

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Charakterisierung von Patienten mit Verdacht auf idiopathisches  
Mastzellaktivierungssyndrom – Erkenntnisse eines  
Abklärungsprogramms

Characterization of Patients with Suspected Idiopathic Mast Cell  
Activation Syndrome – Insights from a Diagnostic Program

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophie Gu  
aus Dübendorf, Schweiz

Datum der Promotion:  
04.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildungsverzeichnis .....  | 6  |
| Tabellenverzeichnis .....  | 7  |
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 8  |
| 1. Zusammenfassung .....   | 10 |
| 1.1 Zusammenfassung .....  | 10 |
| 1.2 Summary .....  | 12 |
| 2. Mastzellaktivierungssyndrom – einem vieldiskutierten und bis heute<br>unverstandenen Erkrankungsbild auf der Spur ..... | 14 |
| 2.1 Die Mastzelle .....  | 15 |
| 2.1.1 Physiologie der Mastzelle .....  | 16 |
| 2.1.2 Funktion der Mastzelle .....   | 18 |
| 2.1.3 Mastzellrezeptoren .....   | 19 |
| 2.1.4 Mastzellmediatoren .....   | 20 |
| 2.2 Mastzellvermittelte Erkrankungen .....   | 23 |
| 2.2.1 Allergien .....  | 23 |
| 2.2.2 Anaphylaxie .....  | 24 |
| 2.2.3 Urtikaria .....  | 25 |
| 2.2.4 Mastozytose .....  | 26 |
| 2.2.5 Pruritus .....   | 28 |
| 2.2.6 Sonstige .....   | 29 |
| 2.3 Mastzellaktivierung und Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) .....   | 29 |
| 2.3.1 Definition .....   | 29 |
| 2.3.2 Einteilung des Mastzellaktivierungssyndroms (MCAS) .....   | 31 |
| 2.3.3 Diagnostik .....   | 32 |
| 2.3.3.1 Klinik .....   | 33 |
| 2.3.3.2 Labordiagnostik .....  | 34 |
| 2.3.4 Therapie .....   | 36 |
| 2.3.4.1 Vermeidung von Triggerfaktoren .....   | 37 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 2.3.4.2 | Medikamentöse Therapie .....   | 37 |
| 2.3.4.3 | Omalizumab .....   | 38 |
| 2.3.5   | Kontroverse Ansichten und Auffassungen des Krankheitsbildes MCAS.....  | 39 |
| 2.3.5.1 | Alternative Diagnosekriterien („Consensus-2“).....                     | 39 |
| 2.3.5.2 | Darstellung in der Laienpresse.....                                    | 41 |
| 2.3.5.3 | Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung .....                         | 42 |
| 3.      | Herleitung der Aufgabenstellung und Zielstellungen dieser Arbeit ..... | 43 |
| 4.      | Methoden .....   | 45 |
| 4.1     | Ambulantes systematisches Abklärungsprogramm (MCASy).....              | 45 |
| 4.2     | Rekrutierung von Patienten .....                                       | 49 |
| 4.2.1   | Ein- und Ausschlusskriterien.....                                      | 49 |
| 4.3     | Datenerhebung.....   | 50 |
| 4.3.1   | Anamnese.....  | 50 |
| 4.3.2   | Fragebögen .....   | 51 |
| 4.3.2.1 | Symptomkontrolle-Test (SCT) .....                                      | 51 |
| 4.3.2.2 | Lebensqualität (QoL) .....   | 52 |
| 4.3.2.3 | Symptom-Aktivitäts-Score (SAS).....                                    | 52 |
| 4.3.2.4 | Top 5-Symptom-Fragebogen .....   | 53 |
| 4.3.2.5 | Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D).....                    | 53 |
| 4.3.2.6 | Labordiagnostik .....  | 53 |
| 4.3.2.7 | Bewertung des Therapieansprechens.....                                 | 54 |
| 4.4     | Datenspeicherung und statistische Auswertung .....                     | 54 |
| 5.      | Ergebnisse .....   | 56 |
| 5.1     | Demographie .....  | 56 |
| 5.2     | Herkunft des Verdachts auf Mastzellerkrankung .....                    | 56 |
| 5.3     | Umsetzung des MCAS-Abklärungsprogramms .....                           | 57 |
| 5.4     | Klinische Präsentation und berichtete Symptome.....                    | 59 |
| 5.5     | Labordiagnostik .....  | 59 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 5.6   | Tryptasemessungen im Schub .....  | 60 |
| 5.7   | Therapieansprechen.....   | 61 |
| 5.8   | Angegebene Beschwerden im Schub.....  | 66 |
| 5.9   | Neben- und Differenzialdiagnosen.....   | 67 |
| 5.10  | Ergebnisse des HADS-D und angegebene psychiatrische<br>Nebendiagnosen.....  | 68 |
| 6.    | Diskussion .....  | 70 |
| 6.1   | Begründung des gewählten Aufbaus dieses Abklärungsprogramms.....  | 71 |
| 6.2   | Diskussion der Ergebnisse .....   | 72 |
| 6.2.1 | Durchführbarkeit des Abklärungsprogramms und Aussagekraft der<br>ermittelten Daten.....   | 72 |
| 6.2.2 | Patienten mit Verdacht auf MCAS kommen häufig durch Eigenrecherche<br>auf das Thema und zeigen ein sehr heterogenes Bild an unspezifischen<br>Symptomen.....  | 74 |
| 6.2.3 | Patienten mit Verdacht auf MCAS sind größtenteils Frauen mittleren Alters ....  | 75 |
| 6.2.4 | Bei den meisten Patienten, die sich mit Verdacht auf MCAS vorstellen,<br>lässt sich die Diagnose anhand der aktuell gültigen Kriterien nicht<br>bestätigen, wobei die Bestimmungen der Tryptase im Schub den<br>limitierenden Faktor darstellen. .... | 76 |
| 6.2.5 | Patienten mit Verdacht auf MCAS und Tryptaseerhöhungen im Schub<br>geben andere Beschwerden an als diejenigen ohne Tryptaseerhöhungen .....   | 78 |
| 6.2.6 | Bei Patienten mit vorbekanntem Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie<br>und Ehlers-Danlos-Syndrom ergeben sich keine sicheren Hinweise auf ein<br>gehäuftes Auftreten von MCAS als bei anderen Patienten.....   | 79 |
| 6.2.7 | Patienten mit Verdacht auf MCAS und sehr geringer initialer<br>Krankheitskontrolle können ihre Beschwerden auch durch eine<br>Antimediatortherapie schlecht kontrollieren.....  | 80 |
| 6.2.8 | Patienten mit Verdacht auf MCAS und auffälligem HADS-D/-A-Score haben<br>häufiger eine bekannte psychiatrische Nebendiagnose und sprechen<br>schlechter auf eine Antimediatortherapie an .....  | 81 |
| 6.3   | Limitationen und methodische Einschränkungen dieser Arbeit.....   | 85 |
| 6.3.1 | Rekrutierung von Patienten und untersuchte Patientenpopulation .....  | 85 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 6.3.2 | Blutabnahme zur Bestimmung der Tryptase in Schüben.....   | 86  |
| 6.3.3 | Einschränkungen bei der Durchführung des empfohlenen Therapieversuchs ..  | 86  |
| 6.3.4 | Auswertung von Therapieansprechen mittels Fragebögen.....   | 88  |
| 6.3.5 | Beurteilung des Therapieansprechens.....  | 88  |
| 6.4   | Besonderheiten im Rahmen der COVID-19-Pandemie .....  | 89  |
| 6.5   | Stärken dieser Arbeit .....   | 90  |
| 6.6   | Fazit.....  | 91  |
| 6.7   | Ausblick und Anregungen für die zukünftige Forschung.....   | 93  |
| 6.7.1 | Verbesserung von Screening und Fragebögen für Patienten mit V.a. MCAS ...   | 93  |
| 6.7.2 | Durchführung placebokontrollierter Medikamentenstudien.....   | 94  |
| 6.7.3 | Einbezug weiterer diagnostischer Untersuchungen bei der Diagnosestellung ..                                       | 94  |
| 6.7.4 | Erweiterte Tryptasemessungen und Untersuchung von Patienten auf das<br>Vorhandensein einer H <sub>2</sub> T ..... | 95  |
| 6.7.5 | Untersuchung weiterer Therapiemöglichkeiten für mastzellvermittelte<br>Beschwerden .....                          | 96  |
| 7.    | Literaturverzeichnis .....  | 97  |
| 8.    | Anhang.....   | 104 |
| 9.    | Eidesstattliche Versicherung .....  | 113 |
| 10.   | Lebenslauf.....   | 114 |
| 11.   | Danksagung.....   | 115 |
| 12.   | Statistik-Bescheinigung .....   | 116 |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Anzahl der Publikationen auf PubMed zum Stichwort «MCAS»<br>nach Jahren gegliedert .....  | 14 |
| Abbildung 2: Mikroskopische Darstellung von Mastzellen.....  | 16 |
| Abbildung 3: FcεRI-medierte Mastzellaktivierung mit Ausschüttung von<br>Mastzellmediatoren nach Kontakt gebundener IgE mit Allergenen .....  | 17 |
| Abbildung 4: Übersicht über eine Mastzelle mit Effektoren, intrazellulären<br>Signalwegen und ausgeschütteten Mediatoren.....  | 22 |
| Abbildung 5: Quaddeln und ein Angioödem der Lippe als mögliche<br>Manifestationsformen einer Urtikaria.....  | 26 |
| Abbildung 6: Hautmanifestationen bei Patienten mit Mastozytose.....  | 28 |
| Abbildung 7: Ablauf des MCAS-Abklärungsprogramms.....  | 48 |
| Abbildung 8: Geschlechterverteilung und geschlechterspezifische<br>Altersdurchschnitte der MCAS-Verdachtspatienten. ....   | 56 |
| Abbildung 9: Herkunft des Verdachts der MCAS-Verdachtspatienten. ....  | 56 |
| Abbildung 10: Flowchart zur Umsetzung des MCAS-Abklärungsprogramms.....  | 57 |
| Abbildung 11: Punktdiagramm der basalen Serumtryptasewerte.....  | 60 |
| Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit Blutentnahmen im Schub bzw. erfüllten<br>Schwellenwerten für Mindestanstieg der Serumtryptase.....  | 61 |
| Abbildung 13: Darstellung Häufigkeiten von Nicht-, Teil- und Vollansprechern<br>gemäß SCT, QoL und SAS .....   | 62 |
| Abbildung 14: Patienten mit Vollansprechen in SAS, SCT oder QoL .....  | 63 |
| Abbildung 15: Venn-Diagramm zum Vorliegen der drei aktuellen, durch Valent et<br>al. definierten Konsensuskriterien bei den Patienten mit<br>vollständigem Durchlaufen des Abklärungsprogramms ..... | 63 |
| Abbildung 16: Mittelwerte der SAS vor und nach Therapie für die fünf häufigsten<br>Top 5-Symptome bei Therapieansprechern. ....  | 65 |
| Abbildung 17: Mittelwerte der SAS vor und nach Therapie für die fünf häufigsten<br>Top 5-Symptome bei Nichtansprechern auf die empfohlene<br>Therapie .....  | 65 |
| Abbildung 17: Patienten mit psychiatrischer Nebendiagnose.....   | 68 |
| Abbildung 18: Ansprechraten auf die empfohlene Antimediatorthherapie bei<br>Patienten mit pathologischen bzw. unauffälligen Werten in jeweils<br>beiden HADS-D-Scores.....                           | 69 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Mögliche Symptome einer Mastzellaktivierung (MCA) gegliedert nach<br>Organsystemen .....              | 31 |
| Tabelle 2: Einteilung des MCAS.....  | 32 |
| Tabelle 3: Mittelwerte für QoL und SCT jeweils vor Therapie für<br>Therapieansprecher bzw. Nicht-Ansprecher..... | 66 |

