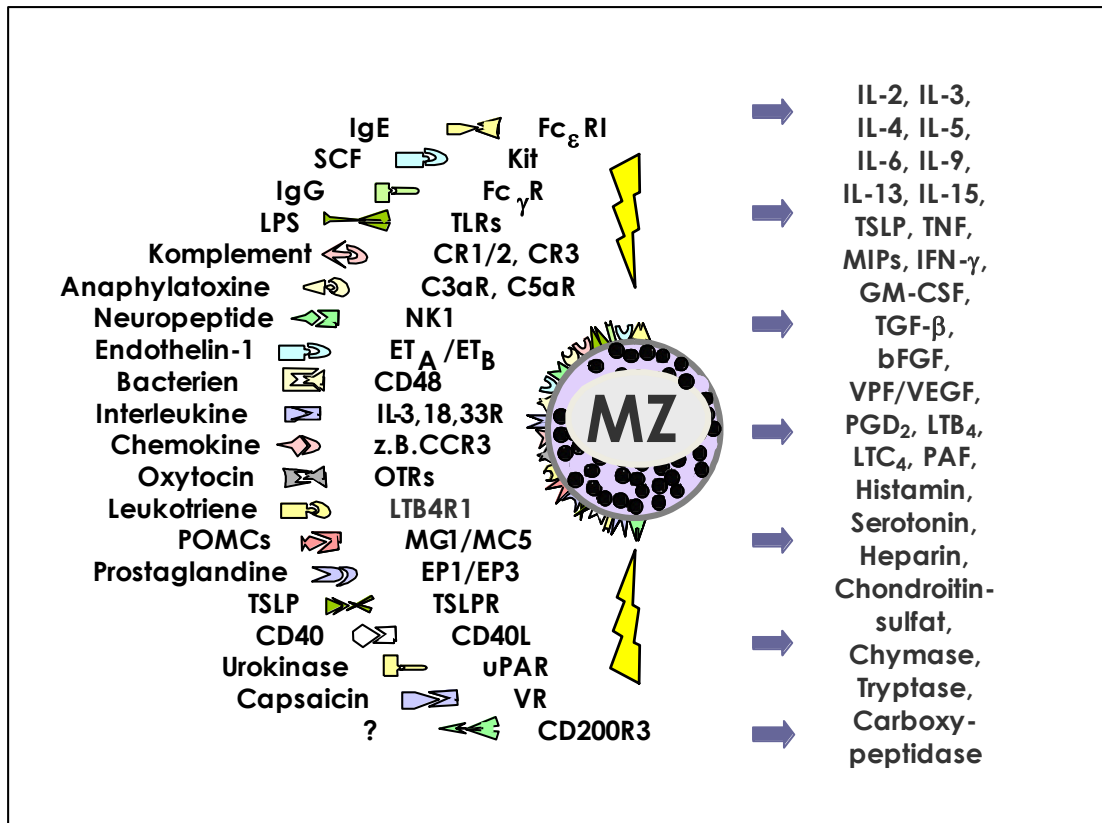
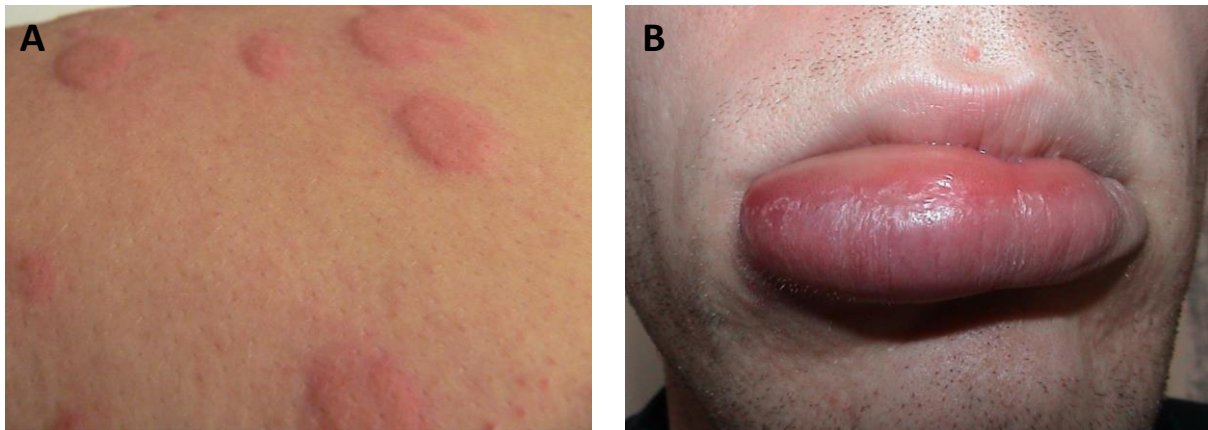


Abbildung 2. Auswahl Mastzell-aktivierender Signale und Mediatoren.

### 3. Mastzellvermittelte Erkrankungen

#### 3.1. Urtikaria

Die Urtikaria (Nesselsucht) ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Dermatologie. Schätzungsweise erlebt jede/r Vierte in ihrem oder seinem Leben mindestens eine Episode der Nesselsucht. Die Urtikaria ist durch das kombinierte oder alleinige plötzliche Auftreten juckender Quaddeln und Rötungen, und von Angioödemem definiert (Abbildung 3). Grundsätzlich wird die sehr häufig auftretende akute Urtikaria von der selteneren chronischen Urtikaria (Beschwerden länger als 6 Wochen anhaltend) unterschieden. Zudem unterscheidet man spontane von induzierbaren Formen, ausgelöst durch Hautkontakt zu Kälte, Wärme, Sonnenlicht, Reibung, Druck u.a. (91). Allen Formen der Urtikaria ist gemein, dass den Beschwerden eine Aktivierung von Mastzellen mit nachfolgender Freisetzung von Histamin und weiterer Mediatoren zugrunde liegt (Tabelle 2).



**Abbildung 3. Die Urtikaria geht mit Quaddeln (A) oder Angioödem (B) oder beidem einher.**

Die aktivierenden Signale für die Auslösung der Symptome bleiben in vielen Fällen verborgen. Für die chronische spontane Urtikaria lassen sich Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln und Medikamente, chronische Infekte oder eine Autoreaktivität auf autologe Serumbestandteile bei vielen Patienten als Ursache der Beschwerden identifizieren (92). Die Ursachen der chronisch induzierbaren Urtikariaformen sind bis heute weitgehend unbekannt.

| <b>Chronisch spontane Urtikaria (CSU)</b>  | <b>Induzierbare Urtikaria</b>   |
|--|---|
| Spontanes Auftreten von Quaddeln, Angioödemem oder beidem für mehr als 6 Wochen aufgrund bekannter oder unbekannter Ursachen | <b>Physikalische Urtikaria</b><br>Symptomater Dermographismus <sup>a</sup><br>Kälteurtikaria <sup>b</sup><br>Druckurtikaria <sup>c</sup><br>Lichturtikaria<br>Wärmeurtikaria <sup>d</sup><br>Vibrationsinduziertes Angioödem<br><b>Cholinergische Urtikaria</b><br>Kontakturtikaria<br>Aquagene Urtikaria |

**Tabelle 2. Klassifikation der Subtypen der chronischen Urtikaria.** <sup>a</sup>Auch Urticaria factitia oder dermatographische Urtikaria genannt. <sup>b</sup>Auch Kältekontakturtikaria genannt. <sup>c</sup>Auch verzögerte Druckurtikaria genannt. <sup>d</sup>Auch Hitzekontakturtikaria genannt (93, 94).

Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria zeigen in der Regel einen mehrjährigen Krankheitsverlauf, eine hohe Krankheitsaktivität, eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität und ein meist schlechtes Ansprechen auf Therapie. Mehr als die Hälfte der Patienten entwickelt trotz Standardtherapie mit nicht sedierenden Antihistaminika weiterhin Beschwerden. Für diese Patienten empfehlen die aktuellen Leitlinien, Antihistaminika höher zu dosieren (bis zur 4-fachen Tagesdosis) und gegebenenfalls eine Kombination mit weiteren Medikamenten, wie Leukotrienantagonisten und H<sub>2</sub>-Blocker. Bei Nichtansprechen auf diese Kombinationstherapie kommen aktuell Ciclosporin A, Dapson oder Omalizumab zum Einsatz (95, 96).

### **3.2. Mastozytose**

Die Mastozytose ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich über eine vermehrte Ansammlung von Mastzellen in einem oder mehreren Organen definiert. Der klinische Verlauf reicht von nahezu asymptomatisch bis äußerst aggressiv (97). Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, eine Vererbung ist selten. Nach WHO-Klassifikation werden aktuell sechs Subtypen unterschieden (98). Die Klassifikation unterscheidet dabei zwischen zwei Hauptgruppen, 1.) der kutanen Mastozytosen (CM), bei der ausschließlich die Haut betroffen ist und 2.) der systemischen Mastozytosen, bei der sich eine Mastzellvermehrung in extrakutanen Organen, insbesondere dem Knochenmark findet (Tabelle 3).

Die systemische Mastozytose wird weiter unterteilt in: Indolente systemische Mastozytose (ISM), Mastozytose mit einer assoziierten, hämatologischen nicht-Mastzellerkrankung (SM-AHNMD), aggressive Mastozytose (ASM), die Mastzelleukämie (MCL), das Mastzellsarkom und das extrakutane Mastozytom (10, 97, 99, 100). Die CM und die ISM sind die häufigsten Subtypen und zeichnen sich durch ihre gute Prognose und normale Lebenserwartung aus. Über 90% der Patienten mit ISM weisen ebenfalls eine kutane Beteiligung auf (Abbildung 4). Betroffene Patienten entwickeln häufig stark beeinträchtigende Symptome wie Pruritus, Urtikaria, Übelkeit, peptische Ulzera, Erbrechen, Diarrhoe, Tachykardien und anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock (101, 102).

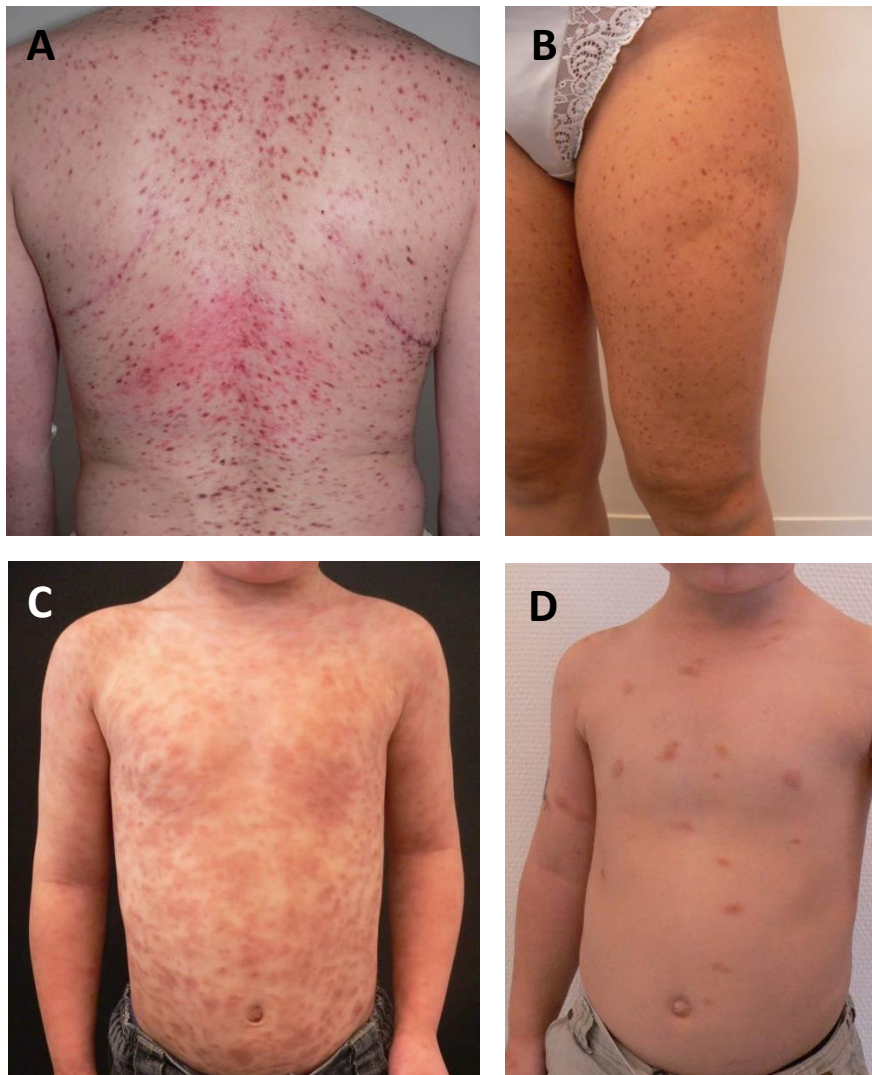
| Kategorie                               | Diagnostische Merkmale  | Prognose                               |
|---|---|--|
| Kutane Mastozytose                      | Charakteristische Hautveränderungen<br>Fehlen einer systemischen Beteiligung  | Günstig                                |
| Indolente systemische Mastozytose (ISM) | Fehlende Kriterien für andere Kategorien der systemischen Mastozytose<br>Beginn der Erkrankung meist im Erwachsenenalter<br>Häufigste Kategorie bei erwachsenen Patienten | Günstig                                |
| SM-AHNMD <sup>a</sup>                   | Meist myelodysplastische oder myeloproliferative Syndrome, chronische Eosinophilenleukämie, akute myeloische Leukämie, sehr selten Lymphome                               | Entspricht der assoziierten Erkrankung |
| Aggressive systemische Mastozytose      | Organdysfunktion aufgrund der ausgeprägten Mastzellvermehrung, u.a. Zytopenie, Osteolysen   | Variabel, meist ungünstig              |
| Mastzelleukämie                         | >20% Mastzellen im Knochenmarkspirat, bei der typischen Variante >10% Mastzellen im Blutaussstrich  | Ungünstig                              |
| Mastzellsarkom                          | Maligner und destruktiver Tumor<br>Mastzellen mit hochgradig abnormen morphologischen Veränderungen   | Ungünstig                              |
| Extrakutanen Mastozytom                 | Benigner Tumor bestehend aus reifen Mastzellen  | Günstig                                |

**Tabelle 3. WHO-Klassifikation der Mastozytosen.** <sup>a</sup>SM-AHNMD: Systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzellreihe zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (97, 103).