## Abkürzungsverzeichnis

|               |  |
|---------------|--|
| AECT          | Angioödemkontrolltest                    |
| CD            | Cluster of Differentiation               |
| CFS           | Chronic Fatigue Syndrome                 |
| CgA           | Chromogranin A                           |
| CM            | kutane Mastozytose                       |
| CRP           | C-reaktives Protein                      |
| CRPS          | Complex Regional Pain Syndrome           |
| CSU           | chronisch spontane Urtikaria             |
| CysLTs        | Cysteinyl-Leukotriene                    |
| DAO           | Diamino-oxidase                          |
| ECL           | Enterochromaffin-like cells              |
| EDS           | Ehlers-Danlos-Syndrom                    |
| GGT           | Gamma-Glutamyl-Transferase               |
| GOT           | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase         |
| GPCR          | G-Protein-gekoppelter Rezeptor           |
| GPT           | Glutamat-Pyruvat-Transaminase            |
| HADS          | Hospital Anxiety and Depression Scale    |
| HAE           | hereditäres Angioödem                    |
| H $\alpha$ T  | hereditäre alpha-Tryptasämie             |
| HNMT          | Histamin-N-Methyltransferase             |
| IFN- $\alpha$ | Interferon- $\alpha$                     |
| IgE           | Immunglobulin E                          |
| IL            | Interleukin                              |
| MAS           | Mastozytose-Aktivitäts-Score             |
| MCA           | Mastzellaktivierung                      |
| MCAS          | Mastzellaktivierungssyndrom              |
| MMAS          | monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom |
| NGF           | Nerve Growth Factor                      |
| NLR           | Nod-Like-Receptor                        |
| N-MH          | N-Methylhistamin                         |
| NSAR          | nicht-steroidale Antirheumatika          |
| PAF           | Platelet Activating Factor               |
| PGD2          | Prostaglandin D2                         |



|           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| PMS       | prämenstruelles Syndrom          |
| POTS      | posturales Tachykardiesyndrom    |
| PROM      | Patient Reported Outcome Measure |
| QoL       | Quality of Life-Index            |
| SAS       | Symptom-Aktivitäts-Score         |
| SCF       | Stammzellfaktor                  |
| SCT       | Symptomkontrolle-Test            |
| SM        | systemische Mastozytose          |
| SP        | Substanz P                       |
| Th-Zellen | T-Helferzellen                   |
| TLR       | Toll Like Receptor               |
| TNF       | Tumornekrosefaktor               |
| UCT       | Urtikariakontrolltest            |
| VIP       | vasoaktives intestinales Peptid  |

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Der Begriff Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) beschreibt ein noch junges Erkrankungsbild, bei dem eine übermäßige Aktivierung von Mastzellen durch verschiedene (teils unklare) Ursachen zu vielfältigen organübergreifenden Symptomen führen soll. Obwohl in der Fachliteratur Uneinigkeit über Definition, Diagnostik und Management dieses Erkrankungsbildes herrscht, sieht eine zunehmende Anzahl an Patienten und Ärzten in MCAS eine mögliche Erklärung für multiple unspezifische Beschwerden. Bisher fehlen klinische Daten sowie Erfahrungen zur Diagnostik und Therapie bei Patienten, die sich mit dem Verdacht auf MCAS vorstellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zugewiesene Patienten mit Verdacht auf MCAS in einem Zentrum für mastzellvermittelte Erkrankungen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin näher zu charakterisieren und das Vorliegen der Diagnose MCAS anhand der aktuell gültigen Konsensuskriterien zu untersuchen.

100 zugewiesene Patienten mit Verdacht auf MCAS wurden von Februar 2019 bis November 2020 in der Sprechstunde für mastzellosoziierte Erkrankungen und deren Differentialdiagnosen systematisch in einem 12-wöchigen ambulanten Abklärungsprogramm untersucht. Es erfolgten eine standardisierte Anamneseerhebung und eine ausführliche Blutdiagnostik. Im Verlauf wurde die Serumtryptase in Assoziation mit Beschwerdeschüben abgenommen und mit den Basalwerten verglichen. Die Auswertung eines medikamentösen Therapieversuchs erfolgte im Gespräch unter Hinzuziehung von Fragebögen zur Krankheitskontrolle.

Frauen mittleren Alters stellten die Mehrheit der Patienten dar. Insgesamt wurden 87 verschiedene Beschwerden im Top-5-Fragebogen angegeben, zu den fünf häufigsten gehörten Abgeschlagenheit (n=77), Muskel- und Gelenkschmerzen (n=65), Bauchschmerzen (n=54), Juckreiz (n=43) und Durchfall (n=36).

Depression/Angst-/Panik-/Zwangsstörungen (n=24) gehörten zu den häufigsten Nebendiagnosen. Bei 2 Patienten konnte eine Tryptaseerhöhung um 2 ng/ml + 20% im Schub nachgewiesen werden. Bei 31 Patienten konnte eine deutliche Verbesserung der Beschwerden durch eine Antimediatorthherapie erreicht werden. Auffällige Werte in der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D; n=26) und eine geringe Krankheitskontrolle zu Therapiebeginn waren mit einem unzureichenden Therapieansprechen assoziiert.

In dieser Arbeit konnten wir aufzeigen, dass die Mehrheit der sich mit Verdacht auf MCAS vorstellenden Patienten Frauen mittleren Alters darstellen, wobei die Diagnose anhand der aktuell gültigen Kriterien in den meisten Fällen nicht belegt werden kann. Häufig berichtete Nebendiagnosen aus dem Spektrum der Depressions- und Angsterkrankungen, auffällige HADS-D-Werte, schlechte Beschwerdekontrolle und damit verbundenes unzureichendes Ansprechen auf eine Antimediatorthherapie lassen auch andere mögliche Ursachen der geäußerten Beschwerden vermuten.

## 1.2 Summary

The term mast cell activation syndrome (MCAS) describes a fairly young disease pattern in which excessive activation of mast cells by various (sometimes unclear) causes is believed to lead to a variety of multi-organ symptoms. Although there is disagreement in the scientific literature about the definition, diagnosis and management of this disease pattern, an increasing number of patients and physicians see MCAS as a possible explanation for multiple unspecific symptoms. To date, there is a lack of clinical data as well as experience in the diagnosis and treatment of patients suspected of having MCAS.

The aim of the present study was to characterize referred patients with suspected MCAS in a center for mast cell-mediated diseases at Charité - Universitätsmedizin Berlin and to investigate the presence of MCAS based on currently valid consensus criteria.

100 assigned patients with suspected MCAS were systematically examined from February 2019 to November 2020 in the consultation hours for mast cell-associated diseases and their differential diagnoses in a 12-week outpatient diagnostic program. A standardized anamnesis and detailed blood diagnostics were performed. Serum tryptase levels were subsequently measured in association with symptomatic periods and compared to baseline values. The evaluation of a drug intervention was conducted in a follow-up interview using questionnaires on disease control. Middle-aged women represented the majority of patients. A total of 87 different complaints were reported in the top 5 questionnaire, the five most frequent ones being fatigue (n=77), muscle and joint pain (N=65), abdominal pain (n=54), itching (n=43) and diarrhea (n=36). Depression/anxiety/panic/compulsive disorders (n=24) were among the most frequent secondary diagnoses. In 2 patients a tryptase increase of 2 ng/mL + 20% during symptomatic periods could be demonstrated.

In 31 patients, a significant improvement in symptoms was achieved by an anti-mediator therapy. Conspicuous values in the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D; n=26) and low disease control at baseline were associated with an inadequate response to therapy.

In this study we could show that the majority of patients suspected of having MCAS are middle-aged women, whereas in most cases the diagnosis cannot be confirmed on the basis of currently valid criteria. Frequently reported secondary diagnoses from the spectrum of depression and anxiety disorders, conspicuous HADS-D values, poor

disease control and associated inadequate response to anti-mediator therapy also suggest for other possible causes of the expressed complaints.

## 2. Mastzellaktivierungssyndrom – einem vieldiskutierten und bis heute unverstandenen Erkrankungsbild auf der Spur

In den vergangenen Jahren gewann der Begriff Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) stark an Popularität. Eine zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit durchgeführte Recherche auf PubMed, einem angesehenem Online-Portal zur medizinischen Literatursuche, zeigt eine mit exponentieller Tendenz zunehmende Anzahl an Publikationen insbesondere in jüngster Vergangenheit. So lassen sich unter dem Stichwort „MCAS“ am 01.11.2020 insgesamt 961 Ergebnisse finden, während es vor genau 10 Jahren noch 475 waren (2). Gleichzeitig setzen sich auch Webseiten (z.B. *www.mastzellaktivierung.info*), Internet-Foren in sozialen Medien wie Facebook und Selbsthilfe- bzw. Patientenorganisationen (z.B. *MCAS Hope e.V.*, *Fatigatio e.V.*, *HIT-MCAS Selbsthilfe*) zunehmend näher mit der Thematik MCAS auseinander, indem Betroffene bzw. Personen mit

RESULTS BY YEAR

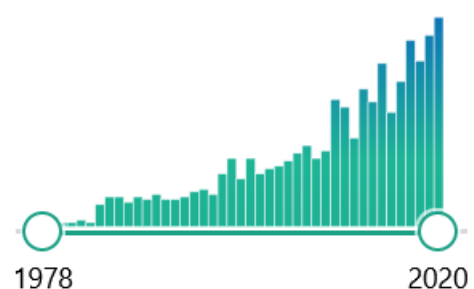


Abbildung 1: Anzahl der Publikationen auf PubMed zum Stichwort «MCAS» nach Jahren gegliedert (Quelle: PubMed (2)).

Verdacht auf MCAS über ihre komplexen und sehr vielfältigen Beschwerden berichten, sich untereinander austauschen und gegenseitig unterstützen. Allein im sozialen Netzwerk Facebook sind etliche einschlägige Gruppen zu finden, von denen die populärsten Mitgliederzahlen im fünfstelligen Bereich aufweisen; so verfügt die „Mast Cell Activation Syndrome Community“ über mehr als 11.000 Mitglieder (Stand 01.11.2020).

Nicht selten wird dabei berichtet, dass die Ausschlussdiagnose bzw. Verdachtsdiagnose MCAS erst nach einer Odyssee an Arztbesuchen und aufwendigen Abklärungen gestellt wurde. Dies geht nicht nur mit einer hohen sozioökonomischen Belastung für das Gesundheitssystem einher, sondern führt bei teilweise fehlender Akzeptanz unter Ärzten auch zu zunehmender Frustration sowohl auf ärztlicher wie auch auf der Seite der Patienten.

Diese Entwicklung ist auch an der Sprechstunde für mastzellosoziierte Erkrankungen und deren Differentialdiagnosen (MAD<sup>3</sup> - Sprechstunde) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin spürbar geworden. So berichten viele ärztliche Kollegen und Sprechstundenhilfen in der Klinik,

dass es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Zunahme an Vorstellungen von Patienten zur Diagnostik und Therapie bzw. zum Ausschluss eines MCAS gekommen ist. Doch um was für ein Erkrankungsbild handelt es sich genau, welches – wie der Name schon verrät – auf einer übermäßigen Aktivierung bzw. Aktivierungsbereitschaft von Mastzellen basieren soll? In der Tat bleibt das berichtete Erkrankungsbild MCAS mit seinen sehr heterogenen Beschwerden weitestgehend unverstanden und der aktuelle Erkenntnisstand basiert hauptsächlich auf Fallberichten, unterschiedlichen Konsensus-basierten Kriterien und Einzelerfahrungen von Betroffenen in diversen Medien. Weiterhin werden von einigen Autoren Assoziationen zu anderen Erkrankungsbildern wie z.B. Chronic Fatigue Syndrom (CFS) (3), Ehlers-Danlos Syndrom (EDS) (4) oder Fibromyalgie (5) berichtet, ohne sich dabei auf evidenzbasierte Forschungsergebnisse bzw. kontrollierte Studien zu berufen.

Angesichts dieser Ausgangssituation wird schnell die medizinische, soziale und ökonomische Bedeutung der Erforschung dieses unzureichend verstandenen Beschwerdebildes deutlich.

Die vorliegende Dissertation soll nicht nur einen entscheidenden Beitrag zum besseren Verständnis bzw. zur Aufklärung des Erkrankungsbildes MCAS leisten, sondern auch wesentlich zur Entlastung von Ressourcen des Gesundheitssystems beitragen.

## 2.1 Die Mastzelle

Mastzellen sind Zellen der körpereigenen Abwehr, welche 1878 erstmals durch Paul Ehrlich angefärbt und beschrieben wurden (6). Je nach Gewebe weisen gesunde Zellen eine Größe von 5-20  $\mu\text{m}$  sowie eine runde bis oval-elongierte Form auf (7). Der zentralständige runde Zellkern wird in der Lichtmikroskopie häufig durch die Granula (rund 1000 pro Zelle) verdeckt (8) (Abbildung 2). Aufgrund ihrer Lokalisation insbesondere in Geweben mit direktem Kontakt zur Außenwelt, wie der Haut, dem Gastrointestinal- sowie Respirationstrakt, kommt ihnen eine besondere Rolle als „Ersthelfer“ in der Abwehr schädlicher Umwelteinflüsse zu. Mithilfe ihres breiten Spektrums an Botenstoffen können sie sowohl verstärkend als auch hemmend auf die Immunantwort wirken. Daneben mehren sich Hinweise auf den Einfluss von Mastzellen in komplexen Pathologien wie zum Beispiel Krebserkrankungen, was sich in einem seit der jüngsten Vergangenheit steigenden Interesse seitens der Forschung widerspiegelt (9).

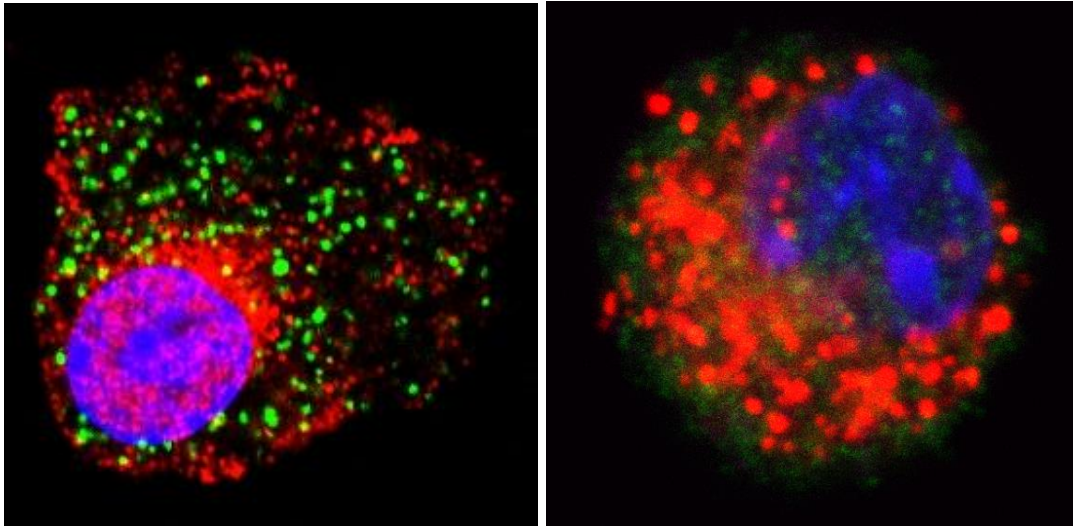


Abbildung 2: Mikroskopische Darstellung von Mastzellen. Dem blau gefärbten Zellkern stehen zahlreiche Granula in Rot- bzw. Grünfärbung gegenüber. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. rer. Nat. Jörg Scheffel, Arbeitsgruppe Prof. Maurer.)

### 2.1.1 Physiologie der Mastzelle

Die verschiedenen Zellen des menschlichen Organismus weisen auf ihrer Oberfläche spezielle Moleküle, die sogenannten *Cluster of Differentiation (CD)*, auf. Diese lassen sich verschiedenen Zelltypen und deren Reifestadien zuordnen, sodass sie zu deren Identifikation eingesetzt werden können. So zeichnen sich die Vorläuferzellen der Mastzellen durch die Marker CD34 und CD117 aus (10). Im Unterschied zu anderen hämatologischen Zellen findet ihre Reifung nicht im Knochenmark statt. Stattdessen zirkulieren sie in der Blutbahn (7), bevor sie in nahezu alle peripheren Gewebe (8), insbesondere jedoch solche mit direktem Kontakt zur Außenwelt (Haut und Schleimhäute), rekrutiert werden und dort unter dem Einfluss lokaler Wachstumsfaktoren (wie Interleukine (IL) oder Nerve Growth Factor (NGF) (10) zu funktionsfähigen Mastzellen heranreifen. Mastzellen bilden eine erste Reaktion gegen Pathogene, Allergene sowie andere potenziell schädliche Umwelteinflüsse, indem sie diese direkt (vermittelt durch Immunglobulin E (IgE)) oder indirekt (z.B. via Komplementsystem) erkennen. Obwohl Mastzellen im eigentlichen Sinne zum angeborenen (innaten) Immunsystem gezählt werden, nehmen sie durch ihren Einfluss sowohl auf angeborene als auch erworbene (adaptive) Abwehrmechanismen eine immunologische Sonderstellung ein (11).

Im Menschen stellen Mastzellen im Vergleich zu anderen Zellen einen Zelltyp mit einem besonders großem Repertoire an Rezeptoren und Mediatoren dar (12). Spezifische Expressionsmuster ermöglichen eine Anpassung der mastzellvermittelten Immunantworten an die Anforderungen der jeweiligen Mikroumgebung. Bei der



Rekrutierung der Zellen in ihre Zielgewebe sowie ihrer Differenzierung spielen insbesondere Stammzellfaktor (SCF, KIT, CD117; ein durch Stromazellen, Fibroblasten und Endothelzellen produziertes Glykoprotein (8)), Entzündungsmediatoren, gewebsspezifische Faktoren und Chemokine eine Rolle (11).

Trotz dieser hohen Plastizität ist allen Mastzellen unabhängig von ihrer Lokalisation die Expression von CD117, dem IgE-Rezeptor FcεRI sowie intrazytoplasmatischer Tryptase gemeinsam (8). SCF stellt über seine Wirkung an KIT/CD117 einen für das Wachstum und Überleben von Mastzellen obligaten Faktor dar, indem nach Rezeptoraktivierung die Synthese dazu notwendiger Proteine initiiert wird (7). Eine Überaktivierung wird durch verschiedene Regulationsmechanismen wie den fortlaufenden Abbau von KIT verhindert (8). Mutationen von *Kit*, dem für KIT codierenden Gen, sind mit neoplastischen Erkrankungen mit unkontrolliertem Zellwachstum wie bei der Mastozytose assoziiert (8).

Daneben unterstützt SCF Mastzellen nach Ausreifung in der Ausübung ihrer pro-inflammatorischen Funktion (6), bei welcher auch FcεRI eine tragende Rolle spielt. Dieser Rezeptor aggregiert bei Kontakt des gebundenen IgE unter anderem mit Allergenen oder anti-IgE-Antikörpern und löst daraufhin eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die in der Degranulation mit Ausschüttung präformierter Botenstoffe sowie der Neusynthese von (Entzündungs-)Mediatoren endet (Abbildung 3). Über die Hochregulation von anti-apoptotischen Genen wird daneben das Überleben der Zelle gefördert (6). Abhängig von der Bindungsstärke zwischen IgE und Allergen sind auch schwächere Zellantworten ohne die Ausschüttung von Mediatoren möglich (11).

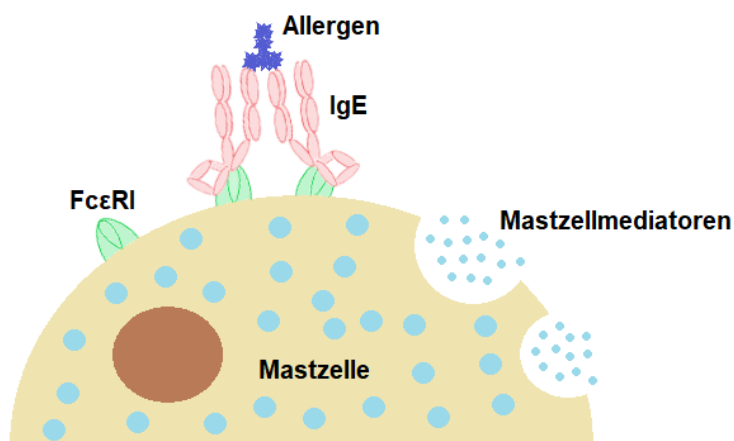


Abbildung 3: FcεRI-medierte Mastzellaktivierung mit Ausschüttung von Mastzellmediatoren nach Kontakt gebundener IgE mit Allergen. (IgE = Immunglobulin E. Modifiziert nach Bucaite et al., 2019, *The Journal of Immunology* (13))

Neben dem klassischen, FcεRI-vermittelten Mechanismus kann die Mastzellaktivierung auch IgE-unabhängig, so zum Beispiel durch physikalische Stimuli, erfolgen (14). Sowohl der zeitliche Ablauf als auch die Quantität und Qualität produzierter respektive ausgeschütteter Substanzen sind spezifisch vom aktivierenden Signal abhängig (11). Aufgrund der großen Variabilität der Granula und ihrer Inhalte kann umgekehrt derselbe Stimulus zu unterschiedlichen Reaktionen je nach Gewebe führen. Bereits ausgeschüttete Mediatoren können wiederum eine Wirkung auf die Ursprungszelle ausüben; dieser *autokrin* genannte Effekt erlaubt eine zusätzliche Feinabstimmung und Kontextspezifität der mastzellvermittelten Reaktion (15).

Die klassische Einteilung von Mastzellen erfolgt anhand der in den intrazytoplasmatischen Granula gespeicherten Proteasen und unterscheidet zwischen MC<sub>T</sub> (Tryptase-positiv, Chymase-negativ) und MC<sub>TC</sub> (Tryptase- und Chymase-positiv). Während MC<sub>T</sub> vor allem in Schleimhäuten der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts zu finden sind, beschränkt sich die Lokalisation von MC<sub>TC</sub> primär auf die Haut sowie die gastrointestinale Submukosa (14).

Die Granula dienen der Speicherung synthetisierter Proteine und lassen sich anhand Größe und Reifegrad unterteilen. Die Freisetzung ihres Inhaltes in den extrazellulären Raum erfolgt durch Exozytose nach Fusion mit der Zellmembran und kann je nach Mechanismus in Ausmaß sowie Geschwindigkeit variieren. Daneben ist die sogenannte *Piecemeal*-Degranulation bekannt, bei welcher Mediatoren graduell und ohne Membranfusion abgegeben werden (7).

Angesichts dieser großen morphologischen und funktionellen Heterogenität sowie zunehmender Erkenntnisse zu gewebsspezifischen Unterschieden auf Ebene der Genexpression wird in jüngster Vergangenheit zunehmend eine Überarbeitung der historischen Klassifikation diskutiert.

### 2.1.2 Funktion der Mastzelle

Zu den physiologischen, für den Erhalt des Organismus förderlichen Funktionen der Mastzelle zählt insbesondere die Abwehr von Pathogenen. Oberflächenrezeptoren, darunter Toll Like Receptor (TLR) und Nod-Like-Receptor (NLR), ermöglichen die Erkennung pathogener Mikroorganismen wie Viren, Parasiten (vor allem Helminthen) sowie Bakterien und deren Toxine (7). Die dadurch ausgelöste Aktivierung führt einerseits zu einer direkten Bekämpfung des Pathogens durch Phagozytose oder die

Produktion antimikrobieller Peptide. Andererseits kommt es zu einer Rekrutierung weiterer Immunzellen wie Neutrophile und dendritische Zellen durch die Ausschüttung potenter Entzündungsmediatoren (8).

Durch die anders als bei der klassischen Degranulation graduelle Abgabe von Mediatoren, wie sie zum Beispiel bei der Piecemeal-Degranulation stattfindet, steht die Mastzelle in ständigem Kontakt mit dem umgebenden Gewebe. Die auf diese Weise ausgeübte homöostatische Funktion wird nicht zuletzt durch die enge Assoziation und anatomische Nähe zu Blut- und Lymphgefäßen, Epithelien und glatten Muskelzellen verdeutlicht (11).

### 2.1.3 Mastzellrezeptoren

An ihrer Zelloberfläche verfügt die Mastzelle über eine Vielzahl an Rezeptoren, welche die Zellfunktion in Zusammenspiel mit oder unabhängig vom bereits erwähnten FcεRI-medierten Mechanismus beeinflussen können.