Die Ursache der Symptome ist eine massive Ausschüttung von Mediatoren aus den vermehrten Mastzellen auf sehr unterschiedliche Triggerfaktoren hin, was das unberechenbare Auftreten der Symptome erklärt. Als auslösender Faktor der pathologischen Mastzellvermehrung gilt die somatische ‚gain-of-function‘ D816V Punktmutation im KIT Gen. Diese Mutation führt zu einer ligandenunabhängigen Autophosphorylierung des Tyrosinkinase-Rezeptors ‚KIT‘ und resultiert in einem unkontrollierten Wachstum neoplastischer Mastzellen (99). Es wurden in der Vergangenheit zahlreiche Medikamente entwickelt, die auf eine Blockade des KIT-Rezeptors abzielen und damit das Wachstum neoplastischer Mastzellen hemmen sollen. Zu diesen Substanzen zählen unspezifische Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib, sowie Substanzen, die auf spezifischere Weise mit KIT interagieren, wie Dasatinib, Midostaurin und Nilotinib (104, 105). Obwohl Untersuchungen der Wirksamkeit dieser Substanzen an Zelllinien beeindruckende Ergebnisse zeigten,



war ihre Wirksamkeit in der klinischen Anwendung zum Teil ernüchternd (106-108). Daher steht die symptomatische Therapie der Mediator-vermittelten Symptome bei Mastozytosen derzeit weiterhin im Zentrum der Therapie (**P6 - P8**).



**Abbildung 4. Das klinische Bild der Hautmastozytose.** Bei Erwachsenen manifestiert sich die kutane Mastozytose als makulopapulöse rötlich-braune Hautveränderungen mit bevorzugter Lokalisation am Stamm und der oberen Extremität (A, B). Bei Kindern sind die Läsionen häufig und imponieren als Plaque-artige (C) oder noduläre (D) Hautveränderungen.

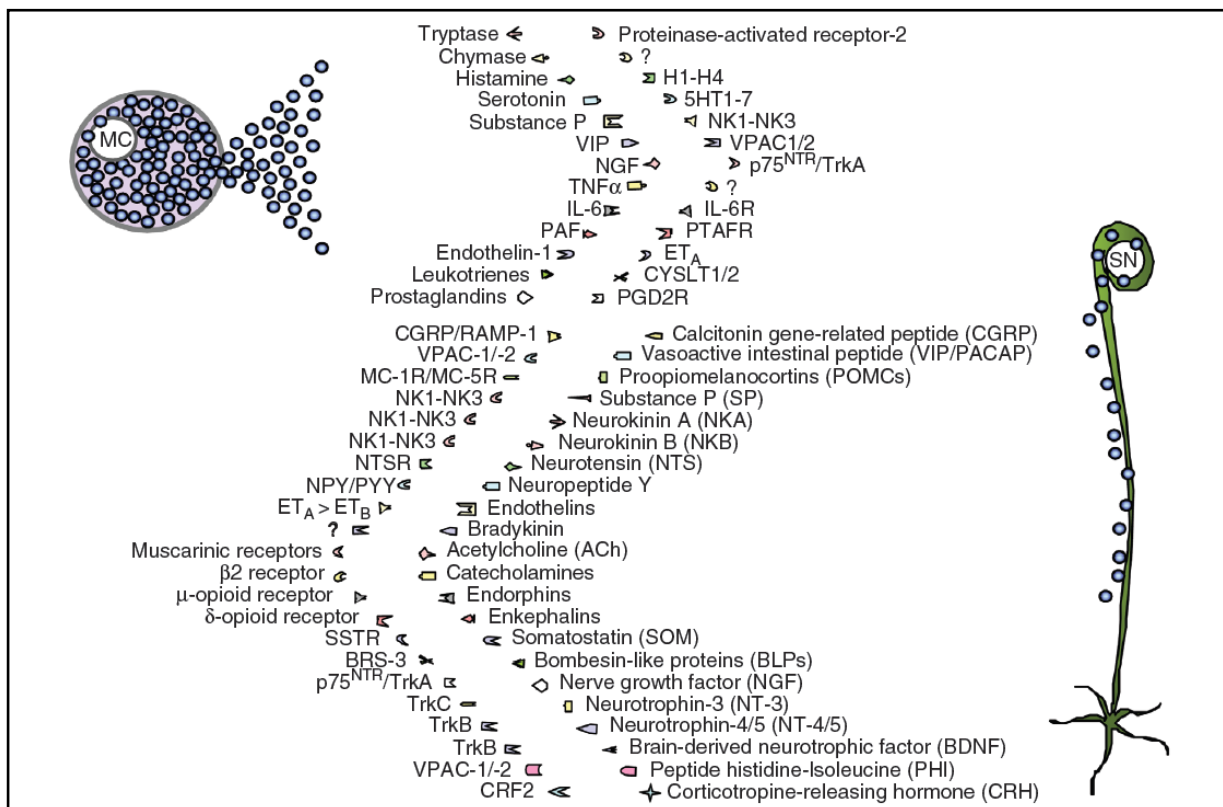
#### **4. Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeiten**

Die vielfältigen biologischen und pathophysiologischen Funktionen von Mastzellen, die sich aus der wissenschaftlichen Forschung der vergangenen Jahre ergaben, dienen nicht nur als Antwort auf die wichtige Frage nach dem Sinn der evolutionären Konsistenz der Mastzellen, sondern werfen erwartungsgemäß neue Fragen auf, deren Bearbeitung und Beantwortung die aktuelle Mastzellforschung beschäftigt. Die Zielsetzung der im Folgenden dargestellten und diskutierten Arbeiten basiert auf der weiteren grundlagenwissenschaftlichen Aufarbeitung physiologischer Mastzellfunktionen sowie pathologische Implikationen, nämlich die klinisch-wissenschaftliche Auseinandersetzung mit direkt durch Mastzellen hervorgerufene Erkrankungen. Bearbeitete Fragestellungen beinhalten die Beantwortung der Frage, ob sich bisher nachgewiesene Funktionen von Mastzellen auf weitere anatomische Lokalisationen, insbesondere die Haut, übertragen lassen und welche weiteren Funktionen Mastzellen, speziell in der Haut, zukommt. Des Weiteren stellte sich die Frage nach möglichen Verbesserungen in der Diagnostik und der Therapie Mastzell-vermittelter Erkrankungen.

## 5. Ergebnisse eigener Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

### 5.1. Physiologische Funktionen von Hautmastzellen

Die besondere Lokalisation von Hautmastzellen insbesondere in der oberen Dermis, in der Nähe von Blutgefäßen, Nerven und um den Haarfollikel, erscheint ideal um unmittelbar auf Gefahrensignale wie z.B. in die Haut eingedrungene Pathogene oder auf physikalische, chemische oder biologische Reize reagieren zu können. Insbesondere die enge anatomische Beziehung zu sensorischen Nervenfasern dient als ein Paradebeispiel dafür, wie intensiv Mastzellen mit dem sie umgebenden Gewebe interagieren können (Abbildung 5).



**Abbildung 5. Auswahl potentieller Mediatoren und Rezeptoren für die Interaktion zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven.** Die Literatur bietet zahlreichen Hinweise, die darauf hindeuten, dass Mastzellen und Nerven insbesondere bei der Auslösung und Unterhaltung von Juckreiz und neurogenen Entzündungsreaktionen über unterschiedliche Signalwege miteinander interagieren können. Abbildung übernommen von Biró et al. (109).

### **5.1.1. Die Interaktion zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven moduliert allergische Entzündungsreaktionen**

**P1** Siebenhaar F, Magerl M, Peters EMJ, Hendrix S, Metz M, Maurer M. Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *Allergy Clin Immunol* 2008, 121:955-61.

Die große Vielfalt potentieller Mediatoren und Rezeptoren, die es Mastzellen und sensorischen Nerven erlaubt eng miteinander zu kommunizieren, legt die Vermutung nahe, dass sich Mastzellen und sensorische Nerven gegenseitig in der Auslösung entzündlicher Gewebsreaktionen beeinflussen. Es war jedoch unklar, ob die Interaktionsmöglichkeiten zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven eine funktionelle Relevanz besitzt. Daher haben wir die gegenseitige Beeinflussung von Mastzellen und sensorischen Nerven in einem Mausmodell eingehender untersucht. Wir konnten zeigen, dass Mastzell-abhängige allergische Entzündungsreaktionen in der Abwesenheit von sensorischen Nerven um etwa ein Drittel schwächer verlaufen als in der Kontrollgruppe. Weiterhin konnten die Neuropeptide Substanz P (SP) und das calcitonin gene-related peptide (CGRP) als relevante Botenstoffe für die Interaktion zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven identifiziert und deren funktionelle Relevanz demonstriert werden. Im Modell der passiven kutanen Anaphylaxie war die Auslösung einer IgE-anhängigen allergischen Hautreaktion in der Abwesenheit von sensorischen Nerven signifikant reduziert. Dieser Effekt wurde nicht durch eine Veränderung der Anzahl kutaner Mastzellen hervorgerufen im denervierten Hautareal hervorgerufen. Die IgE-vermittelte Aktivierung von Mastzellen in denervierten Hautarealen war deutlich reduziert im Vergleich zu nicht-denervierten Kontrollarealen. Die Behandlung mit Antagonisten gegen Substanz P und CGRP führte zudem zu einer deutlichen Reduktion der Mastzell-vermittelten Entzündungsreaktion. Zusammengefasst sprechen diese Daten dafür, dass sensorische Nerven der Haut entzündliche, insbesondere allergische Reaktionen der Haut durch Freisetzung von Neuropeptiden und Verstärkung der Mastzelldegranulation fördern (**P1**).

**P1** Siebenhaar F, Magerl M, Peters EMJ, Hendrix S, Metz M, Maurer M. Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *Allergy Clin Immunol* 2008, 121:955-61.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>



<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.11.013>

### **5.1.2. Mastzellen schützen vor bakteriellen und parasitären Hautinfektionen und kontrollieren das Ausmaß der Entzündungsreaktion**

**P2** Siebenhaar F, Syska W, Weller K, Magerl M, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Control of *Pseudomonas aeruginosa* skin infections in mice is mast cell-dependent. Am J Pathol. 2007;170:1910-6.

Neben ihrer Fähigkeit mit sensorischen Nerven zu interagieren, weisen Mastzellen zudem funktionelle Rezeptoren zur Detektion von Bakterien (z.B. CD48 (110)) und bakteriellen Produkten (z.B. Toll-like Rezeptor [TLR]-2, -4, -6, -9 (56)) auf und reagieren auf Substanzen, die im Rahmen bakterieller Infektionen vermehrt produziert werden, wie Komplementfaktoren (16, 52), Endothelin-1 (111) oder Neurotensin (112).

Dass Mastzellen eine wichtige Bedeutung bei der Abwehr bakterieller Infektionen zukommt, konnte eindrücklich in einem Modell der septischen Peritonitis gezeigt werden (113). So spielt bei der bakteriellen Peritonitis der Maus das von Mastzellen unmittelbar nach Aktivierung freigesetzte TNF eine wichtige Rolle in der optimalen Immunantwort gegen Bakterien (114). Mastzellen können jedoch nach Aktivierung eine große Anzahl an potenten Mediatoren freisetzen, welche die unterschiedlichsten Funktionen ausüben können. Für einige dieser Produkte konnte gezeigt werden, dass sie bei der Abwehr bakterieller Infektionen von Bedeutung sind. Dabei üben diese Substanzen entweder eine direkte bakterizide Wirkung aus, wie das antimikrobielle Peptid Cathelicidin oder die Mastzellprotease Chymase (115, 116), modulieren die immunologische Reaktion durch Rekrutierung von Entzündungszellen (53, 117) oder limitieren schädliche Effekte einer Infektion durch die Degradierung toxischer Peptide (111, 112) und tragen damit ebenfalls zum Schutz vor einer Sepsis bei.

Die Rolle von Mastzellen in der Abwehr bakterieller Infektionen ist hierbei nicht auf bestimmte Bakterien beschränkt. So konnte bereits für eine Reihe von Erregern gezeigt werden, dass Mastzellen zur Verbesserung der Immunabwehr gegen verschiedenen Bakterien oder deren Produkte, z.B. gegen *Escherichia coli* (118), *Staphylococcus aureus* (119), *Mycoplasma pulmonis* (120), *Haemophilus influenzae*

(121), *Klebsiella pneumoniae* (118), *Citrobacter rodentium* (122), *Helicobacter felis* (123) beitragen.