Mrgprs sind eine Familie von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) mit Subklassen, von denen im Menschen X (darunter der Vertreter MRGPRX2) und D exprimiert werden (16). Mit Ausnahme der Hinterwurzelganglienzellen im peripheren Nervensystem sind Mastzellen, vor allem in der Haut befindliche MC<sub>TC</sub>, der einzige humane Zelltyp mit Expression dieses Rezeptors. Insbesondere bei pseudoallergischen Reaktionen, wie sie zum Beispiel bei Medikamenten wie Muskelrelaxantien und Fluorchinolon-Antibiotika beobachtet werden, spielt MRGPRX2 eine Schlüsselrolle. Anders als bei der klassischen, FcεRI-vermittelten allergischen Reaktion erfolgt die Degranulation schneller und in einem anderen Muster (17).

Daneben hat MRGPRX2 einen Einfluss auf die Pathogenese von neurogenen Entzündungen sowie chronischer Urticaria (Nesselsucht), wo in dermalen Mastzellen erkrankter Haut eine erhöhte MRGPRX2-Expression nachgewiesen wurde. Der Einsatz von MRGPRX2-Antagonisten zur Behandlung schwerer chronischer Urticaria und pseudoallergischer Reaktionen wird entsprechend zunehmend diskutiert (6). Als weitere MRGPRX2-Liganden mit hoher Spezifität wurden Opiode identifiziert. Die nach Bindung ausgelöste Histaminausschüttung ist eine mögliche Erklärung für die häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung Juckreiz bei Opioidtherapie (6).

Lipidmediatoren üben meist eine entzündungsfördernde Wirkung aus. Wichtige Vertreter sind die Prostanoid PGD<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> sowie die Leukotriene, welche durch aktivierte Mastzellen produziert werden und gleichzeitig auf Mastzellen wirken. Je nach

Rezeptor sind dabei sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte möglich; so wird der Einsatz spezifischer PGE<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten zur therapeutischen Reduktion von Atemwegsentzündungen diskutiert.

Leukotriene sind Derivate der Arachidonsäure und werden in LTB<sub>4</sub> und cysLTs, darunter unter anderem LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>, eingeteilt (18).

Der auf Mastzellen konstitutiv exprimierte Histamin 4-Rezeptor (H<sub>4</sub>R) übt eine positive Feedbackfunktion aus, indem er nach Bindung des Mastzellmediators Histamin wiederum eine Zellaktivierung oder eine Erleichterung derselben bewirkt (14).

#### 2.1.4 Mastzellmediatoren

Bei den von Mastzellen ausgeschütteten Produkten werden präsynthetisiert gespeicherte, nach FcεRI-vermittelter Aktivierung schnell ausgeschüttete Mediatoren von *de novo* produzierten, IgE-unabhängig und verzögert ausgeschütteten pro- und antiinflammatorischen Botenstoffen unterschieden (17). Das Spektrum umfasst unter anderem Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren und zeichnet sich durch eine hohe Vielfalt aus (Abbildung 4). Jedoch ist keine der bekannten Substanzen komplett mastzellspezifisch, und die teilweise *in vitro* erfolgte Identifikation lässt nicht immer eine zuverlässige Aussage über ihre tatsächliche Bedeutung *in vivo* zu (19).

Zu den besterforschten Mediatoren gehört Histamin, ein aus der Aminosäure Histidin durch Mastzellen und Basophilen in großen Mengen synthetisiertes und in intrazellulären Granula gespeichertes biogenes Amin (20). Die Ausschüttung erfolgt nach Aktivierung der Zelle, worauf das Histamin seine Wirkung über die Rezeptoren H<sub>1-4</sub> entfaltet (21). Andere Immunzellen sowie Keratinozyten sind ebenfalls zur Herstellung, nicht jedoch Speicherung fähig (20). Daneben stellen sowohl Bakterien mit Besiedlung intestinaler Mukosa als auch fermentierte Nahrungsmittel eine Quelle für Histamin dar (21). Zusammen mit der kurzen Halbwertszeit von 1-2 Minuten (20) erklärt sich so die limitierte Anwendbarkeit der Histaminmessung in Serum oder Plasma als Biomarker für Mastzellaktivität. Ebenso ungeeignet ist die Verwendung von Urinproben, da nur ein geringer Teil des ausgeschütteten Histamins direkt im Urin ausgeschüttet wird und dieser Wert zudem bei unspezifischen Entzündungsvorgängen in der Blase erhöht sein kann (22).

Weitaus häufiger kommt hingegen die Bestimmung von Abbauprodukten im 24-Stunden-Sammelurin zur Anwendung. Die Metabolisierung von Histamin erfolgt zu 70% über die Histamin-N-Methyltransferase HNMT mit N-Methylhistamin (N-MH) als

Produkt (22), dessen Nachweis im Urin unter anderem bei der Diagnose der systemischen Mastozytose bedeutsam ist (20). Zu einem kleineren Prozentsatz spielt das Enzym Diamino-oxidase (DAO) eine Rolle beim Histaminabbau (22).

o-Lipidmediatoren werden hingegen erst nach Aktivierung der Zelle aus der Arachidonsäure synthetisiert. Wichtige Vertreter dieser Gruppe sind die bereits erwähnten Substanzen Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) und Cysteinyl-Leukotriene (CysLTs).

Die schnelle Synthese und Sekretion von PGD<sub>2</sub> erfolgt nach FcεRI-vermittelter Mastzellaktivierung in zwei Schritten mithilfe der Enzyme COX-1/-2 und PGD-Synthase. Über PGD<sub>2</sub>-Rezeptoren an den Endothelien glatter Muskelzellen und Atemwegen sowie an Immunzellen bewirkt es eine erhöhte Gefäßpermeabilität sowie Bronchokonstriktion und trägt zur Entstehung allergischer Entzündungen bei (6). Der Nachweis von Urinmetaboliten dient als mögliches Maß für Mastzellaktivität (wobei dieser aufgrund der geringen Spezifität von Mastzellen als PGD<sub>2</sub>-Quelle nur begrenzt anwendbar ist (21)), während die Bestimmung von PGD<sub>2</sub> und seinen Abbauprodukten im Blut insbesondere bei systemischen allergischen Reaktionen noch genauerer Untersuchungen bedarf (20).

Die Ausschüttung des bioaktiven CysLTs LTC<sub>4</sub> nach Synthese aus dem Arachidonsäure-Derivat LTA<sub>4</sub> wird gefolgt von einem schnellen Abbau in seine Metaboliten LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>. Das Ausmaß der LTE<sub>4</sub>-Erhöhung in Blut und Urin korreliert mit der Symptomschwere bei systemischer Anaphylaxie. Neben Mastzellen sind auch Basophile, Eosinophile, Monozyten, Makrophagen und Blutplättchen mögliche Quellen für Leukotriene (20). Über die Rezeptoren CysLTR1/2 induziert LTC<sub>4</sub> eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität sowie eine Kontraktion glatter Muskelzellen mit im Vergleich zu Histamin 1000-facher Potenz (6, 21).

Zu den durch Mastzellen ausgeschütteten Proteasen gehört die Tryptase. Sie bildet den Hauptbestandteil der Granula und kommt in vier Isoformen vor, wovon die Alpha- und Beta-Form biologische Relevanz besitzen (21). Ihre inaktiven Vorstufen (Protryptasen (20)) werden kontinuierlich von Mastzellen im Ruhezustand sezerniert und sind als basaler Wert mit einer normalen Spannbreite von 1-11 ng/ml im Serum nachweisbar(21); der Median bei Gesunden liegt bei rund 5 ng/ml (23). Eine Erhöhung über den Laborgrenzwert von 8 ng/ml kann auf eine Reihe von genetischen, entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen hinweisen, kommt jedoch auch bei rund 5% der beschwerdefreien Normalbevölkerung vor (24).

Im Gegensatz zu den Protryptasen werden die aktiven tetramerischen Tryptaseformen, welche an Heparin gebunden in den sekretorischen Granula gespeichert werden (20), nur bei Mastzellaktivierung sezerniert. Eine Erhöhung der Gesamttryptase bestehend sowohl aus Vorstufen als auch reifen Formen (20) dient entsprechend als Marker für Mastzelldegranulation und somit -aktivität (21). Im Rahmen von Anaphylaxien (sowohl IgE-vermittelt als auch IgE-unabhängig, z.B. nach pseudoallergischen Reaktionen auf Opiate (25)) gilt eine vorübergehende Erhöhung von mindestens 2 ng/ml + 20% des Basalwertes als hinweisend (21). Aufgrund der Kinetik der ausgeschütteten Tryptase mit Erreichen des Höhepunktes nach 1 Stunde sollte die Messung spätestens 4 Stunden nach vermuteter Mastzellaktivierung erfolgen (23).

Trotz ihres Stellenwertes in der Diagnostik ist die genaue Funktion der Tryptase noch unklar; über den Protease activated receptor 2 übt sie womöglich eine entzündliche sowie auf die Matrix remodellierende Wirkung aus (6).

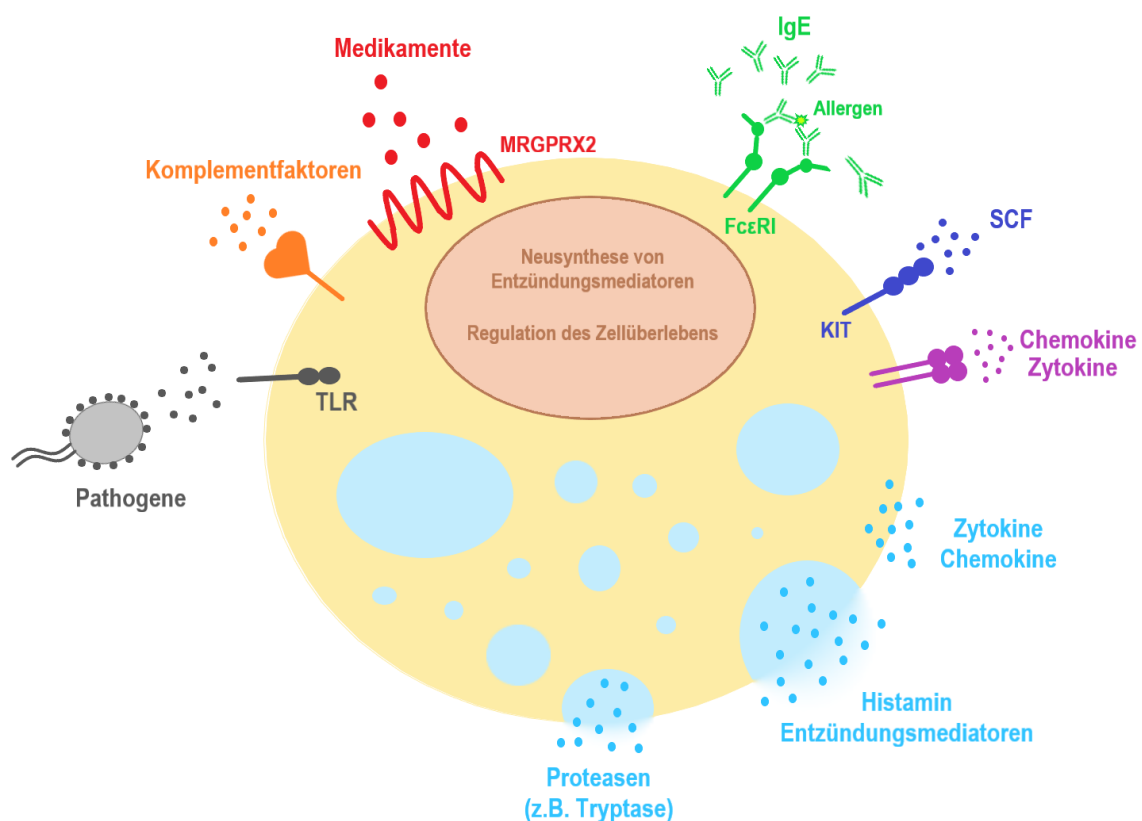


Abbildung 4: Übersicht über eine Mastzelle mit Effektoren, intrazellulären Signalwegen und ausgeschütteten Mediatoren. (TLR = Toll Like Receptor, SCF = Stammzellfaktor. Modifiziert nach Monticelli et al., 2017, F1000Research (26))

## 2.2 Mastzellvermittelte Erkrankungen

Neben ihren physiologischen Funktionen sind Mastzellen auch an der Entstehung diverser Erkrankungen und ihrer Symptome beteiligt. So ist die Aktivierung von Histamin 1- und 2-Rezeptoren mit der Ausbildung von Quaddeln und Exanthenen, Bronchokonstriktion, Blutdruckabfall und gastrointestinaler Hyperaktivität assoziiert, welche charakteristische Symptome einer schweren anaphylaktischen Reaktion darstellen (10, 27).