In den meisten *in vivo* Arbeiten wurde die Rolle der Mastzelle bei der Abwehr bakterieller Infektionen in Modellen der bakteriellen Peritonitis demonstriert. Ob Mastzellen in ähnlicher Weise an immunologischen Abwehrreaktionen gegen Pathogene in anderen Geweben beteiligt sind, war zu diesem Zeitpunkt unklar. Daher haben wir die Rolle von Mastzellen in einem Hautinfektionsmodell untersucht. Dazu wurden Mastzell-defiziente Mäuse und Kontrolltiere an der Haut mit einem *Pseudomonas aeruginosa* Stamm infiziert. Es zeigte sich, dass die durch *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöste Gewebereaktion in der Abwesenheit von Mastzellen wesentlich stärker und die bakterielle Clearance weniger gut und verzögert ablaufen. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass in der Abwesenheit von Mastzellen deutlich weniger Entzündungszellen (Neutrophile) zum Ort der Infektion rekrutiert wurden. Diese Effekte konnten durch die lokale und selektive Rekonstitution mit Mastzellen komplett repariert werden, was die funktionelle Bedeutung der Mastzelle bestätigte. Somit konnte erstmals gezeigt werden, dass Mastzellen auch an der Abwehr bakterieller Infektionen der Haut beteiligt sind (**P2**).

Im Modell einer parasitären Hautinfektion mit *Leishmania major* konnten wir weiterhin zeigen, dass die Beteiligung von Mastzellen an der Infektabwehr der Haut nicht auf Bakterien beschränkt ist. Auch bei der Hautinfektion mit *Leishmania major* kommt Mastzellen eine große Bedeutung bei der Regulation wichtiger immunologischer Abwehrreaktionen zu. Insbesondere konnten wir in diesem Modell erstmals nachweisen, dass die für die Kontrolle von *Leishmania major* Infektionen entscheidende Th1-Antwort maßgeblich durch Mastzellen moduliert wird (59).

**P2** Siebenhaar F, Syska W, Weller K, Magerl M, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Control of *Pseudomonas aeruginosa* skin infections in mice is mast cell-dependent. Am J Pathol. 2007;170:1910-6.

<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>

<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>

<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>



<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>

<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>

<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>

<http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2007.060770>

## **5.2. Entwicklung neuartiger Verfahren zur Diagnostik und Bestimmung der Krankheitsaktivität Mastzell-vermittelter Erkrankungen**

Die wohl häufigste, aber gleichsam auch am wenigsten erforschte Mastzell-vermittelte Erkrankung ist die Urtikaria. Bei etwa 40% der von einer chronisch verlaufenden Urtikaria betroffenen Patienten werden die Beschwerden durch äußere Reize (z.B. Reibung, Kälte, Druck) ausgelöst. Für diese sogenannten physikalischen Formen der Urtikaria standen lange keine standardisierten diagnostischen Verfahren zur Verfügung. Bisherige Verfahren waren zudem nicht geeignet die Schwere der Erkrankung oder die Krankheitsaktivität zu bestimmen. Dies erschwerte die Behandlung betroffener Patienten erheblich und verhinderte die Durchführung kontrollierter Studien und damit die Entwicklung innovativer und wirksamerer Therapieoptionen.

Aus diesem Grund haben wir damit begonnen, neuartige technische Verfahren zu entwickeln, mit deren Hilfe sich die häufigsten und schwer verlaufenden physikalischen Urtikariaformen diagnostizieren und deren Krankheitsverläufe monitorieren lassen.

### **5.2.1. Peltier-Effekt basierte Kältestimulation zur Diagnostik der Kälteurtikaria**

**P3** Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge – an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1224-1225.

**P4** Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T. Acquired Cold Urticaria – Clinical picture and update on Diagnosis and Treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32:241-5.

Die Kälteurtikaria (KU) ist durch das Auftreten urtikarieller Hautbeschwerden (Rötung, Quaddelbildung, Juckreiz und/oder Angioödeme) nach Kältekontakt charakterisiert (124, 125). Meist sind junge Erwachsene betroffen. Typisch für die KU ist, dass die Haut wenige Minuten nach Kontakt mit kalter Luft, kalten Flüssigkeiten oder einem kalten Gegenstand mit Juckreiz, Rötung und Quaddelbildung reagiert. In der Regel bleiben die Beschwerden auf den Ort des Kältekontaktes beschränkt. Großflächiger Kältekontakt, wie etwa beim Schwimmen in Seen oder anderen kalten Gewässern, kann mit Begleitsymptomen wie Kopfschmerzen, Atembeschwerden,

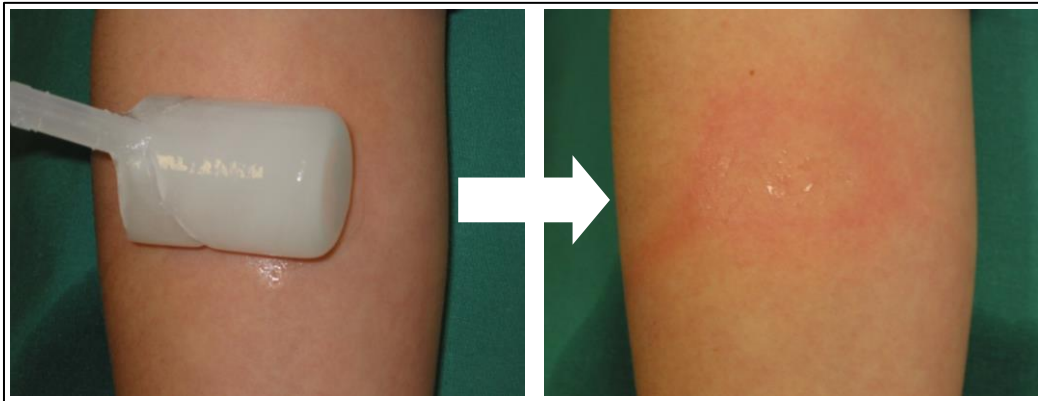
Blutdruckabfall und Bewusstlosigkeit einhergehen. Der berüchtigte „Sprung ins kalte Wasser“, der bei KU-Patienten mitunter einen tödlichen Ausgang nimmt, kann durch eine solche Reaktion mit Bewusstseinsverlust und anschließendem Ertrinken verursacht sein. Der Verzehr kalter Speisen oder Getränke kann ebenfalls gefährlich sein, da es hierbei zu Schwellungen der Schleimhäute im Rachenbereich und damit zu Atemnot und Erstickungsanfällen kommen kann. Diese Beispiele zeigen, dass die KU nicht nur eine beeinträchtigende, sondern durchaus eine lebensgefährliche Erkrankung sein kann (126-129). Der Tatsache geschuldet, dass die KU eine chronische Erkrankung ist, die mitunter länger als 20 Jahre persistiert (128, 130-132), erfahren viele Patienten durch die langanhaltenden Symptome eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität.

Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für die KU haben sich durch die Verwendung experimenteller Konzepte, wie beispielsweise der Behandlung mit anti-IgE (Omalizumab) in jüngster Zeit gebessert (133). Die Standardtherapien sind jedoch weiterhin nicht zufriedenstellend. Therapieerfolge bei KU-Patienten lassen sich mit herkömmlichen Verfahren nicht oder nur bei kompletter Remission objektiv messen. Für die weitere wissenschaftliche Erforschung der KU und zur Überprüfung neuer Behandlungsstrategien im Rahmen klinischer Studien war die Einführung von standardisierten, verlässlichen und präzisen Testmethoden für die Diagnose und Verlaufskontrolle der KU eine grundlegende Voraussetzung.

In der Fachliteratur gibt es Hinweise darauf, dass die individuelle Schwellentemperatur, ab der bei KU-Patienten urtikarielle Beschwerden auftreten, mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (132). Unter Verwendung einer standardisierten und präzisen Messmethode könnte dieser Parameter nicht nur für die Diagnose und Verlaufskontrolle der KU eingesetzt werden, sondern wäre darüber hinaus ein wertvolles Instrument bei der Entwicklung und klinischen Überprüfung neuer Behandlungsstrategien für KU-Patienten.

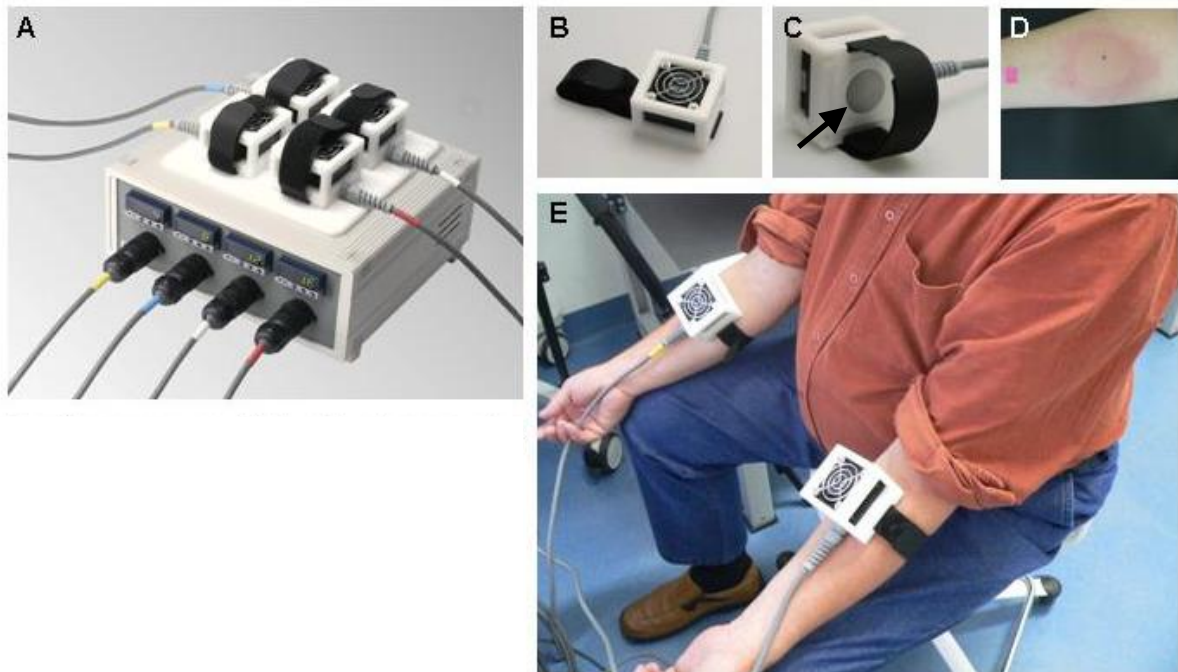
Derzeit beruht die Diagnose einer KU neben den anamnestischen Angaben des Patienten auf dem positiven Ergebnis von Kälteprovokationstestungen. Die traditionell verwendeten Testmethoden zur Diagnose einer KU variieren erheblich. Unter den Testverfahren, die in der Literatur beschrieben sind (Stimulation mit Eiswürfeln, Coolpacks, Wasserbädern oder mit Eiswasser gefüllten Behältern), ist die Applikation eines Eiswürfels auf die Haut des Patienten eines der am weitesten

verbreiteten Testverfahren (Abbildung 6) (129, 134, 135). Der Eiswürfeltest ist jedoch 1) wenig sensitiv und liefert häufig falsch negative Ergebnisse und 2) nicht geeignet, die Schwellentemperatur von KU-Patienten zu bestimmen (128, 136, 137).



**Abbildung 6. Herkömmliche Kälteprovokation mit einem Eiswürfel zur Diagnose der Kälteurtikaria.** Applikation eines Eiswürfels für 5 Minuten (links). Ablesung der Hautreaktion nach 10 Minuten mit Entwicklung einer Quaddel und Rötung im Testareal mit Wasserablaufspur (rechts).

Die Entwicklung neuer Therapieoptionen für KU-Patienten verlangt jedoch eine präzisere und detaillierte Charakterisierung der für die KU spezifischen kälteinduzierbaren Hautreaktionen, als dies mit den zur Verfügung stehenden Verfahren möglich war. Zur Erfüllung dieses Vorhabens haben wir daher das TempTest® Verfahren entwickelt, welches eine standardisierte Induktion kälteinduzierbarer urtikarieller Hautveränderungen erlaubt. TempTest® bietet zusätzlich, anders als herkömmliche Testverfahren, eine präzise, detaillierte und objektivierbare Messbarkeit kälteinduzierbarer Hautreaktionen. TempTest® ist ein auf Peltier-Elementen beruhendes technisches Verfahren das eine gradgenaue Temperatureinstellung und somit die exakte Bestimmung der individuellen Schwellentemperatur erlaubt (Abbildung 7). In dieser ersten Arbeit wurde das neue Verfahren gegen den herkömmlichen Eiswürfeltest verglichen und somit validiert. Es zeigte sich, dass TempTest® mit einer Sensitivität von 92% dem Eiswürfeltest (83%) sogar leicht überlegen. Die Spezifität lag für beide Verfahren bei 100%. Zusammengefasst erwies sich TempTest® somit als ein hoch sensitives und spezifisches Verfahren für die Diagnose der Kälteurtikaria, womit zukünftig Bestimmungen der Schwellentemperatur und Schwellenzeit zur Auslösung der Hautreaktionen standardisiert durchgeführt werden konnten (P3).