Unabhängig von IgE ausgelöste (anaphylaktoide) Reaktionen auf Medikamente wie Muskelrelaxantien und Antibiotika können, wie unter 2.1.3 erwähnt, durch den GPC-Rezeptor MRGPRX2 vermittelt sein. Eine Defizienz an Rezeptoren der MRGPR-Familie am Mausmodell führte zu einem Stopp von Schmerzhypersensitivität und Juckreiz im Rahmen von allergischer Kontaktdermatitis (10).

In den folgenden Abschnitten wird eine Auswahl an charakteristischen mastzellvermittelten Erkrankungen bzw. Erkrankungsbildern, bei denen Mastzellen eine entscheidende Rolle spielen, kurz erläutert.

### 2.2.1 Allergien

Die FcεRI-vermittelte Aktivierung von Mastzellen durch Allergene mit darauffolgender Mediatorausschüttung stellt einen entscheidenden Mechanismus bei allergischen Reaktionen dar (6).

Die vorangehende Sensibilisierung auf ein Allergen bei Typ 1-Allergien vom Soforttyp wird durch Antigen-präsentierende Zellen (APC), namentlich dendritische Zellen in Mukosa und Haut, nach Aufnahme eines Allergens eingeleitet. Die dendritischen Zellen induzieren nach Reifung und Migration in Lymphknoten die Differenzierung unreifer T-Zellen in so genannte T-Helfer (Th)-2-Zellen, welche wiederum mittels IL-4-Sekretion die IgE-Produktion durch B-Lymphozyten auslösen. Nach Ausschüttung in die Blutbahn bindet IgE an FcεRI von Mastzellen peripherer Gewebe sowie zirkulierenden Basophilen (10).

Die durch Allergenkontakt vermittelte Mastzellaktivierung nach Dimerisierung IgE-gebundener FcεRI führt innerhalb von 60 Minuten zur Ausschüttung präformierter und neusynthetisierter Mediatoren, welche klassische Allergiesymptome wie Schwellungen im Bereich der Augen, Naselaufen, Juckreiz durch lokale Vasodilatation, Ödembildung und Mukussekretion auslösen. Klassische Erkrankungsbilder wie die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma

bronchiale und die extrinsische Form der atopischen Dermatitis werden dieser sogenannten Typ-1-Allergie zugeordnet. In einer verzögerten Spätphase bewirken Interleukine und Zytokine die Aktivierung lokaler Zellen sowie die Rekrutierung von Leukozyten (6), (10) .

Durch Polarisierung naiver T-Zellen in den Th2-Phänotyp unterstützen Mastzellen eine Allergieneigung des Organismus weiter, indem sie unter anderem die Reifung, Interleukin-Produktion oder antigenpräsentierende Funktion von dendritischen Zellen beeinflussen (7).

### 2.2.2 Anaphylaxie

Bei der Anaphylaxie handelt es sich um eine systemische Hypersensitivitätsreaktion mit Beteiligung von in der Regel mindestens zwei verschiedenen Organen (28). Anhand der klinischen Ausprägung wird sie in die Schweregrade I-IV nach Ring und Messmer eingeteilt. Eine Anaphylaxie Grad I beschränkt sich auf Haut und Schleimhäute und kann spontan regredient sein, während schwere Formen zu Herz-Kreislauf- und Atemstillstand führen und somit lebensbedrohlich sein können. Aufgrund der Möglichkeit eines biphasischen Verlaufs mit Auftritt von Spätreaktionen ist ab Stadium II die stationäre Aufnahme indiziert (27).

Bei der Pathogenese tragen Mastzellen die Hauptverantwortung, indem sie FcεRI-vermittelt mit spezifischen Allergenen nach vorangehender Sensibilisierung reagieren (8). Daneben sind auch IgE-unabhängige Mechanismen wie die Aktivierung durch Komplementfaktoren möglich (6). Als häufigste Auslöser schwerer Anaphylaxien bei Erwachsenen gelten Insektengifte und Medikamente, während bei Kindern meist Nahrungsmittel ursächlich sind (27). Die Ausschüttung von PAF (Platelet Activating Factor) und Substanz P (SP) nach Auslösung neuronaler Reflexe durch Histamin führt zu einer weiteren Mastzellaktivierung mit späterem Einbezug des zentralen Nervensystems, was die systemische Symptomatik trotz lokalem Allergenkontakt erklärt (7).

Obschon es sich bei der Anaphylaxie um eine klinische Diagnose handelt, kann auch die im Rahmen einer seriellen Messung laborchemisch festgestellte Tryptaseerhöhung im Serum den Verdacht bestätigen. Die durch die Konsensuskonferenz des European Competence Network on Mastocytosis definierte Mindestserhöhung im akuten Anfall beträgt dabei 2 ng/ml + 20% des basalen Wertes (20); dieser Basalwert ist, insofern nicht bereits vorbekannt, mindestens 24 Stunden nach dem Ereignis zu bestimmen.



Die Ausschüttung der Tryptase folgt dabei einer bestimmten Kinetik mit einem steilen Anstieg innerhalb 90 Minuten, gefolgt von einem stetigen Abfall mit einer Halbwertszeit von rund zwei Stunden. Die Blutentnahme sollte für die bestmögliche Aussagekraft daher idealerweise 1-2 und spätestens 4 Stunden nach Eintritt der vermuteten Anaphylaxie erfolgen.

Die Sensitivität variiert je nach auslösendem Faktor der Anaphylaxie, weshalb die Labordiagnostik zur Diagnosebestätigung bei unklarer Differenzialdiagnostik, nicht jedoch zum Ausschluss einer Anaphylaxie geeignet ist. Ebenso hängt das Ausmaß der Tryptaseerhöhung von der Ätiologie des Anfalls ab; so fällt sie bei Nahrungsmittelallergenen geringer aus als bei medikamentös induzierten Anaphylaxien (29).

Weitere Biomarker wie Chymase, Carboxypeptidase A3 und CCL-2 könnten in Zukunft möglicherweise zur Anwendung kommen und zu einer verbesserten Sensitivität und Spezifität gegenüber der alleinigen Bestimmung von Tryptase führen (28).

### 2.2.3 Urtikaria

Bei der Urtikaria handelt es sich um ein Krankheitsbild, welches sich durch die Bildung von Quaddeln (Nesseln) und/oder Angioödemem (Abbildung 5) auszeichnet. Anhand der Krankheitsdauer und auslösender Faktoren (sofern vorhanden) erfolgt die Einteilung in akut (bis 6 Wochen) versus chronisch (> 6 Wochen) sowie spontan (keine spezifischen Auslöser bekannt) versus induzierbar (z.B. durch Kälte, Reibung oder Druck) (30).

Aufgrund ihrer Lokalisation in der oberen Dermis und in der Nähe von sensiblen Nerven erfüllen Mastzellen vom MC<sub>TC</sub>-Typ ideale anatomische Voraussetzungen zur Auslösung der bei Urtikaria auftretenden typischen Quaddeln (Nesseln). Die durch Mastzellaktivierung eingeleitete Permeabilitätserhöhung von Blut- und Lymphgefäßen führt zu einem Austritt von Serum ins Gewebe. In tieferen Schichten der Dermis und Subkutis sind ähnliche Prozesse für die Bildung von Angioödemem verantwortlich (30). Sowohl in läsionaler als auch normaler Haut chronischer spontaner (CSU) sowie induzierbarer Urtikariaformen kommen Mastzellen vermehrt vor, zudem ist eine Mastzelldegranulation licht- und elektronenmikroskopisch in Quaddeln nachweisbar. Auch der Anstieg von Mediatoren wie Histamin, PGD<sub>2</sub> oder Tryptase je nach Unterform ist hinweisend für die Beteiligung von Mastzellen an der Krankheitsentstehung (14).

Der am häufigsten zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus ist eine Autoimmunität vom Typ 1 (mit Bildung von IgE-Autoantikörpern insbesondere gegen IL-24) oder Typ 2b (mit Bildung von IgG-Autoantikörpern gegen IgE oder FcεRI), welche die Degranulation von Mastzellen mit Quaddelbildung vermittelt und eine chronische Entzündungsreaktion induziert (31).

Eine Erkrankungstriggerung ohne Einbezug des angeborenen Immunsystems kann zum Beispiel durch die Aktivierung von Rezeptoren an der Mastzelloberfläche durch Neurotransmitter vermittelt werden, was möglicherweise die bei Patienten mit chronischer Urtikaria beobachtete Krankheitsverschlimmerung unter psychologischem Stress erklärt. Auch Infektionen können Erkrankungsschübe auslösen, indem Mikroorganismen an TLR von Mastzellen binden. Die bei manchen Patienten beobachtete Triggerung nach Einnahme diverser Medikamente oder Nahrungsmittel ist in den meisten Fällen auf einen direkten toxischen Effekt spezifischer Moleküle zurückzuführen (32).



Abbildung 5: Quaddeln (links) und ein Angioödem der Lippe (rechts) als mögliche Manifestationsformen einer Urtikaria (Quelle: urticaria network e.V. (33)).

#### 2.2.4 Mastozytose

Bei der Mastozytose kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung von Mastzellen mit darauffolgender Infiltration von Geweben (22). Ursächlich ist in der Regel eine „Gain of function“-Mutation durch Austausch der Aminosäure an Position 816 des *Kit*-Gens, genannt D816V (34), in Mastzellvorläufern. Diese führt zur Produktion von sowohl quantitativ als auch qualitativ abnormen Mastzellen (23).

Unterschieden werden kutane (CM) und systemische (SM) Mastozytose sowie lokale Mastzelltumoren (Mastozytom, Mastzellsarkom). Laut den Autoren Valent et al. ist bei allen Formen das Auftreten von Mastzellaktivierungssymptomen möglich, deren Vorliegen im Falle von Behandlungsbedürftigkeit (35) durch den Zusatz eines kleingestellten SY hinter die Diagnose (zum Beispiel  $SM_{SY}$ ) gekennzeichnet wird (36). Die von der WHO 2001 erstmals publizierte und 2016 zuletzt aktualisierte Klassifikation (37) definiert als Hauptkriterium der systemischen Mastozytose den bioptischen Nachweis einer Infiltration von Knochenmark und/oder anderer extrakutaner Gewebe durch Mastzellen. Nebenkriterien umfassen 1. eine basale Serumtryptase  $\geq 20$  ng/ml, 2. einen positiven *Kit*-D816V-Mutationsstatus, 3. eine abnorme Morphologie in mehr als 25% der Knochenmarksmastzellen sowie 4. das Vorhandensein von CD25 auf Knochenmarksmastzellen. Bei Vorliegen des Hauptkriteriums zusammen mit mindestens einem Nebenkriterium oder drei erfüllten Nebenkriterien gilt die Diagnose als gesichert (22, 37).

Gegebenenfalls kann die Analyse von Biopsien aus anderen Geweben als dem Knochenmark in Erwägung gezogen werden. Insbesondere bei Proben aus dem Gastrointestinaltrakt muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Vermehrung von Mastzellen auch aufgrund anderer Ursachen, z.B. im Rahmen entzündlicher Darmerkrankungen vorliegen kann (22).

Die Erhöhung der basalen Serumtryptase kann in fortgeschrittenen Stadien massive Ausprägungen mit Werten über 1000 ng/mL erreichen (38).

Eine D816V-*Kit*-Mutation ist bei den meisten erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose vorhanden und kann mithilfe sensitiver quantitativer PCR-Methoden in der Regel auch im peripheren Blut nachgewiesen werden (1).

Klinische Zeichen wie typische Hauterscheinungen (Abbildung 6), eine unerklärte Osteoporose, gastrointestinale Symptome und Anaphylaxie können auf eine Erkrankung hinweisen (1). Neben der Serumtryptase kann auch die Bestimmung der Urinmetabolite von Histamin (N-MH, N-Methylimidazole acetic acid (MIAA)), PGD (PGD-M,  $11\beta$ -PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) und LTE<sub>4</sub> (ULTE4) kann im Gegensatz zum unspezifischen Plasmahistamin für die Diagnostik nützlich sein und Konsequenzen für die Therapie bedeuten. So zeigen Patienten mit erhöhtem ULTE4 teilweise klinische Besserung durch Montelukast (20), während die Inhibition der PGD<sub>2</sub>-Synthese durch hochdosiertes Aspirin bei vermehrten PGD-Urinmetaboliten zur Symptomlinderung führen kann (22). Stets zu beachten sind bei diesen alternativen Biomarkern die im

Vergleich zur Serumtryptase niedrigere Spezifität sowie das derzeitige Fehlen allgemein anerkannter und empirisch ermittelter Normalwerte (22, 38).