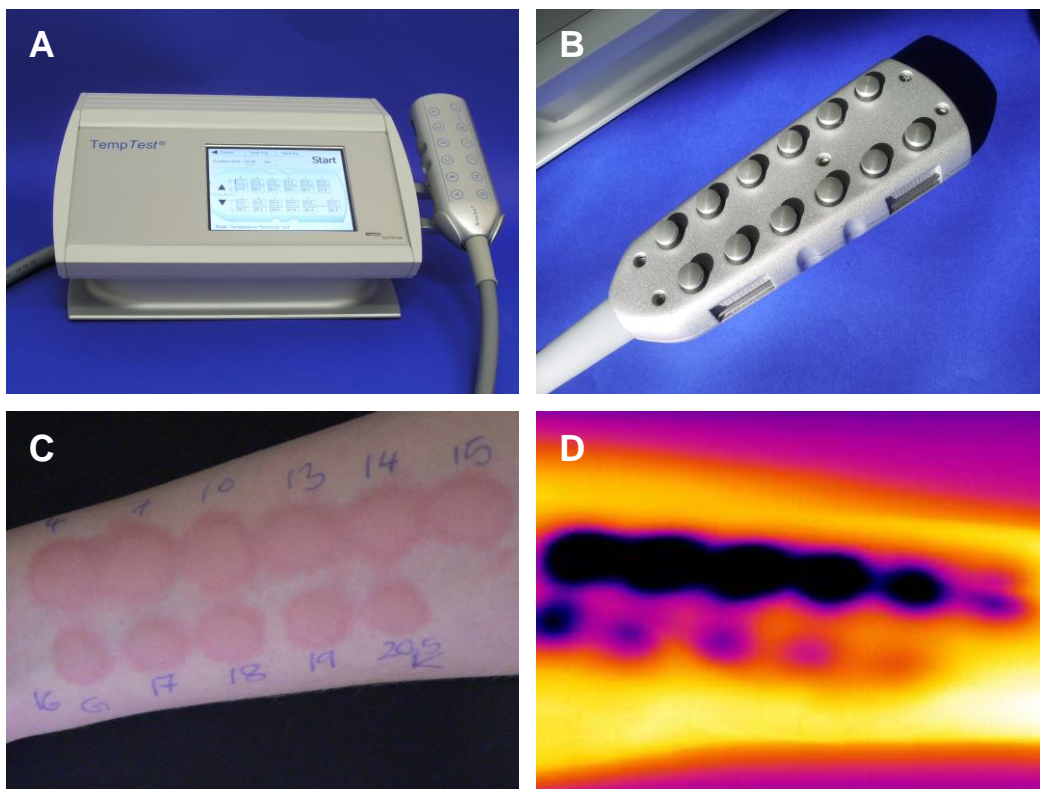
**Abbildung 7. Bestimmung von Schwellentemperatur und Schwellenzeit** mittels TempTest® 2.0 (A). Die Thermomodule (B) mit Peltier-Element (Pfeil, C) werden für die Provokation kälteinduzierter urtikarieller Hautreaktionen (D) verwendet. Vorbereitung eines Probanden zur Testung.

Die ersten beiden technischen Versionen der neuartigen Gerätetechnik (TempTest® 1.0 und TempTest® 2.0) erlaubten zunächst lediglich eine simultane Applikation von vier unterschiedlichen Temperaturen, so dass zur gradgenauen Bestimmung der individuellen Schwellentemperatur eines Patienten der Temperaturbereich durch wiederholte Messungen weiter eingegrenzt werden musste. Die technische Weiterentwicklung des Gerätes führte schließlich zu einem Prototyp mit zwölf integrierten Peltier-Elementen, die mittels computergestützter Steuerung die simultane Applikation ebenso vieler Temperaturen in gradgenauer Abstimmung erlaubte (TempTest® 3.0, P4).

Um diese Gerätetechnik in klinischen Studien nutzen zu können, führten wir eine Validierungsstudie durch. Hier zeigte sich, dass die individuelle Schwellentemperatur bei Patienten mit Kälteurtikaria sowohl mit der Schwere der Erkrankung als auch mit der Krankheitsaktivität korreliert (138). Zusätzlich wurde ein Verfahren entwickelt, um die Testresultate unabhängig von der Einschätzung eines



klinischen Untersuchers objektiv messbar zu machen. Hierfür werden die durch Kältestimulation induzierten urtikariellen Hautreaktionen mittels dreidimensionaler volumetrischer Fotografie und einer thermographischen Bildverarbeitung aufgezeichnet. Diese Techniken erlauben eine detaillierte und objektive Auswertung der Kinetik und Dynamik der Entwicklung kälteinduzierter Quaddeln sowie die Bestimmung deren Intensität (Volumen) und Bestandsdauer (Abbildung 8). Diese Parameter liefern wichtige Informationen in der Überprüfung der Wirksamkeit neuer Therapieverfahren (P5).



**Abbildung 8.** Verwendung von TempTest® 3.0 (A) mit 12-Kanal-Kopf (B) zur simultanen Provokation mehrerer Temperaturen zur Bestimmung der Schwellentemperatur kälteinduzierter urtikarieller Hautreaktionen (C). In diesem Test liegt die Schwellentemperatur bei 20°C als höchste Temperatur bei der noch eine urtikarielle Hautreaktion induzierbar ist. Thermographische Bildaufnahme der Hautveränderungen mit einer Wärmebildkamera zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Hauttemperaturen in den Testarealen (D).

**P3** Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge – an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1224-1225.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.018>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.018>

**P4** Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T. Acquired Cold Urticaria – Clinical picture and update on Diagnosis and Treatment. Clin Exp Dermatol 2007, 32:241-5.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01500.x>



### 5.3. Optimierung des therapeutischen Vorgehens in der symptomatischen Behandlung Mastzell-vermittelter Erkrankungen

#### 5.3.1. Hochdosierte Antihistaminikatherapie zur Kontrolle der Beschwerden bei Kälteurtikaria

**P5** Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Allergy Clin Immunol* 2009, 123:672-9.

Die Ursachen, die zur Entstehung einer Kälteurtikaria führen, sind bis heute weitgehend unbekannt. Daher steht die Kontrolle der Beschwerden durch eine effektive symptomatische Therapie im Zentrum der Behandlung. Nicht sedierende Antihistaminika (nsAH) stehen hierbei an erster Stelle der therapeutischen Optionen. Jedoch ist eine wirkungsvolle Unterdrückung der urtikariellen Beschwerden bei den meisten Patienten nur durch eine Erhöhung der Dosierung der Antihistaminika bis auf das 4-fache der Standarddosis möglich. Die Gründe hierfür könnten in der nicht IgE-vermittelten Aktivierung von Hautmastzellen sowie in der schlichten Größe des Hautareals, in dem Quaddeln auftreten, liegen. Dieser Umstand führt jedoch dazu, dass viele Patienten nur unzureichend mit Antihistaminika behandelt werden und daher nicht ausreichend gegen potentiell gefährliche Reaktionen geschützt sind. Zudem leiden viele Patienten weiterhin unter einer erheblichen, aber vermeidbaren Einschränkung ihrer Lebensqualität. Aus diesem Grund haben wir eine Investigator-initiierte klinische Studie durchgeführt, um den positiven Nutzen einer höherdosierten Antihistaminikatherapie in der symptomatischen Behandlung der Kälteurtikaria zu demonstrieren. Es zeigte sich, dass das eingesetzte nsAH Desloratadin in einer Dosierung von 20mg in der Reduktion der kälteinduzierten Beschwerden einer Dosierung von 5mg und Placebo deutlich überlegen war (**P5**).

**P5** Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Allergy Clin Immunol* 2009, 123:672-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>



<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>

### **5.3.2. Antihistaminikatherapie zur Behandlung Mediator-vermittelter Beschwerden bei Mastozytose**

**P6** Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, Weller K, Metz M, Magerl M, Martus P, Church MK, Maurer M. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2013, 68:949-52.

In der symptomatischen Therapie der Mediator-vermittelten Beschwerden bei Mastozytose nehmen nsAH ebenfalls einen großen Stellenwert ein. Ähnlich wie in der Behandlung der csU gelingt es bei den meisten Patienten unter der Verwendung der Standarddosierung jedoch nicht eine zufriedenstellende Symptomkontrolle zu erreichen. Hinzu kommt, dass für die Behandlung der Mastozytose praktisch keine durch klinische Studien erwiesenermaßen wirksame Therapie existiert. Es wird vermutet, dass Histamin nicht als einziger von Mastzellen freigesetzter Mediator für die Auslösung der Beschwerden bei Mastozytose verantwortlich ist. So finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) ebenfalls eine Rolle für die Symptome der Mastozytose spielen könnte (139). In Fallberichten wurde darüber hinaus über eine erfolgreiche Therapie von Mastozytose-assoziierten Beschwerden mit einem experimentellen PAF-Antagonisten berichtet (140). Wir führten eine Investigator-initiierte doppelt blinde und Placebo-kontrollierte klinische Studie mit dem Antihistaminikum Rupatadin durch. Rupatadin gehört zur Gruppe der nicht-sedierenden Antihistaminika und besitzt zusätzlich eine dosisabhängige PAF antagonistische Wirkung (141-143). Es zeigte sich, dass Rupatadin bei der Behandlung der Mediator-vermittelten Symptome der Mastozytose zu einer Reduktion der Beschwerden und damit zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führt (**P6**).

**P6** Siebenhaar F, Förtsch A, Krause K, Weller K, Metz M, Magerl M, Martus P, Church MK, Maurer M. Rupatadine improves quality of life in mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2013, 68:949-52.

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12159>

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12159>

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12159>

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12159>

### **5.3.3. Experimentelle Therapiekonzepte in der Behandlung der Mastozytose**

**P7** Hartmann K\*, Siebenhaar F\*, Belloni B, Brockow K, Eben R, Hartmann B, Ruëff F, Schoepke N, Staubach P, Weber A, Maurer M. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009, 162:185-90. \*Beide Autoren sind Erstautoren.

**P8** Siebenhaar F, Kühn W, Zuberbier T, Maurer M. Successful Treatment of Cutaneous Mastocytosis and Menière's Disease with Anti-IgE Therapy. *Allergy Clin Immunol* 2007, 120:213-5.

Die aktuell zur Verfügung stehenden therapeutischen Konzepte zur Behandlung Mediator-vermittelter Beschwerden bei Mastozytose reichen bei weitem nicht aus, um bei allen Patienten eine zufriedenstellende und die Lebensqualität wiederherstellende Behandlung zu erreichen. Die Gründe hierfür liegen sowohl in der unvollständigen Kenntnis der für die Beschwerden verantwortlichen Mastzellmediatoren als auch in dem mangelhaften Verständnis der zur Mastzellakkumulation führenden Mechanismen. Daher arbeiten zahlreiche wissenschaftliche Arbeitsgruppen an der Identifizierung neuer Krankheits-assoziiierter Faktoren und an der mechanistischen Aufklärung nicht-allergischer Aktivierungswege von Mastzellen. Auch die Charakterisierung von Signalwegen, die zu einer Hemmung der Mastzellaktivierung führen und die Entwicklung therapeutischer Strategien zur Inhibierung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen gehören zu den aktuellen Schwerpunkten der Mastzellforschung (144, 145). Unsere Arbeitsgruppe hat in den vergangenen Jahren zwei experimentelle Therapiekonzepte für die Behandlung der Mastozytose untersucht. Im Rahmen einer klinischen Studie testeten wir die Wirksamkeit des Arzneimittels Miltefosin. Miltefosin ist ein sogenannter Lipid Raft Modulator. Als Lipid Rafts werden Cholesterin-reiche Mikrodomänen der Zellmembran bezeichnet. Als solche beeinflussen sie die Oberflächenorganisation der Zellmembran und interagieren mit in der Zellmembran eingegliederten Rezeptorstrukturen. In experimentellen Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass Miltefosin die Aktivierung und Mediatorfreisetzung humaner Mastzellen hemmt (146). 39 erwachsene Patienten mit einer kutanen Beteiligung bei Mastozytose wurden über zwei Wochen topisch mit einer Miltefosinlösung behandelt und mit Clobetasol (ein Klasse IV Steroid) als Positivkontrolle sowie Hametum Extrakt als Negativkontrolle (Placebo) verglichen. Wir analysierten die Behandlungsareale vor

und nach Behandlung hinsichtlich der Entwicklung von Hautreaktionen (Darier Zeichen) und dem Auftreten subjektiver Beschwerden (v.a. Juckreiz) nach mechanischer Irritation unter Verwendung einer dreidimensionalen Fototechnik. Obwohl Miltefosin nicht zu einer signifikanten Reduktion des induzierbaren Darier-Zeichens führte, zeigte sich eine deutliche Tendenz hinsichtlich des entstehenden Quaddelvolumens. Aufgrund der notwendigen alkoholischen Formulierung der Prüfmedikation entwickelten sich jedoch ekzematöse Hautveränderungen bei einigen Patienten, die keine Bestimmung einer Abnahme klinischer Beschwerden, z.B. Juckreiz, im Testareal zuließen (**P7**).

In jüngster Vergangenheit wurde die klinische Wirksamkeit eines Anti-IgE Antikörpers zur Behandlung unterschiedlicher Formen der chronischen Urtikaria belegt (133, 147-149). Anti-IgE ist aktuell zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas zugelassen. Darüber hinaus wurde eine Wirksamkeit bei weiteren Erkrankungen beschrieben, die einen pathogenetischen Zusammenhang mit IgE Antikörpern aufweisen. Die Aktivierung von Mastzellen bei Patienten mit chronischer Urtikaria wurde über viele Jahre als hauptsächlich IgE-unabhängig angesehen, da anders als bei klassischen allergischen Reaktionen keine Typ-1 Allergene identifiziert werden konnten. Dies ist weiterhin unbestritten, jedoch scheint die Bindung von IgE-Antikörpern eine generelle Funktion für die Aktivierung von Mastzellen zu haben, da der Eingriff in die Bindungskapazität von IgE an Mastzellen durch den Anti-IgE Antikörper Omalizumab zu einer dramatischen Abnahme der Mastzellaktivierung und damit zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden bei chronischer Urtikaria führt. Unter der Hypothese, dass dieser Mechanismus auch bei anderen Mastzell-vermittelten Erkrankungen ohne direkte IgE-abhängige Mastzellaktivierung wirksam ist, haben wir den Einsatz von Omalizumab in der Behandlung von Mastzell-vermittelten Beschwerden bei Mastozytose getestet und in einem klinischen Bericht dokumentiert (**P8**). Inzwischen wurde ebenfalls von anderen Arbeitsgruppen eine Wirksamkeit von Omalizumab bei Mastozytose beobachtet (150, 151). Die Durchführung kontrollierter klinischer Studien an größeren Patientenpopulationen wird den Einsatz von Anti-IgE in der Behandlung Mastzell-vermittelter Erkrankungen besser charakterisieren.



**P7** Hartmann K\*, Siebenhaar F\*, Belloni B, Brockow K, Eben R, Hartmann B, Ruëff F, Schoepke N, Staubach P, Weber A, Maurer M. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009, 162:185-90. \*Beide Autoren sind Erstautoren.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09434.x>

**P8** Siebenhaar F, Kühn W, Zuberbier T, Maurer M. Successful Treatment of Cutaneous Mastocytosis and Menière's Disease with Anti-IgE Therapy. *Allergy Clin Immunol* 2007, 120:213-5.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.011>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.011>



<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.011>

## 6. Diskussion und Ausblick

Schlägt man in einschlägigen Fachbüchern unter dem Stichwort „Mastzelle“ nach, beschränkt sich die Information bis heute meist auf die wohl bekannteste Funktion von Mastzellen, nämlich ihre Bedeutung in der Auslösung allergischer Reaktionen. Dies ist nicht verwunderlich, bedenkt man, dass sich die Erkenntnisse über Mastzellen jahrzehntelang nach ihrer Beschreibung auf die schädlichen von ihr vermittelten Funktionen beschränkte. Dabei gab es schon frühzeitig zahlreiche Hypothesen über potentiell nützliche Funktionen dieser phylogenetisch alten Zelle, derer sich die Evolution wohl andernfalls längst entledigt hätte. Erst die Einführung Mastzell-defizienter Mausmodelle, die ihren Weg in die Forschung vor etwa 30 Jahren gefunden haben, ermöglichte die wissenschaftliche Überprüfung solcher Hypothesen und hat damit zu einer Revolution in der Mastzellforschung geführt. Seither hat sich die bis dato einseitige Ansicht von Mastzellen zu einem sehr viel komplexeren Bild gewandelt. In den letzten Jahren konnten wir und andere Arbeitsgruppen zahlreiche physiologische Funktionen von Mastzellen beschreiben und unter anderem durch die hier beschriebenen Arbeiten dokumentieren. So ist inzwischen unbestritten, dass Mastzellen einen wesentlichen Beitrag zur natürlichen Immunität gegen Bakterien und andere Pathogene leisten (56, 74, 89, 152, 153). Auch Erkenntnisse über ihre Rolle als Vermittler und Modulator adaptiver Immunantworten haben in den letzten Jahren immer mehr zugenommen (47, 75, 154).

In unseren Arbeiten konnten wir einige neue Mechanismen identifizieren und charakterisieren durch die Mastzellen zur Aufrechterhaltung beziehungsweise zur Wiederherstellung einer normalen Funktion des Organismus, zumindest bei der Maus, beitragen. Die wichtigsten Erkenntnisse aus unseren Arbeiten und denen anderer Forschergruppen auf diesem Gebiet in den letzten Jahren sind, dass Mastzellen insbesondere in vulnerablen Geweben, also beispielsweise in Grenzflächen zur Außenwelt, wie der Haut oder dem Gastrointestinaltrakt, als Wächter des Immunsystems fungieren und im Falle des Auftretens alarmierender Signale rasch zur Auslösung initialer natürlicher Immunantworten beitragen (74). Mastzellen werden durch eine Vielzahl endogener und exogener Gefahrensignale aktiviert und zur Ausschüttung ihrer Inhaltsstoffe angeregt. Diese interagieren dann zum einen weitere Komponenten des natürlichen und adaptiven Immunsystems (z.B.

durch Anlockung von neutrophilen Granulozyten, Aktivierung von dendritischen Zellen, Interaktion mit T-Zellen), zum anderen eliminieren sie direkt die Gefahr, z.B. durch die Freisetzung von antibakteriellen Substanzen oder durch Proteasen welche toxische Peptide degradieren und damit unschädlich machen können (47, 75, 89, 154-156). Wir konnten in unseren Arbeiten erstmals demonstrieren, dass Mastzellen einen wesentlichen Beitrag für die natürliche Immunität der Haut gegen Pathogene leisten. In einem Modell der bakteriellen Hautinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* sowie bei der parasitären Infektion mit *Leishmania major* konnten wir zeigen, dass die Kontrolle der Infektion und das Abheilen der Läsionen durch Mastzellen maßgeblich moduliert werden. Es zeigte sich, dass es in der Abwesenheit von Mastzellen zu einer wesentlich verlangsamten Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und anderen Entzündungszellen zum Ort der Infektion kommt und dadurch schädliche Bakterien länger in der Haut verweilen und somit die Abheilung der Infektion verzögert verläuft.

Unsere Ergebnisse ergänzen somit frühere Forschungen, die zeigten, dass Mastzellen im Rahmen bakterieller Infektionen anderer Organe aktiviert werden. In einigen dieser Arbeiten wurde demonstriert, dass Mastzellen durch bakterielle Signale über z.B. CD48 und Toll-like Rezeptoren, vermittelt durch Komplementfaktoren oder über Endothelin-1 (ET-1) Rezeptoren aktiviert werden. Wir konnten zeigen, dass ET-1 im Verlauf einer Hautinfektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (PA) rasch im Gewebe ansteigt. ET-1 ist eines der stärksten bislang bekannten Mastzellaktivatoren und unsere, wie auch andere Arbeitsgruppen, konnten zeigen, dass ET-1 wesentlich zur Morbidität und Mortalität der septischen Peritonitis der Maus beiträgt.

Trotz dieser höchst interessanten neu entdeckten physiologischen Funktionen von Mastzellen, darf nicht vernachlässigt werden, dass Mastzellen neben ihrer Schlüsselrolle bei der Auslösung allergischer Reaktionen ebenso zu zahlreichen pathologischen Prozessen beitragen, welche bis heute bei weitem nicht vollständig verstanden sind. Allergische Erkrankungen gewinnen einen immer größer werdenden sozioökonomischen Stellenwert und stellen eine große Herausforderung für die moderne Medizin dar. Trotz alarmierender epidemiologischer Daten sind die Mechanismen, welche zur Entstehung allergischer Erkrankungen führen, ja selbst die Aktivierungswege von Mastzellen, nicht im Detail bekannt. Mastzellen finden sich in der Haut in enger anatomischer Nähe zu Blutgefäßen und sensorischen

Nervenfasern. Die Interaktion zu Blutgefäßen wird bei jeder Aktivierung von Mastzellen in der Haut verdeutlicht, in dem die Wirkung von Mastzellmediatoren, insbesondere von Histamin, zu einer Erweiterung von Blutgefäßen und zum Austritt von Gewebsflüssigkeit führt, was letztlich als Hautrötung und Quaddelbildung imponiert. Die enge Beziehung zu sensorischen Nervenfasern erklärt in diesem Zusammenhang den meist mit allergischen Hautreaktionen assoziierten Juckreiz. Sensorische Nerven sind ihrerseits ebenfalls in der Lage zahlreiche Faktoren und Neuropeptide, wie beispielsweise Substanz P, zu produzieren und freizusetzen. Umgekehrt scheinen die von sensorischen Nervenfasern freigesetzten Mediatoren erheblichen Einfluss auf die Funktion von Mastzellen zu haben. So konnten wir mit unseren Arbeiten zeigen, dass die Interaktion zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven, sowie mit den von ihnen freigesetzten Neuropeptiden, einen wesentlichen Beitrag zur Auslösung allergischer Gewebsreaktionen leistet (157, 158). Unterbindet man die Freisetzung von Mediatoren aus Nervenfasern, entweder durch Entfernung sensorischer Nervenfasern durch selektive chirurgische Denervation oder werden deren Wirkungen durch pharmakologische Antagonisten blockiert, verlaufen Mastzell-abhängige allergische Entzündungsreaktionen im Gewebe um etwa ein Drittel schwächer ab als in unbehandeltem Gewebe (157). Dadurch wurde erstmals demonstriert, dass Signale aus sensorischen Nervenfasern in der Haut zur Auslösung IgE-abhängiger, Typ-I allergischer Reaktionen beitragen. Bei der Vielzahl der beschriebenen potentiellen Interaktionsmöglichkeiten zwischen Mastzellen und sensorischen Nerven bleibt das detaillierte Verständnis über die verantwortlichen Faktoren jedoch unvollständig.

Kürzlich neu beschriebene, sogenannte 'proteinase-activated receptors', welche auf der Oberfläche von sensorischen Nervenzellen exprimiert und sich durch aus Mastzellen freigesetzte Proteasen aktivieren lassen und somit zur Auslösung neurogener Entzündungsreaktionen beitragen (159), könnten über die Beeinflussung sensorischer Nerven zum Ausmaß Mastzell-abhängiger allergischer Reaktionen beitragen. Daher haben wir die Effekte neurogener Signale auf die Funktion von Mastzellen weiter untersucht. Hierzu induzierten wir eine neurogene Entzündung durch Capsaicin. Capsaicin führt über die Freisetzung von Neuropeptiden aus sensorischen Nerven zu Entzündungsreaktionen in der Haut, die in der Abwesenheit von Mastzellen in der Haut Mastzell-defizienter Tiere vollständig ausblieb, in normalen Mäusen jedoch zu einer ausgeprägten Mastzellaktivierung führt. Weiterhin

identifizierten wir Substanz P und CGRP als zwei Neuropeptide, die wesentlich zur Auslösung Mastzell-vermittelter Entzündungsreaktionen in der Haut beitragen.

Die Vielseitigkeit der Aktivierungswege von Mastzellen ist bis heute nicht in allen Einzelheiten verstanden, was zur Konsequenz hat, dass kaum bis keine pharmakologischen Ansätze existieren, die zu einer gezielten Hemmung der Mastzellaktivierung und damit zur Unterdrückung Mastzell-vermittelter Reaktionen und Beschwerden bei einer Reihe von direkt oder indirekt Mastzell-vermittelter Erkrankungen führen würden. Erste vielversprechende Ansätze liefern die Ergebnisse aktueller Studien, die zeigen, dass die Interaktion mit IgE-Antikörpern auch bei, dem Dogma nach, primär IgE-unabhängigen Aktivierungswegen zu einer Reduktion der Mastzellaktivierung führen. So zeigte das Anti-IgE Molekül Omalizumab erstaunliche Wirkungen in der Behandlung der therapieresistenten chronischen Urtikaria (160, 161) und anderen Mastzell-vermittelten Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis (162, 163) und der Mastozytose (164). Aktuellen Erkenntnissen zufolge ist Omalizumab lediglich in der Lage freies IgE zu binden, nicht jedoch IgE, welches sich in Interaktion mit dem hoch-affinen IgE Rezeptor auf Zellmembranen befindet. Wie sich also der eigentliche Wirkmechanismus gestaltet, der dazu führt, dass Patienten mit ausgeprägter chronischer Urtikaria innerhalb weniger Stunden völlig beschwerdefrei werden, ist derzeit Gegenstand aktueller Forschungen vieler Arbeitsgruppen.

Aufgrund des derzeitigen Fehlens kurativer Behandlungsansätze in der Therapie Mastzell-vermittelter Erkrankungen, kommt dem zielgerichteten und effektiven Einsatz symptomatischer Therapieoptionen größte Bedeutung zu. Antihistaminika gehörten zur Therapie der ersten Wahl fast aller Mastzell-vermittelten Erkrankungen. Jedoch zeigte die klinische Erfahrung, dass deren Einsatz in standardmäßig zugelassenen Dosierungen zur effektiven Unterdrückung generalisierter Beschwerden, wie sie bei Urtikaria und Mastozytose auftreten, nicht ausreicht. Da sich moderne Antihistaminika durch ein sehr günstiges Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit auszeichnen, ist eine Erhöhung der Tagesdosis bis auf das Vierfache der empfohlenen Standarddosis problemlos möglich. In einer kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit Kälteurtikaria konnten wir erstmals nachweise, dass eine Höherdosierung von Desloratadin, ein nicht-sedierendes Antihistaminikum der zweiten Generation, zu einer wesentlich stärkeren Beschwerdereduktion als die Standardisierung führt (165). Diese Strategie wurde in nachfolgenden Studien

bestätigt, so dass die hochdosierte Antihistaminikatherapie inzwischen zum Standard in der Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria geworden ist und Einzug in die internationalen Leitlinien gefunden hat (93, 95).

Einen alternativen Ansatz bieten unsere Arbeiten zur Untersuchung der modulierenden Eigenschaften der Rezeptor-Membran-Strukturen auf Mastzellen. Wir konnten zeigen, dass Miltefosine, ein Raft-Modulator, der die funktionelle Organisation von Membranrezeptoren stört und somit deren Aktivierbarkeit hemmt, allergische Hautreaktionen bei topischer Applikation inhibiert (146). In einer klinischen Pilotstudie konnten wir zeigen, dass Miltefosine bei Patienten mit kutaner Mastozytose die durch mechanische Reizung induzierbare Hautreaktion reduziert (166, 167). Somit konnten wir in dieser ersten Pilotstudie demonstrieren, dass die Verwendung von Raft-Modulatoren prinzipiell zur Behandlung Mastzell-vermittelter Beschwerden, zumindest in der Haut geeignet ist. In Folgestudien wurden die Effekte von Miltefosin in der Behandlung sowohl der chronischen Urtikaria als auch der atopischen Dermatitis untersucht. Es zeigte sich, dass eine entzündungshemmende Wirkung bei Patienten mit atopischer Dermatitis mit nachfolgender und protrahierter Reduktion der Krankheitsaktivität in den behandelnden Arealen (167). Ebenso kam es in der Behandlung der chronischen Urtikaria mit systemischer Anwendung von Miltefosine zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl von Quaddeln, nicht jedoch der Intensität des Juckreizes (167).