Im Gegensatz dazu sind bei der kutanen Mastozytose vor allem Kinder betroffen. Diese Form der Mastozytose beschränkt sich auf die Haut, kann sich über eine Fernwirkung lokal ausgeschütteter Mastzellmediatoren jedoch auch ohne Beteiligung innerer Organe durch systemische Symptome äußern. 90% der Erkrankungen beginnen im Kindesalter und sind bis zur Adoleszenz selbstlimitierend, weshalb invasive Diagnostik wie Knochenmarksbiopsien in der Regel nicht empfohlen wird. Eine Therapie ist häufig nur in insgesamt recht selten vorkommenden fortgeschrittenen Formen indiziert und kann, unter anderem nach Berücksichtigung des *Kit*-Mutationsstatus, verschiedene Modalitäten wie die Zytoreduktion mittels Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) und Cladribin oder eine Kinaseinhibition umfassen (23).



Abbildung 6: Hautmanifestationen bei Patienten mit Mastozytose (Quelle: ECNM (39); Wagner et al., 2018, JDDG(40)).

### 2.2.5 Pruritus

Pruritus (Juckreiz) bezeichnet kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern ein in einer Vielzahl von Pathologien auftretendes Symptom. Mastzellen bilden zusammen mit den anatomisch nahestehenden Nerven, dendritischen Zellen, Lymph- und Blutgefäßen eine regulatorische Einheit, die im Rahmen diverser Erkrankungen wie atopische Dermatitis, Psoriasis, Reizdarmsyndrom und allergische Rhinitis häufig vermehrt nachgewiesen werden kann. In diesem engen Verbund kommunizieren Mastzellen mit sensorischen Nervenfasern über die Freisetzung präformierter und neusynthetisierter Mastzellmediatoren respektive Neuropeptide aus den Nerven. Die dabei ausgelöste gegenseitige Aktivierung spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Juckreiz (16).

Obschon in der Regel Histamin-unabhängige Mechanismen maßgebend sind, ist Histamin der bislang bestuntersuchte Juckreizmediator. Mastzellen bilden die Hauptquelle für Histamin mit Ausschüttung durch verschiedene exogene (zum Beispiel Insektenstiche, UV-Strahlung) und endogene Stimuli. Die darauffolgende Aktivierung von Histaminrezeptoren auf prurizeptiven sensorischen Nerven führt zur Vermittlung von Juckreiz und über die Ausschüttung von Neuropeptiden wiederum zur Auslösung einer neurogenen Entzündungsreaktion mit assoziierten Hautreaktionen wie Rötung und Schwellung. Insbesondere H1- und H4-Rezeptoren sind hierbei beteiligt, weshalb ihre jeweiligen Antagonisten Wirksamkeit bei der Suppression von Juckreiz zeigen (16).

Die Aktivierung von MRGPRs ist durch eine Vielzahl an Liganden, so zum Beispiel SP oder Medikamente wie Ciprofloxacin (41), möglich und ist wahrscheinlich in den meisten klinisch relevanten Fällen von Juckreiz involviert. In Mastzellen bewirkt sie eine selektive, IgE-unabhängige Ausschüttung von Granula und steht an der Schnittstelle zwischen Juckreiz, Allergie und neurogener Entzündung (16).

#### 2.2.6 Sonstige

Neben den bereits aufgeführten Erkrankungsbildern spielen Mastzellen in einer Reihe weiterer pathologischer Prozesse eine Rolle. So trägt ihre Aktivierung unter anderem zur Entstehung von Asthma (6, 7), allergischer Kontaktdermatitis (42), atopischer Dermatitis (16) oder Psoriasis (42) bei. Des Weiteren bestehen Hinweise auf ihren Einfluss in einer Vielzahl entzündlicher (42), kardiovaskulärer (6), rheumatischer (10), respiratorischer (7, 15), gastrointestinaler (15) oder neoplastischer (10) Krankheiten. Dies spiegelt das ubiquitäre Vorhandensein dieser Zellart im gesamten menschlichen Körper sowie ihre vielfältige Wirkung wider, zu welcher in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse aus der Forschung zu erhoffen sind.

### 2.3 Mastzellaktivierung und Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)

#### 2.3.1 Definition

Beim Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) handelt es sich um einen Überbegriff für eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern, in denen die Aktivierung von Mastzellen eine pathophysiologische Schlüsselrolle einnimmt (20). Die Prävalenz richtet sich nach der zugrundeliegenden Ursache, welche sowohl sehr häufige (z.B. allergische) als auch sehr seltene (z.B. Neoplasien) Krankheitsbilder umfassen

kann (9). Während die Mastzelldegranulation vor fast 60 sowie die Mastzellaktivierung (MCA) vor fast 40 Jahren erstmals in der Literatur erwähnt wurden, ist MCAS eine noch relativ junge Entität (43). Initial diente „Mast Cell Disease“ zur Beschreibung aller mastzellassozierten Pathologien und umfasste vordergründig die Mastozytose sowie verschiedene allergische Erkrankungen. Mit dem zunehmenden Erkenntnisgewinn zur Bedeutung einer aberranten Mastzellaktivierung in der Krankheitsentstehung setzte sich allmählich der Begriff „Mast Cell Activation Disease“ (MCAD) durch. Die Einführung des Mastzellaktivierungssyndroms steht schließlich sinnbildlich für die vielfältige klinische Präsentation, welche nicht durch die bekannten Mechanismen einer Allergie oder Mastozytose erklärbar ist (44).

Diagnosekriterien für MCAS wurden erstmals 2010 als Konsensus europäischer und US-amerikanischer Experten auf dem Gebiet der Mastozytose von Valent *et al.* vorgeschlagen (36) und beinhalten 1. das Auftreten rezidivierender Schübe mit akuten Symptomen in mindestens zwei Organsystemen, 2. den akuten Anstieg spezifischer Mastzellmediatoren bei Schüben sowie 3. das klinische Ansprechen auf Antimediortherapie und/oder Mastzellstabilisatoren (20). In den Jahren 2012 und 2019 wurde sie nochmals revidiert und spezifiziert; hier wurde vor allem das zweite Kriterium mit einem Mindestanstieg der Serumtryptase um 20% des Basalwertes plus 2ng/ml festgelegt (44). Die American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) sieht das Auftreten von Hypotonien wie bei anaphylaktischen Reaktionen als deutlichsten Hinweis für das Vorliegen eines MCAS (20). Dennoch bleibt die Abgrenzung des Begriffes MCAS nach dieser Klassifikation zu dem außerdem bestehenden Begriff der „idiopathischen Anaphylaxie“ unzureichend definiert (45).

Aufgrund des Fehlens eines einzigen Befundes mit eindeutigem Hinweis auf ein MCAS sehen diese Konsensus-Empfehlungen das Vorliegen aller drei Kriterien zusammen als eine wichtige Voraussetzung zur Diagnosestellung (9).

Eine Mastzellaktivierung (MCA) kann in einer Reihe physiologischer als auch pathologischer Prozesse, insbesondere bei Allergien, auftreten. Assoziierte Symptome sind häufig unspezifisch (Tabelle 1), d.h. ähnliche Symptome können sich auch bei anderen Erkrankungsbildern zeigen. Zudem ist die Ausprägung der Symptomatik abhängig von der Reaktivität des Organsystems auf ausgeschüttete Mastzellmediatoren sowie das Ausmaß und die Art im Zusammenhang mit weiteren Faktoren wie zugrundeliegender Erkrankung, Komorbiditäten, Genetik,

Substanzkonsum und molekularen Strukturen wie Rezeptoren, Signalmolekülen und Allergene gesehen werden sollte (1).

Die Ausprägung der Symptome kann von mild bis lebensbedrohlich reichen und bei Einbezug mindestens zweier Organsysteme die Erfüllung des ersten MCAS-Kriteriums erlauben (1).

Von einer systemischen MCA mit Einbezug mindestens zweier Organsysteme, sei es aufgrund der Ausschüttung von Mediatoren in den spezifischen Geweben oder unspezifisch in der Nähe von Blutgefäßen, wird eine lokalisierte MCA unterschieden. Beispiele hierfür sind Urticaria und allergische Rhinitis (23).

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <i>Kardiovaskulär</i>   | <i>Respiratorisch</i>                       |
| Blutdruckabfall         | Keuchen (inspiratorisch oder expiratorisch) |
| Tachykardie             | Kurzatmigkeit                               |
| Synkope oder Präsynkope | Inspiratorischer Stridor                    |
| <i>Dermatologisch</i>   | <i>Gastrointestinal</i>                     |
| Flushing                | Diarrhoe                                    |
| Quaddeln                | Übelkeit, Erbrechen                         |
| Juckreiz                | Bauchkrämpfe, -schmerzen                    |
| Angioödem               |   |

Tabelle 1: Mögliche Symptome einer Mastzellaktivierung (MCA) gegliedert nach Organsystemen (20).

### 2.3.2 Einteilung des Mastzellaktivierungssyndroms (MCAS)

Nach Valent et al. wird das MCAS in primäre, sekundäre und idiopathische Formen unterschieden (Tabelle 2). Beim primären MCAS liegt eine klonale Vermehrung (20) von Mastzellen mit krankhaft erhöhter Aktivierbarkeit vor, wie dies zum Beispiel bei der systemischen Mastozytose der Fall sein kann (20). Ein primäres MCAS ohne Erfüllung der Mastozytose-Kriterien, jedoch mit ähnlichen genetischen Abweichungen, wird als monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom (MMAS) (23) definiert (20).

Sekundäre Formen zeichnen sich durch phäno- und genotypisch unauffällige Mastzellen aus, welche durch einen bekannten externen Trigger aktiviert werden. Typischerweise handelt es sich dabei um eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf bestimmte Allergene (20) wie zum Beispiel Wespengift oder Nahrungsmittel. Daneben kommen auch nicht-IgE-vermittelte Reaktionen, beispielsweise die pseudoallergische MRGPRX2-Aktivierung durch Medikamente (23), sowie entzündliche, autoimmune oder (para-)neoplastische (35) Erkrankungen als Auslöser infrage (22).



| MCAS-Unterform      | Diagnostik   |
|---------------------|--|
| Primäres MCAS       | <i>Kit</i> D816V-Mutation nachweisbar, Mastzellen meist CD25-positiv<br>a) Mastozytose (kutan oder systemisch) bestätigt<br>b) MMAS; nur zwei Nebenkriterien der systemischen Mastozytose erfüllt              |
| Sekundäres MCAS     | IgE-vermittelte Allergie, Hypersensitivitätsreaktion oder immunologische Erkrankung mit Auslösung von Mastzellaktivierung bekannt; kein Nachweis von neoplastischen Mastzellen oder <i>Kit</i> -D816V-Mutation |
| Idiopathisches MCAS | MCAS-Kriterien erfüllt, keine zugrundeliegende Erkrankung bekannt  |

Tabelle 2: Einteilung des MCAS.

Eine Kombination primärer und sekundärer MCAS-Formen ist möglich; so werden bei Patienten mit systemischer Mastozytose häufig IgE-vermittelte Allergien insbesondere gegen Insektengifte beobachtet. In diesen Fällen besteht die höchste MCAS-Prävalenz und ein hohes Risiko für lebensbedrohliche anaphylaktische Episoden mit Bedarf für speziell angepasste Therapien, was die Notwendigkeit einer genauen ätiologischen Einordnung jedes MCAS verdeutlicht (1).

Sind nach Valent *et al.* bei einem Patienten die Kriterien eines MCAS erfüllt, jedoch kann weder ein primäres noch ein sekundäres MCAS als Ursache gefunden werden, so spricht man von einem idiopathischen MCAS (1).