Weitere Untersuchungen der nächsten Jahre werden unser Verständnis über die Aktivierungswege von Mastzellen weiter vertiefen und hoffentlich Erkenntnisse preisgeben, die sich als pharmakologische Zielstrukturen zur besseren Kontrolle der Mastzellaktivität eignen.

Durch die hier beschriebenen Forschungsergebnisse ergeben sich nicht nur wichtige Erkenntnisse über physiologische und pathophysiologische Prozesse, sondern auch neuartige Ansätze für innovative Therapien. Mit dem errungenen Wissen über den entscheidenden Beitrag von Mastzellen in der Kontrolle bakterieller Infektionen sowie zu chronischen Entzündungsreaktionen (152, 168-170) erscheint es möglich, durch einen zellulären Ansatz akute und chronische entzündliche Erkrankungen effektiver zu therapieren. Weitere therapeutische Ansätze ergeben sich auf der Basis unserer Ergebnisse zur effektiveren Kontrolle der Wirkung von

Mastzellmediatoren sowie zur Modulation der Mastzellaktivierung, um die Freisetzung Symptom-erzeugender Substanzen zu verhindern.

Der Blickwinkel auf die Mastzelle hat somit in den vergangenen Jahren eine spannende Veränderung genommen und sich von der reinen „Allergiezelle“ zu einer sehr viel differenzierter betrachteten Zelle gewandelt, die wichtige Aufgaben in verschiedensten immunologischen und nicht-immunologischen Prozessen erfüllt. Die nächsten Jahre werden zweifelsohne weitere spannende neue Erkenntnisse über diese faszinierende Zelle zu Tage fördern, welche unsere Möglichkeiten zur Entwicklung innovativer und effektiver Therapien zur Behandlung verschiedener Erkrankungen erweitern werden.

## 7. Zusammenfassung

Mastzellen lassen sich nicht nur bei Mäusen und Menschen, sondern bei allen bisher untersuchten Wirbeltieren in ähnlicher Anordnung und Lokalisation finden. Dies weist darauf hin, dass Mastzellen eine Vielzahl relevanter physiologischer Funktionen im Organismus wahrnehmen. Trotz dieser auffälligen Tatsache werden Mastzellen noch immer nahezu ausschließlich auf Ihre Rolle in der Auslösung von allergischen Reaktionen reduziert. Physiologische Funktionen von Mastzellen wurden bereits kurz nach ihrer ersten Beschreibung postuliert, es konnte jedoch erstmals 1996 definitiv eine protektive Rolle von Mastzellen wissenschaftlich nachgewiesen werden. In diesen Experimenten wurde demonstriert, dass Mäusen ohne Mastzellen nicht in der Lage sind eine adäquate Immunabwehr gegen Bakterien zu erzeugen, was zu einer deutlich höheren Morbidität und Mortalität führt.

Mit unseren hier beschriebenen Arbeiten konnten wir dazu beitragen, weitere bislang unbekannt wichtige Funktionen von Mastzellen zu charakterisieren. So konnten wir zeigen, dass Mastzellen durch die Initiierung akuter Entzündungsreaktionen als wichtige Sensoren und Effektorzellen helfen, den Organismus vor bakteriellen und parasitären Infektionen zu schützen. Andererseits konnten wir zeigen, dass Hautmastzellen bei der Auslösung allergischer Reaktionen eng mit sensorischen Nerven interagieren.

Unsere Arbeiten tragen weiterhin zur Verbesserung der Behandlung Mastzell-vermittelter Erkrankungen bei. So konnten wir in kontrollierten klinischen Studien erstmals demonstrieren, dass nicht-sedierenden Antihistaminika in der Behandlung der Mastozytose wirksam und deren Dosissteigerung wesentlich zur Reduktion Mediator-vermittelter Symptome der chronischen Urtikaria beiträgt und die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zur Standardtherapie erheblich steigert. Des Weiteren zeigen wir erstmals neue pharmakologische Angriffspunkte auf, die nicht nur eine Blockade der Wirkung von Mastzellmediatoren bewirken, sondern Mastzellen bereits an ihrer Aktivierung hemmen.

Zusammengefasst zeigt sich, dass Mastzellen neben ihrer Rolle bei der Auslösung allergischer Erkrankungen zahlreiche wichtige physiologische Funktionen haben. In den kommenden Jahren wird ein besseres Verständnis dieser Funktionen zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten nicht nur für Mastzell-vermittelte Erkrankungen beitragen.



## 8. Literaturverzeichnis

1. Recklinghausen, F. v. 1863. Über Eiter- und Bindegewebskörperchen. *Virchows Arch Path Anat* 28: 157 - 197.
2. Waldeyer, W. 1875. Über Bindegewebszellen. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 11: 176-194.
3. Ehrlich, P. 1877. Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. *Arch. mikr. Anat.* 13: 263-278.
4. Ehrlich, P. 1879. Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen. *Arch. Anat. Physiol.* 3: 166-169.
5. Mota, I., W. T. Beraldo, A. G. Ferri, and L. C. Junqueira. 1954. Intracellular distribution of histamine. *Nature* 174: 698.
6. Mota, I., and I. Vugman. 1956. Effects of anaphylactic shock and compound 48/80 on the mast cells of the guinea pig lung. *Nature* 177: 427-429.
7. Riley, J. F. 1953. Histamine in tissue mast cells. *Science* 118: 332.
8. Riley, J. F., and G. B. West. 1953. The presence of histamine in tissue mast cells. *The Journal of physiology* 120: 528-537.
9. Galli, S. J., M. Tsai, and A. M. Piliponsky. 2008. The development of allergic inflammation. *Nature* 454: 445-454.
10. Metcalfe, D. D. 2008. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 112: 946-956.
11. Vieira dos Santos, R., M. Metz, H. C. Lima, P. Martus, and M. Maurer. 2009. Differential effects of skin nerves on allergic skin inflammation. *Allergy* 64: 496-498.
12. Metz, M., A. Giménez-Arnau, E. Borzowa, C. E. H. Grattan, M. Magerl, and M. Maurer. 2008. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 123: 705-706.
13. Riley, J. 1954. The riddle of the mast cells; a tribute to Paul Ehrlich. *Lancet* 266: 841-843.
14. Galli, S. J. 1990. New insights into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest* 62: 5-33.
15. Theoharides, T. C., and P. Conti. 2004. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol* 25: 235-241.
16. Prodeus, A. P., X. Zhou, M. Maurer, S. J. Galli, and M. C. Carroll. 1997. Impaired mast cell-dependent natural immunity in complement C3-deficient mice. *Nature* 390: 172-175.
17. Galli, S. J., M. Maurer, and C. S. Lantz. 1999. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 11: 53-59.
18. Galli, S. J., and S. Nakae. 2003. Mast cells to the defense. *Nat Immunol* 4: 1160-1162.
19. Henz, B. M., M. Maurer, U. Lippert, M. Worm, and M. Babina. 2001. Mast cells as initiators of immunity and host defense. *Exp Dermatol* 10: 1-10.
20. Metchnikoff, E. 1892. *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Masson, Paris.
21. Ramón y Cajal, S. 1896. *Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales*. s.n., Madrid.
22. Ciaccio, C. 1913. Über die Anwesenheit der lipoiden Substanzen in den Mastzellen. *Zentralbl. f. Pathol.*
23. Pautrier, L. M., and R. Zorn. 1931. Calcémie: Teneur en calcium de la peau dans les chéloïdes et les acnés chéloïdiennes. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.* 38: 953-961.

24. Sylvén, B. 1941. Über das Vorkommen von hoch molekularen Esterschwefelsäuren im Granulationsgewebe und bei Epithelregeneration. *Acta Chir. Scand.* 86: 1.
25. Baeckeland, E. 1950. [Influence of implants of blood and fibrin on the number of mastocytes and the tactism of these cells.]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 144: 1005-1007.
26. Montagna, W., H. B. Chase, and H. P. Melaragno. 1951. Histology and cytochemistry of human skin. I. Metachromasia in the mons pubis. *Journal of the National Cancer Institute* 12: 591-597.
27. Messerschmitt, J. 1955. [Medullary mastocytosis in repeated hemorrhages.]. *Le Sang* 26: 252-260.
28. Higginbotham, R. D., T. F. Dougherty, and W. S. Jee. 1956. Fate of shed mast cell granules. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y* 92: 256-261.
29. Keller, R. 1957. Tissue mast cells in anaphylactic shock and anaphylactoid reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 11: 328-341.
30. Caselli, P., and H. Schumacher. 1958. [Buffer function of mast cells toward basic proteins.]. *Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medizin* 130: 265-274.
31. Leblanc, J. 1959. Effect of cyanide on some chlorpromazine responses. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y* 100: 635-636.
32. Spicer, S. S., and L. Warren. 1960. The histochemistry of sialic acid containing mucoproteins. *J Histochem Cytochem* 8: 135-137.
33. West, G. B. 1962. Function of mast-cells. *J Pharm Pharmacol* 14: 618-619.
34. Selye, H., G. Gabbiani, and B. Tuchweber. 1963. The role of mastocytes in the regional fixation of blood-borne particles. *British journal of experimental pathology* 44: 38-46.
35. Szabo, E., and C. Meszaros. 1964. Die Rolle der Mastocyten in der Histogenese der Psoriasis. *Zeitschrift fur Haut- und Geschlechtskrankheiten* 36: 373-379.
36. Padawer, J. 1974. Editorial: The ins and outs of mast cell function. *The American journal of anatomy* 141: 299-302.
37. Metz, M. 2009. Physiologische Funktionen von Mastzellen. In *Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin.
38. Kitamura, Y., S. Go, and K. Hatanaka. 1978. Decrease of mast cells in *W/W<sup>v</sup>* mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 52: 447-452.
39. Nakano, T., T. Sonoda, C. Hayashi, A. Yamatodani, Y. Kanayama, T. Yamamura, H. Asai, T. Yonezawa, Y. Kitamura, and S. J. Galli. 1985. Fate of bone marrow-derived cultured mast cells after intracutaneous, intraperitoneal, and intravenous transfer into genetically mast cell-deficient *W/W<sup>v</sup>* mice. Evidence that cultured mast cells can give rise to both connective tissue type and mucosal mast cells. *J Exp Med.* 162: 1025-1043.
40. Tsai, M., M. A. Grimbaldston, M. Yu, S. Y. Tam, and S. J. Galli. 2005. Using mast cell knock-in mice to analyze the roles of mast cells in allergic responses in vivo. *Chem Immunol Allergy* 87: 179-197.
41. Tsai, M., S.-Y. Tam, J. Wedemeyer, and S. J. Galli. 2002. Mast cells derived from embryonic stem cells: a model system for studying the effects of genetic

- manipulations on mast cell development, phenotype, and function *in vitro* and *in vivo*. *Int J Hematol*. 75: 345-349.
42. Mekori, T., and R. A. Phillips. 1969. The immune response in mice of genotypes W-Wv and SI-Sld1. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y 132: 115-119.
  43. Galli, S. J., N. Arizono, T. Murakami, A. M. Dvorak, and J. G. Fox. 1987. Development of large numbers of mast cells at sites of idiopathic chronic dermatitis in genetically mast cell-deficient WBB6F1-W/W<sup>v</sup> mice. *Blood* 69: 1661-1666.
  44. Galli, S. J., and Y. Kitamura. 1987. Genetically mast-cell-deficient W/W<sup>v</sup> and SI/Sld mice. Their value for the analysis of the roles of mast cells in biologic responses *in vivo*. *Am J Pathol* 127: 191-198.
  45. Grimaldeston, M. A., C. C. Chen, A. M. Piliponsky, M. Tsai, S.-Y. Tam, and S. J. Galli. 2005. Mast cell-deficient *W-sash c-kit* mutant *Kit<sup>W-sh/W-sh</sup>* mice as a model for investigating mast cell biology *in vivo*. *Am J Pathol*. 167: 835-848.
  46. Wolters, P. J., J. Mallen-St Clair, C. C. Lewis, S. A. Villalta, P. Baluk, D. J. Erle, and G. H. Caughey. 2005. Tissue-selective mast cell reconstitution and differential lung gene expression in mast cell-deficient *Kit<sup>W-sh/Kit<sup>W-sh</sup></sup>* sash mice. *Clin Exp Allergy*. 35: 82-88.
  47. Metz, M., M. A. Grimaldeston, S. Nakae, A. M. Piliponsky, M. Tsai, and S. J. Galli. 2007. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev* 217: 304-328.
  48. Galli, S. J. 1997. The Paul Kallos Memorial Lecture. The mast cell: a versatile effector cell for a challenging world. *Int Arch Allergy Immunol* 113: 14-22.
  49. Mekori, Y. A., and D. D. Metcalfe. 2000. Mast cells in innate immunity. *Immunol Rev* 173: 131-140.
  50. Williams, C. M. M., and S. J. Galli. 2000. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 105: 847-859.
  51. Robbie-Ryan, M., and M. Brown. 2002. The role of mast cells in allergy and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 14: 728-733.
  52. Gommerman, J. L., D. Y. Oh, X. Zhou, T. F. Tedder, M. Maurer, S. J. Galli, and M. C. Carroll. 2000. A role for CD21/CD35 and CD19 in responses to acute septic peritonitis: a potential mechanism for mast cell activation. *J Immunol* 165: 6915-6921.
  53. Malaviya, R., and S. N. Abraham. 2000. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J Leukoc Biol* 67: 841-846.
  54. Maurer, M., B. Echtenacher, L. Hültner, G. Kollias, D. N. Männel, K. E. Langley, and S. J. Galli. 1998. The c-kit ligand, stem cell factor, can enhance innate immunity through effects on mast cells. *J Exp Med* 188: 2343-2348.
  55. Galli, S. J., S. Nakae, and M. Tsai. 2005. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 6: 135-142.
  56. Marshall, J. S. 2004. Mast-cell responses to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 4: 787-799.
  57. Matsuda, H., K. Fukui, Y. Kiso, and Y. Kitamura. 1985. Inability of genetically mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice to acquire resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks. *J Parasitol* 71: 443-448.
  58. Matsuda, H., N. Watanabe, Y. Kiso, S. Hirota, H. Ushio, Y. Kannan, M. Azuma, H. Koyama, and Y. Kitamura. 1990. Necessity of IgE antibodies and mast cells

- for manifestation of resistance against larval *Haemaphysalis longicornis* ticks in mice. *J Immunol.* 144: 259-262.
59. Maurer, M., S. Lopez Kostka, F. Siebenhaar, K. Moelle, M. Metz, J. Knop, and E. von Stebut. 2006. Skin mast cells control T cell-dependent host defense in *Leishmania major* infections. *Faseb J* 20: 2460-2467.
  60. Weller, K., K. Foitzik, R. Paus, W. Syska, and M. Maurer. 2006. Mast cells are required for normal healing of skin wounds in mice. *Faseb J* 20: 2366-2368.
  61. Lee, D. M., D. S. Friend, M. F. Gurish, C. Benoist, D. Mathis, and M. B. Brenner. 2002. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 297: 1689-1692.
  62. Secor, V. H., W. E. Secor, C. A. Gutekunst, and M. A. Brown. 2000. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med.* 191: 813-822.
  63. Männel, D. N., and B. Echtenacher. 2000. TNF in the inflammatory response. *Chem Immunol* 74: 141-161.
  64. Feyerabend, T. B., A. Weiser, A. Tietz, M. Stassen, N. Harris, M. Kopf, P. Radermacher, P. Moller, C. Benoist, D. Mathis, H. J. Fehling, and H. R. Rodewald. 2011. Cre-mediated cell ablation contests mast cell contribution in models of antibody- and T cell-mediated autoimmunity. *Immunity* 35: 832-844.
  65. Lilla, J. N., C. C. Chen, K. Mukai, M. J. BenBarak, C. B. Franco, J. Kalesnikoff, M. Yu, M. Tsai, A. M. Piliponsky, and S. J. Galli. 2011. Reduced mast cell and basophil numbers and function in *Cpa3-Cre; Mcl-1fl/fl* mice. *Blood* 118: 6930-6938.
  66. Reber, L. L., T. Marichal, and S. J. Galli. 2012. New models for analyzing mast cell functions in vivo. *Trends Immunol* 33: 613-625.
  67. Rodewald, H. R., and T. B. Feyerabend. 2012. Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? *Immunity* 37: 13-24.
  68. Scholten, J., K. Hartmann, A. Gerbaulet, T. Krieg, W. Muller, G. Testa, and A. Roers. 2008. Mast cell-specific Cre/loxP-mediated recombination in vivo. *Transgenic research* 17: 307-315.
  69. Chen, C. C., M. A. Grimaldeston, M. Tsai, I. L. Weissman, and S. J. Galli. 2005. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 11408-11413.
  70. Metz, M., K. Brockow, D. D. Metcalfe, and S. J. Galli. 2008. Mast cells, basophils and mastocytosis. In *Clinical Immunology: Principles and Practice*. R. R. Rich, ed. Mosby Elsevier. 345-360.
  71. Galli, S. J., J. Kalesnikoff, M. A. Grimaldeston, A. M. Piliponsky, C. M. Williams, and M. Tsai. 2005. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol.* 23: 749-786.
  72. Metcalfe, D. D., D. Baram, and Y. A. Mekori. 1997. Mast cells. *Physiol Rev.* 77: 1033-1079.
  73. Weber, A., J. Knop, and M. Maurer. 2003. Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping. *The British journal of dermatology* 148: 224-228.
  74. Metz, M., F. Siebenhaar, and M. Maurer. 2008. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology* 213: 251-260.
  75. Grimaldeston, M. A., M. Metz, M. Yu, M. Tsai, and S. J. Galli. 2006. Effector and potential immunoregulatory roles of mast cells in IgE-associated acquired immune responses. *Curr Opin Immunol.*
  76. Lu, L. F., E. F. Lind, D. C. Gondek, K. A. Bennett, M. W. Gleason, K. Pino-Lagos, Z. A. Scott, A. J. Coyle, J. L. Reed, J. Van Snick, T. B. Strom, X. X.

- Zheng, and R. J. Noelle. 2006. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 442: 997-1002.
77. Marone, G., M. Triggiani, A. Genovese, and A. D. Paulis. 2005. Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol.* 88: 97-160.
  78. Sasaki, Y., T. Yoshimoto, H. Maruyama, T. Tegoshi, N. Ohta, N. Arizono, and K. Nakanishi. 2005. IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med* 202: 607-616.
  79. Beaven, M. A., and H. Metzger. 1993. Signal transduction by Fc receptors: the Fc epsilon RI case. *Immunology today* 14: 222-226.
  80. Church, M. K., S. el-Lati, and J. P. Caulfield. 1991. Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 94: 310-318.
  81. Church, M. K., M. A. Lowman, P. H. Rees, and R. C. Benyon. 1989. Mast cells, neuropeptides and inflammation. *Agents Actions* 27: 8-16.
  82. Church, M. K., M. A. Lowman, C. Robinson, S. T. Holgate, and R. C. Benyon. 1989. Interaction of neuropeptides with human mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 88: 70-78.
  83. Church, M. K., Y. Okayama, and S. el-Lati. 1991. Mediator secretion from human skin mast cells provoked by immunological and non-immunological stimulation. *Skin pharmacology : the official journal of the Skin Pharmacology Society* 4 Suppl 1: 15-24.
  84. Holgate, S. T., R. C. Benyon, M. A. Lowman, and M. K. Church. 1989. Activation of human mast cells after immunoglobulin E-dependent and neuropeptide stimulation. *Progress in clinical and biological research* 297: 103-112; discussion 112-103.
  85. Dvorak, A. M. 2005. Ultrastructural studies of human basophils and mast cells. *J Histochem Cytochem* 53: 1043-1070.
  86. Dvorak, A. M. 2005. Piecemeal degranulation of basophils and mast cells is effected by vesicular transport of stored secretory granule contents. *Chem Immunol Allergy* 85: 135-184.
  87. Boyce, J. A. 2003. The role of mast cells in asthma. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 69: 195-205.
  88. Gurish, M. F., and K. F. Austen. 2001. The diverse roles of mast cells. *J Exp Med* 194: F1-5.
  89. Metz, M., and M. Maurer. 2007. Mast cells--key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 28: 234-241.
  90. Voehringer, D. 2013. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nat Rev Immunol* 13: 362-375.
  91. Zuberbier, T., R. Asero, C. Bindslev-Jensen, G. Walter Canonica, M. K. Church, A. Gimenez-Arnau, C. E. Grattan, A. Kapp, H. F. Merk, B. Rogala, S. Saini, M. Sanchez-Borges, P. Schmid-Grendelmeier, H. Schunemann, P. Staubach, G. A. Vena, B. Wedi, and M. Maurer. 2009. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 64: 1417-1426.
  92. Maurer, M., M. Magerl, M. Metz, F. Siebenhaar, K. Weller, and K. Krause. 2013. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 68: 816-819.
  93. Maurer, M., M. Magerl, M. Metz, and T. Zuberbier. 2013. [Diagnosis and therapy of chronic urticaria-what is expected from the revision and update of the international guidelines? : A report of the public consensus conference

- "URTICARIA 2012"]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 64: 638-643.
94. Maurer, M., M. Magerl, M. Metz, and T. Zuberbier. 2013. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.*
  95. Zuberbier, T., R. Asero, C. Bindslev-Jensen, G. Walter Canonica, M. K. Church, A. M. Gimenez-Arnau, C. E. Grattan, A. Kapp, M. Maurer, H. F. Merk, B. Rogala, S. Saini, M. Sanchez-Borges, P. Schmid-Grendelmeier, H. Schunemann, P. Staubach, G. A. Vena, and B. Wedi. 2009. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 64: 1427-1443.
  96. Weller, K., C. Ziege, P. Staubach, K. Brockow, F. Siebenhaar, K. Krause, S. Altrichter, M. K. Church, and M. Maurer. 2011. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One* 6: e23931.
  97. Valent, P., H. P. Horny, L. Escribano, B. J. Longley, C. Y. Li, L. B. Schwartz, G. Marone, R. Nunez, C. Akin, K. Sotlar, W. R. Sperr, K. Wolff, R. D. Brunning, R. M. Parwaresch, K. F. Austen, K. Lennert, D. D. Metcalfe, J. W. Vardiman, and J. M. Bennett. 2001. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 25: 603-625.
  98. Vardiman, J. W., J. Thiele, D. A. Arber, R. D. Brunning, M. J. Borowitz, A. Porwit, N. L. Harris, M. M. Le Beau, E. Hellstrom-Lindberg, A. Tefferi, and C. D. Bloomfield. 2009. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114: 937-951.
  99. Metcalfe, D. D. 2005. Mastocytosis. *Novartis Foundation symposium* 271: 232-242; discussion 242-239.
  100. Horny, H. P., K. Sotlar, and P. Valent. 2007. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology* 74: 121-132.
  101. Hartmann, K., and B. M. Henz. 2002. Cutaneous mastocytosis -- clinical heterogeneity. *Int Arch Allergy Immunol* 127: 143-146.
  102. Hartmann, K., and B. M. Henz. 2002. Classification of cutaneous mastocytosis: a modified consensus proposal. *Leuk Res* 26: 483-484; author reply 485-486.
  103. Hartmann, K., Biedermann, T., Brockow, K., Grabbe, J., Horny, H.-P., Lippert, U., Maurer, M., Raithel, M., Rietschel, E., Ruëff, F., and Sotlar, K. . 2009. für das Kompetenznetzwerk Mastozytose e.V. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). *Allergologie* 32: 199-121.
  104. Tefferi, A. 2009. Molecular drug targets in myeloproliferative neoplasms: mutant ABL1, JAK2, MPL, KIT, PDGFRA, PDGFRB and FGFR1. *Journal of cellular and molecular medicine* 13: 215-237.
  105. Tefferi, A., and A. Pardanani. 2010. Targeted therapy in KITD816V-positive mastocytosis: waiting for proof-of-principle. *Leuk Lymphoma* 51: 360-362.
  106. Gleixner, K. V., M. Mayerhofer, K. J. Aichberger, S. Derdak, K. Sonneck, A. Bohm, A. Gruze, P. Samorapoompichit, P. W. Manley, D. Fabbro, W. F. Pickl, C. Sillaber, and P. Valent. 2006. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. *Blood* 107: 752-759.

107. Gleixner, K. V., M. Mayerhofer, S. Cerny-Reiterer, G. Hormann, U. Rix, K. L. Bennett, E. Hadzijusufovic, R. A. Meyer, W. F. Pickl, J. Gotlib, H. P. Horny, A. Reiter, G. Mitterbauer-Hohendanner, G. Superti-Furga, and P. Valent. 2011. KIT-D816V-independent oncogenic signaling in neoplastic cells in systemic mastocytosis: role of Lyn and Btk activation and disruption by dasatinib and bosutinib. *Blood* 118: 1885-1898.
108. Gleixner, K. V., B. Peter, K. Blatt, V. Suppan, A. Reiter, D. Radia, E. Hadzijusufovic, and P. Valent. 2013. Synergistic growth-inhibitory effects of ponatinib and midostaurin (PKC412) on neoplastic mast cells carrying KIT D816V. *Haematologica*.
109. Biro, T., M. C. Ko, B. Bromm, E. T. Wei, P. Bigliardi, F. Siebenhaar, H. Hashizume, L. Misery, N. V. Bergasa, C. Kamei, J. Schouenborg, D. Roostermann, T. Szabo, M. Maurer, M. Bigliardi-Qi, J. G. Meingassner, M. A. Hossen, M. Schmelz, and M. Steinhoff. 2005. How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 14: 225-240.
110. Malaviya, R., Z. Gao, K. Thankavel, P. A. van der Merwe, and S. N. Abraham. 1999. The mast cell tumor necrosis factor alpha response to FimH-expressing Escherichia coli is mediated by the glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CD48. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 8110-8115.
111. Maurer, M., J. Wedemeyer, M. Metz, A. M. Piliponsky, K. Weller, D. Chatterjea, D. E. Clouthier, M. M. Yanagisawa, M. Tsai, and S. J. Galli. 2004. Mast cells promote homeostasis by limiting endothelin-1-induced toxicity. *Nature* 432: 512-516.
112. Piliponsky, A. M., C. C. Chen, T. Nishimura, M. Metz, E. J. Rios, P. R. Dobner, E. Wada, K. Wada, S. Zacharias, U. M. Mohanasundaram, J. D. Faix, M. Abrink, G. Pejler, R. G. Pearl, M. Tsai, and S. J. Galli. 2008. Neurotensin increases mortality and mast cells reduce neurotensin levels in a mouse model of sepsis. *Nat Med* 14: 392-398.
113. Echtenacher, B., D. N. Männel, and L. Hültner. 1996. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis. *Nature* 381: 75-77.
114. Echtenacher, B., K. Weigl, N. Lehn, and D. N. Männel. 2001. Tumor necrosis factor-dependent adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice. *Infect Immun* 69: 3550-3555.
115. Di Nardo, A., A. Vitiello, and R. L. Gallo. 2003. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide. *J Immunol* 170: 2274-2278.
116. Orinska, Z., M. Maurer, F. Mirghomizadeh, E. Bulanova, M. Metz, N. Nashkevich, F. Schiemann, J. Schulmistrat, V. Budagian, J. Giron-Michel, E. Brandt, R. Paus, and S. Bulfone-Paus. 2007. IL-15 constrains mast cell-dependent antibacterial defenses by suppressing chymase activities. *Nat Med* 13: 927-934.
117. Thakurdas, S. M., E. Melicoff, L. Sansores-Garcia, D. C. Moreira, Y. Petrova, R. L. Stevens, and R. Adachi. 2007. The mast cell-restricted tryptase mMCP-6 has a critical immunoprotective role in bacterial infections. *J Biol Chem* 282: 20809-20815.
118. Malaviya, R., T. Ikeda, E. Ross, and S. N. Abraham. 1996. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF- $\alpha$ . *Nature* 381: 77-80.