### 2.3.3 Diagnostik

Im Falle von akuten, lebensbedrohlichen Zuständen aufgrund von Mastzellaktivierung ist stets vorrangig die klinische Stabilisierung anzustreben. Erst danach erfolgt eine gezielte MCAS-Diagnostik mit eventueller Diagnosestellung und Klassifikation. Dies kann zum Beispiel gemäß folgendem Schema stattfinden (1):

1. Einordnung der Symptomatik als „möglicherweise MCA-assoziiert“ anhand des klinischen Bildes, dem Ansprechen auf mastzellspezifische Medikamente sowie nach Ausschluss anderer Ursachen. In den weiteren Schritten erfolgt ein Screening auf die weiteren MCAS-Kriterien.



2. Evaluation von Symptomschwere und -ausmaß, insbesondere dem Vorhandensein von Beschwerden aus mindestens zwei der Organsysteme Herz-Kreislauf, Haut, Atemwege und Gastrointestinaltrakt.
3. Einordnung des Symptomauftretens als schubweise durch eine genaue Erörterung vergangener Episoden in der Anamnese. Bei durchgehend vorhandenen sowie auf ein Organsystem beschränkten Symptomen sind Differenzialdiagnosen wie eine chronische Urtikaria, ein unzureichend kontrolliertes Asthma oder weitere in Erwägung zu ziehen (20).
4. Blutentnahmen mit Tryptasemessungen im Schub.

Sollte sich die Diagnose MCAS nach Durchlaufen dieser Schritte bestätigen, folgt im weiteren Verlauf die ätiologische Abklärung und somit Einordnung in primäre und sekundäre Formen. Je nach bereits vorhandenen Hinweisen auf mögliche Ursachen kann dies beispielsweise Allergietestungen oder Abklärungen hinsichtlich einer klonalen Mastzellerkrankung beinhalten (1).

#### 2.3.3.1 Klinik

Häufige MCAS-assoziierte Symptome sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Als Triggerfaktoren für diese Episoden werden von Patienten unter anderem Stress, körperliche Anstrengung oder Alkohol berichtet (20). Zu beachten ist die geringe Spezifität der Symptome, sodass diese nur in Verbindung mit den anderen beiden Kriterien für die MCAS-Diagnose Aussagekraft besitzen (36); die Wahrscheinlichkeit für ebendiese nimmt nach Valent *et al.* mit der Symptomschwere und insbesondere beim Auftreten von Blutdruckabfall zu (1).

Primäre MCAS-Formen präsentieren sich meist als Flush, Tachykardie, Blutdruckabfall und gastrointestinale Symptomatik, während Angioödeme, Quaddeln oder obere Atemwegssymptome eher untypisch sind (23).

Eher Häufig mit einem MCAS-Verdacht assoziiert, pathophysiologisch jedoch nicht eindeutig oder direkt durch Mastzellaktivität erklärbar, sind beispielsweise Beschwerden wie Gelenkshypermobilität, Schlaf-, Angststörungen und Panik. In solchen Fällen sind mögliche nicht-assoziierte Komorbiditäten in Erwägung zu ziehen.(1)

Fallberichte zu Assoziationen von Mastzellaktivierungssymptomen sowie erhöhten Histamin-Metaboliten im Urin mit dem Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS; insbesondere dem hypermobilen Typ), dem posturalem Tachykardiesyndrom (POTS), der

Fibromyalgie oder dem Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS), wie in Fallberichten beschrieben, bedürfen weiteren Untersuchungen, da bisher kein eindeutiger Beweis für einen pathophysiologischen Zusammenhang vorliegt (23).

#### 2.3.3.2 Labordiagnostik

Voraussetzungen für die Eignung eines Biomarkers zur Evaluation des unter 2.3.1 an zweiter Stelle aufgeführten Diagnosekriteriums sind eine Ausschüttung durch aktivierte Mastzellen sowie eine mögliche Unterscheidung basaler und transient erhöhter Werte mit ausreichender Sensitivität und Spezifität (20).

Als spezifischster und zuverlässigster Marker gilt die Serumtryptase, deren Freisetzung sofort nach Mastzellaktivierung stattfindet. Erhöhte Werte werden idealerweise in einem Zeitfenster von 1-4 Stunden nach Einsetzen einer Beschwerdeepisode abgenommen, bevor sie nach rund 24 Stunden wieder auf ihr Ausgangsniveau zurückfallen (38). Sollte kein Basalwert bekannt sein, so ist dieser frühestens 24 - 48 Stunden nach vollständiger Symptommfreiheit zu bestimmen (1). Die Kombination absoluter und relativer Erhöhung soll eine ausreichende Spezifität auch bei stark erhöhten Basalwerten wie zum Beispiel bei der systemischen Mastozytose gewährleisten, da die Definition eines absoluten Mindestanstiegs alleine zu Fehldiagnosen aufgrund des natürlichen Schwankungsbereichs führen könnte. Umgekehrt soll dadurch auch die diagnostische Sicherheit bei Patienten mit niedriger basaler Serumtryptase gewährleistet werden, da die natürliche Variabilität bereits als relative Erhöhung gedeutet werden könnte (38).

Alternative Biomarker mit vermutetem Zusammenhang mit den klinischen Symptomen einer Mastzellaktivierung sind Histamin, PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub> sowie deren Metaboliten. In einer retrospektiven Studie von Weiler *et al.* aus dem Jahre 2014 (46) an 25 Patienten mit systemischen Mastzellaktivierungssymptomen sowie akuter oder chronischer Erhöhung mindestens eines Mastzellmediators war das PGD<sub>2</sub>-Abbauprodukt 2,3-dinor-11βPGF<sub>2α</sub> im 24-Stunden-Sammelurin der am häufigsten erhöhte Mastzellmediator und korrelierte am stärksten mit den Symptomen Flush und Pruritus. In solchen Fällen ließ sich durch die Inhibition der PGD<sub>2</sub>-Produktion mithilfe von Aspirin teilweise eine Linderung der Beschwerden erzielen (20).

Ebenfalls vielversprechend ist die Messung von ULTE<sub>4</sub>, insofern sich in Studien signifikante Erhöhungen im Rahmen von Anaphylaxien und somit die mögliche Verwendung als Biomarker für eine Mastzellaktivierung ergaben (22).

Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit wird die Bestimmung von Histamin weder im Blut noch im Urin empfohlen. Auch die N-MH-Messung im Urin ist derzeit ohne Relevanz (20). Unklar bleibt zudem der Einfluss von Histamin aus der Nahrung(22). Eine an 11 gesunden Versuchspersonen durchgeführte Untersuchung (47) gab Hinweise auf einen Einfluss von Nahrungshistamin auf die Ausscheidung von MIAA, nicht jedoch von Histamin oder N-MH im Urin. Hingegen korrelierte die N-fMH-Ausscheidung im Gegensatz zu den anderen beiden Parametern mit dem Proteingehalt der Nahrung. Der Histaminwert im Urin zeigte im Allgemeinen eine hohe Schwankungsbreite insbesondere bei Frauen, was womöglich durch eine öfter bei weiblichen Patientinnen vorkommende, häufig asymptomatische bakterielle Kontamination zu erklären ist.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Diagnostik von Histaminintoleranz konnte keine Korrelation zwischen dem Symptomaufreten nach Histaminprovokation und dem Anstieg des Histaminwerts im Plasma nachgewiesen werden (48). Dies verdeutlicht die geringe Aussagekraft der Bestimmung von Histamin im Blut als Marker für symptomatische mastzellvermittelte Episoden.

Eine retrospektive Analyse von 108 Patienten mit MCA-assoziierten Symptomen identifizierte PGD2-Metaboliten im Urin als am häufigsten (58%) erhöhte Mediatoren sowohl basal als auch im Schub, gefolgt von der Serumtryptase (30%), LTE4 und N-MH im Urin. Zu erwähnen ist hierbei, dass nur in sporadischen Fällen Proben im akuten Schub vorlagen (43).

Insgesamt verfügen diese Marker über eine geringere Spezifität als die Serumtryptase; allgemein anerkannte Definitionen für Normalwerte oder signifikante Mindest erhöhungen im Schub fehlen (22, 38). Dennoch kann ein Ereignis-assoziiertes Anstieg von zwei oder mehr Mediatoren um mindestens 50% der Baseline unterstützend für die Diagnosestellung sein (1). Die Durchführung erfolgt analog den Tryptasemessungen im Blut als Vergleich von spontanen Mittelstrahlurinproben im akuten Schub mit zu symptomarmen Zeiten gewonnenen Basalwerten. Aufgrund ihres Einflusses auf den Prostaglandin-Metabolismus soll die Einnahme von Aspirin und anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) möglichst vermieden werden, darüber hinaus existieren keine diätetischen Einschränkungen (22).

Untersuchungen aus der jüngeren Vergangenheit geben Hinweise auf eine mögliche Eignung der DAO zur Diagnostik mastzellvermittelter Erkrankungen. Dieses Enzym zum Histaminabbau zeigt im Serum einen ähnlichen Verlauf nach Mastzellaktivierung

wie die Tryptase. Ihre Spezifität bedarf jedoch genaueren Untersuchungen, da noch Unsicherheiten bezüglich der Quelle bestehen – so ist unklar, ob die DAO im Rahmen einer Mastzellaktivierung durch die Zellen selbst ausgeschüttet wird (38).

Derzeit noch umstritten (20) ist die Verwendung von Heparin oder durch Tryptase gespaltenem Fibrinogen als Marker für Mastzellaktivität. Trotz des bekannten Einflusses dieser Stoffe auf das Gerinnungssystem gibt es keine Hinweise auf eine erhöhte Blutungsneigung bei Mastozytose- oder Anaphylaxie-Patienten (23).

Ebenfalls diskutiert wird der Einbezug von Chromogranin A (CgA) in der MCAS-Diagnostik. Es handelt sich um ein Protein aus der Granin-Familie, welches durch neuroendokrine Gewebe gebildet wird und entsprechend als Biomarker für neuroendokrine Tumoren Verwendung findet. Auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und in geringerem Maße H2-Antihistaminika kann durch die verminderte Säurebildung im Magen mit reaktiver Hypergastrinämie eine CgA-Ausschüttung aus Enterochromaffin-like cells (ECL) induzieren. In einer prospektiven Studie an 20 Erwachsenen sowie 17 pädiatrischen Patienten mit diagnostizierter und symptomatischer systemischer Mastozytose waren CgA-Serumlevel normal, insofern keine Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren vorlag. War Letzteres der Fall, wiesen die Patienten hingegen ausnahmslos erhöhte Werte auf. Weder die Tryptase noch der *Kit*-D816V-Mutationsstatus korrelierten mit den gemessenen CgA-Werten. Auch in IgE-vermittelt aktivierten Mastzellen war im Vergleich zu Kontrollen nur eine geringe CgA-Expression nachweisbar. Die Autoren der Studie ziehen schließlich das Fazit, dass erhöhte CgA-Werte bei Mastozytose durch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren erklärbar sind, Mastzellen keine signifikante Quelle darstellen und die Anwendung von CgA als Biomarker für mastzellosoziierte Erkrankungen daher nicht zu empfehlen ist (49).

#### 2.3.4 Therapie

Je nach klinischer Manifestation und zugrundeliegender Pathologie des MCAS ist eine individuelle Anpassung der Therapie notwendig, welche aus verschiedenen Säulen besteht. Eine davon ist die Akuttherapie im Schub, welche jener bei systemischer Anaphylaxie entspricht und in bis zu 50% der Patienten mit systemischer Mastozytose erforderlich wird. Beim Vorliegen eines Blutdruckabfalls kommt beispielsweise intramuskuläres Adrenalin zur Anwendung (20).

Weitere Therapiesäulen sind die Vermeidung bekannter Auslösefaktoren, die medikamentöse Blockade der Wirkung oder Synthese von Mastzellmediatoren sowie die Stabilisation von Mastzellen. Letztere kann zum Beispiel mithilfe des IgE-Antikörpers Omalizumab oder einer spezifischen Immuntherapie bei Wespengift- oder anderen IgE-vermittelten Allergien erfolgen. Das klinische Ansprechen auf eine Antimediator- oder mastzellstabilisierende Therapie ist zudem Voraussetzung zur Diagnosestellung. Nicht zuletzt ist, sofern eine bekannte und behandelbare Ätiologie vorliegt, die Therapie einer vorliegenden Grunderkrankung (z.B. in Form einer Desensibilisierung bei Allergien) in Erwägung zu ziehen (20).