119. Supajatura, V., H. Ushio, A. Nakao, S. Akira, K. Okumura, C. Ra, and H. Ogawa. 2002. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest* 109: 1351-1359.
120. Xu, X., D. Zhang, N. Lyubynska, P. J. Wolters, N. P. Killeen, P. Baluk, D. M. McDonald, S. Hawgood, and G. H. Caughey. 2006. Mast cells protect mice from *Mycoplasma pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 219-225.
121. Ebmeyer, J., M. Furukawa, K. Pak, U. Ebmeyer, H. Sudhoff, D. Broide, A. F. Ryan, and S. Wasserman. 2005. Role of mast cells in otitis media. *J Allergy Clin Immunol* 116: 1129-1135.
122. Wei, O. L., A. Hilliard, D. Kalman, and M. Sherman. 2005. Mast cells limit systemic bacterial dissemination but not colitis in response to *Citrobacter rodentium*. *Infect Immun* 73: 1978-1985.
123. Velin, D., D. Bachmann, H. Bouzourene, and P. Michetti. 2005. Mast cells are critical mediators of vaccine-induced *Helicobacter* clearance in the mouse model. *Gastroenterology* 129: 142-155.
124. Lee, C. W., and A. L. Sheffer. 2003. Primary acquired cold urticaria. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 24: 9-12.
125. Wanderer, A. A., and H. M. Hoffman. 2004. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 24: 259-286, vii.
126. Berman, B. A., R. N. Ross, and R. M. Sly. 1983. Acquired cold urticaria. *Cutis; cutaneous medicine for the practitioner* 31: 20, 22, 26 passim.
127. Houser, D. D., C. E. Arbesman, K. Ito, and K. Wicher. 1970. Cold urticaria. Immunologic studies. *The American journal of medicine* 49: 23-33.
128. Neittaanmaki, H. 1985. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 13: 636-644.
129. Wanderer, A. A., K. E. Grandel, S. I. Wasserman, and R. S. Farr. 1986. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 78: 417-423.
130. Doeglas, H. M., W. J. Rijnten, F. P. Schroder, and J. Schirm. 1986. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *The British journal of dermatology* 114: 311-318.
131. Moller, A., M. Henning, T. Zuberbier, and B. M. Czarnetzki-Henz. 1996. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 47: 510-514.
132. Wanderer, A. A. 1990. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 85: 965-981.
133. Metz, M., S. Altrichter, E. Ardelean, B. Kessler, K. Krause, M. Magerl, F. Siebenhaar, K. Weller, T. Zuberbier, and M. Maurer. 2011. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 154: 177-180.
134. Koepfel, M. C., S. Bertrand, R. Abitan, R. Signoret, and J. Sayag. 1996. [Urticaria caused by cold. 104 cases]. *Annales de dermatologie et de venerologie* 123: 627-632.
135. Mathelier-Fusade, P., M. Aissaoui, D. Bakhos, M. H. Chabane, and F. Leynadier. 1998. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 134: 106-107.



136. Sibbald, R. G. 1985. Physical urticaria. *Dermatologic clinics* 3: 57-69.
137. Toth-Kasa, I., T. Abraham, F. Obal, Jr., and S. Husz. 1981. Electronic device producing various temperatures for testing cold and heat urticaria. *Archives of dermatological research* 271: 447-449.
138. Mlynek, A., M. Magerl, F. Siebenhaar, K. Weller, R. Vieira Dos Santos, T. Zuberbier, A. Zalewska-Janowska, and M. Maurer. 2010. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *The British journal of dermatology* 162: 198-200.
139. Macpherson, J. L., A. Kemp, M. Rogers, A. I. Mallet, R. F. Toia, B. Spur, J. W. Earl, C. N. Chesterman, and S. A. Krilis. 1989. Occurrence of platelet-activating factor (PAF) and an endogenous inhibitor of platelet aggregation in diffuse cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Immunol* 77: 391-396.
140. Guinot, P., C. Summerhayes, L. Berdah, J. Duchier, and R. J. Revillaud. 1988. Treatment of adult systemic mastocytosis with a PAF-acether antagonist BN52063. *Lancet* 2: 114.
141. Church, M. K. 2010. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine- and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *The British journal of dermatology* 163: 1330-1332.
142. Izquierdo, I., M. Merlos, and J. Garcia-Rafanell. 2003. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* 39: 451-468.
143. Merlos, M., M. Giral, D. Balsa, R. Ferrando, M. Queralt, A. Puigdemont, J. Garcia-Rafanell, and J. Forn. 1997. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 280: 114-121.
144. Karra, L., and F. Levi-Schaffer. 2011. Down-regulation of mast cell responses through ITIM containing inhibitory receptors. *Adv Exp Med Biol* 716: 143-159.
145. Migalovich-Sheikhet, H., S. Friedman, D. Mankuta, and F. Levi-Schaffer. 2012. Novel identified receptors on mast cells. *Frontiers in immunology* 3: 238.
146. Weller, K., M. Artuc, G. Jennings, T. Friedrichson, S. Guhl, R. V. dos Santos, C. Sunder, T. Zuberbier, and M. Maurer. 2009. Miltefosine inhibits human mast cell activation and mediator release both in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 129: 496-498.
147. Maurer, M., S. Altrichter, T. Bieber, T. Biedermann, M. Brautigam, S. Seyfried, R. Brehler, J. Grabbe, N. Hunzelmann, T. Jakob, A. Jung, J. Kleine-Tebbe, M. Mempel, M. Meurer, K. Reich, F. Rueff, K. Schakel, K. Sengupta, C. Sieder, J. C. Simon, B. Wedi, T. Zuberbier, V. Mahler, and P. Staubach. 2011. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 128: 202-209 e205.
148. Maurer, M., K. Rosen, H. J. Hsieh, S. Saini, C. Grattan, A. Gimenez-Arnau, S. Agarwal, R. Doyle, J. Canvin, A. Kaplan, and T. Casale. 2013. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 368: 924-935.
149. Krause, K., E. Ardelean, B. Kessler, M. Magerl, M. Metz, F. Siebenhaar, K. Weller, M. Worm, T. Zuberbier, and M. Maurer. 2010. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 65: 1494-1495.

150. Carter, M. C., J. A. Robyn, P. B. Bressler, J. C. Walker, G. G. Shapiro, and D. D. Metcalfe. 2007. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 119: 1550-1551.
151. Douglass, J. A., K. Carroll, A. Voskamp, P. Bourke, A. Wei, and R. E. O'Hehir. 2010. Omalizumab is effective in treating systemic mastocytosis in a nonatopic patient. *Allergy* 65: 926-927.
152. Siebenhaar, F., W. Syska, K. Weller, M. Magerl, T. Zuberbier, M. Metz, and M. Maurer. 2007. Control of *Pseudomonas aeruginosa* skin infections in mice is mast cell-dependent. *Am J Pathol* 170: 1910-1916.
153. von Stebut, E., M. Metz, G. Milon, J. Knop, and M. Maurer. 2003. Early macrophage influx to sites of cutaneous granuloma formation is dependent on MIP-1alpha /beta released from neutrophils recruited by mast cell-derived TNFalpha. *Blood* 101: 210-215.
154. Galli, S. J., M. Grimbaldston, and M. Tsai. 2008. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 8: 478-486.
155. Maurer, M., T. Theoharides, R. D. Granstein, S. C. Bischoff, J. Bienenstock, B. Henz, P. Kovanen, A. M. Piliponsky, N. Kambe, H. Vliagoftis, F. Levi-Schaffer, M. Metz, Y. Miyachi, D. Befus, P. Forsythe, Y. Kitamura, and S. Galli. 2003. What is the physiological function of mast cells? *Exp Dermatol* 12: 886-910.
156. Metz, M., and M. Maurer. 2006. Viewpoint 5: Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances - lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? *Exp Dermatol* 15: 924-925.
157. Siebenhaar, F., M. Magerl, E. M. Peters, S. Hendrix, M. Metz, and M. Maurer. 2008. Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 121: 955-961.
158. Siebenhaar, F., A. A. Sharov, E. M. Peters, T. Y. Sharova, W. Syska, A. N. Mardaryev, P. Freyschmidt-Paul, J. P. Sundberg, M. Maurer, and V. A. Botchkarev. 2007. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J Invest Dermatol* 127: 1489-1497.
159. Steinhoff, M., N. Vergnolle, S. H. Young, M. Tognetto, S. Amadesi, H. S. Ennes, M. Trevisani, M. D. Hollenberg, J. L. Wallace, G. H. Caughey, S. E. Mitchell, L. M. Williams, P. Geppetti, E. A. Mayer, and N. W. Bunnett. 2000. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med* 6: 151-158.
160. Kaplan, A., D. Ledford, M. Ashby, J. Canvin, J. L. Zazzali, E. Conner, J. Veith, N. Kamath, P. Staubach, T. Jakob, R. G. Stirling, P. Kuna, W. Berger, M. Maurer, and K. Rosen. 2013. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 132: 101-109.
161. Maurer, M., K. Rosen, and H. J. Hsieh. 2013. Omalizumab for chronic urticaria. *N Engl J Med* 368: 2530.
162. Babu, K. S., R. Polosa, and J. B. Morjaria. 2013. Anti-IgE--emerging opportunities for Omalizumab. *Expert opinion on biological therapy* 13: 765-777.
163. Hotze, M., H. Baurecht, E. Rodriguez, N. Chapman-Rothe, M. Ollert, R. Folster-Holst, J. Adamski, T. Illig, J. Ring, and S. Weidinger. 2013. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*.

164. Siebenhaar, F., W. Kuhn, T. Zuberbier, and M. Maurer. 2007. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Meniere disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol* 120: 213-215.
165. Siebenhaar, F., F. Degener, T. Zuberbier, P. Martus, and M. Maurer. 2009. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 123: 672-679.
166. Hartmann, K., F. Siebenhaar, B. Belloni, K. Brockow, R. Eben, B. Hartmann, F. Rueff, N. Schoepke, P. Staubach, A. Weber, and M. Maurer. 2010. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The British journal of dermatology* 162: 185-190.
167. Maurer, M., M. Magerl, M. Metz, K. Weller, and F. Siebenhaar. 2013. Miltefosine: a novel treatment option for mast cell-mediated diseases. *The Journal of dermatological treatment* 24: 244-249.
168. Kalesnikoff, J., and S. J. Galli. 2008. New developments in mast cell biology. *Nat Immunol* 9: 1215-1223.
169. Grimbaldston, M. A., S. Nakae, J. Kalesnikoff, M. Tsai, and S. J. Galli. 2007. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat Immunol* 8: 1095-1104.
170. Metz, M., M. Magerl, N. F. Kuhl, A. Valeva, S. Bhakdi, and M. Maurer. 2009. Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin-induced skin inflammation. *Exp Dermatol* 18: 160-166.

## 9. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt all denen, die mich während meiner Forschungsarbeiten und meiner klinischen Ausbildung begleitet und unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere **Marcus Maurer**, der mir bereits während des Studiums die Faszination des wissenschaftlichen Arbeitens und das Rätsel um die Mastzellen nahe brachte. Seit dieser Zeit ist er mir bis heute nicht nur ein mich stets unterstützender und fördernder Mentor gewesen, sondern auch Kollege und Freund.

Herrn **Prof. Jürgen Knop** und allen klinisch und wissenschaftlich tätigen Kolleginnen und Kollegen der Mainzer Hautklinik möchte ich herzlich dafür danken, dass ich immer mit großer Freude an meine Zeit als Student und Arzt im Praktikum in Mainz denken werde. Stellvertretend für alle danke ich dabei insbesondere **Petra Staubach, Esther von Stebut-Borschitz, Kerstin Steinbrink** und **Anneke Vonend**.

Herrn **Prof. Torsten Zuberbier** und Herrn **Prof. Wolfram Sterry** möchte ich herzlich für die persönliche Unterstützung und das von Ihnen in mich gesetzte Vertrauen danken.

Großer Dank gebührt allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der **AG Mastzelle**, sowohl im Labor als auch in der Klinik. Es sind inzwischen zu viele geworden um sie alle namentlich zu nennen, daher beschränke ich mich hier auf **Martin Metz, Markus Magerl, Birgit Kessler, Karoline Krause, Karsten Weller, Sabine Altrichter, Wolfgang Syska, Stefanie Dinges, Hesna Gözlükaya, Nikki Rooks, Ariane Senske, Ullrike Dirla, Evelin Hagen, Marina Frömming** und **Sina Heydrich**, die mir teils als Kommilitonen seit dem Studium, teils seit der gemeinsamen Laborarbeit während der Dissertation oder aktuell als Kollegen freundschaftlich verbunden sind.

Meinen Eltern **Brigitte** und **Peter (†) Siebenhaar** danke ich von Herzen für jegliche Form der Unterstützung, die sie mir in den vergangenen 38 Jahren geschenkt haben.

Meiner kleinen Familie **Sina Heydrich** und unserem Sohn **Lui** für ihre Rücksicht auf lange Distanzen und zeitliche Entbehrungen, aber noch mehr für viele unvergessliche Momente.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen
- Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Januar 2014

Dr. med. Frank Siebenhaar