#### *2.3.4.1 Vermeidung von Triggerfaktoren*

Die Vermeidung von Triggerfaktoren ist insbesondere bei bekannten Allergien als Auslöser der MCAS-Symptomatik wichtiger Bestandteil des Krankheitsmanagements. Beim gleichzeitigen Vorliegen eines primären MCAS mit z.B. einer Wespengiftallergie wird zudem eine permanente Immuntherapie empfohlen; bei Allergien gegen inhalative Allergene ist individuell und nach Abwägung von Nutzen und Risiken zu entscheiden (23).

Zum Nutzen einer histaminarmen Ernährung im Rahmen einer MCAS-Therapie sind derzeit keine kontrollierten klinischen Studien vorhanden (23).

#### *2.3.4.2 Medikamentöse Therapie*

Die Einnahme von Antihistaminika sollte prophylaktisch erfolgen. In der Akuttherapie spielt sie eine untergeordnete Rolle, da die Blockade von Histaminrezeptoren nach Beschwerdebeginn keine klinische Wirkung mehr zeigt (20).

H1-Rezeptorantagonisten führen zu einer Verbesserung bei dermatologischen Symptomen, Tachykardie und Bauchschmerzen. Nichtsedierende Vertreter neuerer Generationen umfassen u.a. Fexofenadin, Loratadin, Cetirizin oder Rupatadin (welches zusätzlich eine PAF-Rezeptorblockade bewirkt) und werden in bis zu 4-facher Standarddosierung empfohlen (20).

H2-Rezeptorantagonisten sind zur Behandlung gastrointestinaler und vaskulärer MCAS-Symptome wirksam; Beispiele sind Ranitidin, Famotidin und Cimetidin.

Derzeit noch in Entwicklung sind H3- und H4-Rezeptorblocker. Insbesondere letztere sind vielversprechend, insofern sie bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einer Reduktion von Juckreiz und Entzündung führen können (20).

Leukotrien-Rezeptorantagonisten wie Montelukast und Zafirlukast lindern hauptsächlich dermatologische Symptome und entfalten ihre Wirkung am besten in Kombination mit H1-Rezeptorantagonisten (20).

Bei Patienten mit erhöhten Werten des PGD<sub>2</sub>-Metaboliten 11 $\beta$ -PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  im Urin(22) kann die Prostaglandin-Synthesehemmung durch Aspirin assoziierte Symptome wie Blutdruckabfälle und Flush lindern. Zu beachten ist die mögliche Auslösung einer Mastzelldegranulation im Rahmen einer NSAR-Überempfindlichkeit als unerwünschte Nebenwirkung, weshalb ein Therapiebeginn nur unter kontrollierten Bedingungen stattfinden sollte (20).

Der Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure wirkt oral eingenommen vor allem gegen gastrointestinale Symptome, während bei Juckreiz auch eine topische Applikation möglich ist. Aufgrund des verzögerten Wirkeintritts ist frühestens einen Monat nach Beginn ein Therapieansprechen zu evaluieren, zudem wird ein Einschleichen bis zur Maximaldosis von vier täglichen Einnahmen (jeweils vor den Mahlzeiten respektive dem Zubettgehen) empfohlen (20).

Aufgrund ihrer Vielzahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird von der langfristigen Einnahme von Glucocorticoiden abgeraten (20). Bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die übliche Medikation ist eine Anwendung in der tiefstmöglichen Dosis mit gleichzeitiger Symptomkontrolle möglich (23).

Obwohl die Konsensuskriterien ein Ansprechen auf Antimediator- oder mastzellstabilisierende Therapie erfordern, kann auch die Wirksamkeit anderer Medikamente wie KIT Tyrosinkinase-Inhibitoren (welche zu einer Reduktion der Mastzellzahl führen) oder Omalizumab Hinweis auf eine mastzellvermittelte Ursache sein und somit, bei Erfüllung der beiden anderen Kriterien, zur Bestätigung der Diagnose MCAS führen (35).

#### 2.3.4.3 *Omalizumab*

Bei Omalizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper gegen IgE, der durch das Abfangen von freiem IgE dessen Bindung an Fc $\epsilon$ R1 verhindert. Durch die verminderte Expression des Rezeptors an der Zelloberfläche erhöht sich zugleich die Aktivierungsschwelle der Mastzellen (50).

In Deutschland ist das Medikament für schwere therapierefraktäre Formen von allergischem Asthma, chronischer Urtikaria und Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen. In Fallstudien zeigten sich Hinweise auf eine Symptomverbesserung bei

systemischer Anaphylaxie, weshalb die Anwendung für MCAS-Patienten ohne Ansprechen auf Antimediatortherapie in Erwägung zu ziehen ist (20). Auch im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie, wie sie zum Beispiel bei gleichzeitigem Vorliegen eines primären MCAS und einer Wespengiftallergie empfohlen wird, kann Omalizumab zur Vermeidung einer immunologischen Überreaktion eingesetzt werden (23).

Bestätigend zeigten in einer klinischen Studie an 55 Patienten mit therapierefraktären mastzellvermittelten Erkrankungen 78.2% der Probanden ein Ansprechen auf eine zweiwöchentliche Gabe von 150 mg Omalizumab. Der Wirkeintritt erfolgte mit einer medianen Verzögerung von zwei Monaten und war in der Regel langanhaltend. Die beste Wirksamkeit zeigte sich im vasomotorischen, anaphylaktischen, teilweise auch im neuropsychiatrischen Spektrum sowie an Symptomen des Harntraktes (50). Mit einer Rate von 30% unerwünschten Arzneimittelwirkungen weist Omalizumab ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Schwere Nebenwirkungen treten selten und meist nach der ersten Verabreichung auf, sodass ein Therapiebeginn unter kontrollierten klinischen Bedingungen zu erfolgen hat. Bei unzureichendem Ansprechen sind eine Anpassung der Medikamentendosis oder des Therapieintervalls möglich (50).

### 2.3.5 Kontroverse Ansichten und Auffassungen des Krankheitsbildes MCAS

#### 2.3.5.1 *Alternative Diagnosekriterien („Consensus-2“)*

Im Jahre 2011 veröffentlichte die Autorengruppe um Gerald Molderings vom Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Bonn und Lawrence Afrin einen eigenen Ansatz zur Diagnosestellung eines MCAS (51). Im Unterschied zu den Diagnosekriterien von Valent *et al.* (1) stehen hier eher klinische Beschwerden im Vordergrund. Im Jahre 2016 wurde von Afrin *et al.* eine Liste mit den häufigsten Symptomen, die auf ein MCAS hindeuten könnten, veröffentlicht (52). Ferner wurde ein Fragebogen entwickelt und auf einer Webseite (53) veröffentlicht, nach dessen Beantwortung in Abhängigkeit der erzielten Punkte die Verdachtsdiagnose MCAS unterstützt oder ausgeschlossen werden könne. In einer kürzlich veröffentlichten Publikation hat die Arbeitsgruppe ihre Diagnosekriterien als „Consensus-2“ bezeichnet und den Kriterien von Valent *et al.* aus dem Jahre 2016 (sogenannter „Consensus-1“) gegenübergestellt und diskutiert (51). Als ein wichtiger Unterschied zu den Kriterien von Valent *et al.* 2016 wird von den Autoren die Symptomatik nicht nur als Hauptkriterium, sondern dabei auch eine wesentlich größere Bandbreite an bisher ungeklärten Symptomen (111 mögliche Symptome (44)) als wichtigster Hinweis auf

eine mastzellvermittelte Ursache akzeptiert (14 Symptome bei Valent et al. (1)). Als gesichert gälte die Diagnose MCAS, wenn das Hauptkriterium zusammen mit einem Nebenkriterium vorliegt sowie mögliche Alternativdiagnosen ausgeschlossen wurden. Die Nebenkriterien wiederum basieren auf Beobachtungen, welche zum Zeitpunkt der ersten Publikation an rund 500 Personen mit dem *Verdacht* auf MCAS gemacht worden waren (44).

Weitere Unterschiede zwischen den beiden Consensus finden sich in den zu bestimmenden Laborparametern. So sehen die Forscher aus verschiedenen Fachdisziplinen, welche nach eigenen Angaben auf einen Erfahrungsschatz von inzwischen über 10.000 (notabene nach eigenen Kriterien diagnostizierten) MCAS-Patienten zurückgreifen, neben Tryptase u.a. auch den CgA als spezifisch für Mastzellen (44). Dem Gegenargument der geringeren Spezifität im Vergleich zur Serumtryptase wird im Zusatz des 2020 veröffentlichten „Consensus-2“ (44) zwar eine gewisse Validität eingeräumt, jedoch seien die Differenzialdiagnosen bei erhöhten CgA-Werten einfach auszuschließen und auch andere Marker grundsätzlich nie 100% spezifisch. Eine andere Gruppe konnte jedoch bereits im Jahre 2017 zeigen, dass CgA nicht als Marker für eine Mastzellerkrankung zu verwenden ist (49). Des Weiteren zählt die Autorengruppe des „Consensus-2“ Heparin als wichtigen Marker für MCAS, der nach venöser Blutstauung mithilfe einer Blutdruckmanschette bestimmt werden sollte (54). Dieses Manöver habe eine Reizung übermäßig aktivierbarer Mastzellen mit Freisetzung von Heparin im gestauten Bereich zur Folge. Interessanterweise werden im darauffolgenden Abschnitt Marker wie IL-6 oder Tumornekrosefaktor (TNF) erwähnt, welche aufgrund ihrer mangelnden Spezifität keine Anwendung in der Diagnostik, sondern nur in der Evaluation eines Therapieerfolges finden sollen.

Als Kritikpunkte am „Consensus-1“ sehen die Autoren des „Consensus-2“ unter anderem das Fehlen von Definitionen für ein Therapieansprechen, wobei der „Consensus-2“ auch keine konkreten Vorschläge zur Evaluation bzw. Monitoring des Ansprechens auf eine Therapie liefert. Ein weiterer Kritikpunkt besteht im fehlenden Ausschluss anderer Komorbiditäten bzw. Differentialdiagnosen, so zum Beispiel CFS, EDS und dem Reizdarmsyndrom, als klinische Hinweise auf ein MCAS bzw. laut Autorenmeinung assoziierter Erkrankung. Inwiefern letztere mit der Krankheitsentstehung zusammenhängen, wird offengelassen. Im Gegenzug weist die AAAAI ausdrücklich darauf hin, dass es bisher keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen CFS bzw. EDS mit MCAS gäbe.



Insgesamt sei das Krankheitsbild MCAS derart komplex und heterogen, dass eine genaue Festlegung eines diagnostischen Algorithmus zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich sei. Molderings *et al.* schlagen daher die Akzeptanz sowohl des „Consensus-1“ nach Valent *et al.* als auch ihres „Consensus-2“ vor, bis genauere Erkenntnisse durch die Forschung vorhanden seien. Die dadurch resultierenden Nachteile wie die schlechtere Vergleichbarkeit von Patientenpopulationen in wissenschaftlichen Studien würden weniger schwer wiegen als jene bei Ablehnung des „Consensus-2“ (eine Unterdiagnostik durch gemäß Autoren zu restriktive Kriterien). Andererseits birgt die große Anzahl der unspezifischen Beschwerden, die vermeintlich im Zusammenhang mit einem MCAS stehen sollen, die Gefahr der inflationären Diagnosestellung.

#### 2.3.5.2 Darstellung in der Laienpresse

Eine Ausweitung der MCAS-Definition mit Anwendung nichtvalidierter klinischer und laborchemischer Parameter zur Diagnosestellung findet häufig in Laienmedien, allen voran diversen Internetseiten, nicht zuletzt jedoch auch in der Fachliteratur statt. Zunehmend organisieren sich Patienten mit (Verdacht auf) MCAS engagiert und mit großer Reichweite zu Interessensgemeinschaften wie dem MCAS Hope e.V., welcher sich für die Anerkennung von MCAS „als eigenständige Erkrankung“ einsetzt. Darüber hinaus vernetzen sie Betroffene sowie deren Angehörige und leisten Öffentlichkeitsarbeit, die das Krankheitsbild einer breiteren Allgemeinheit bekannt machen soll.

Diese beschriebene Ausweitung der Diagnosekriterien erhöht die Gefahr einer MCAS-Fehldiagnose mit Übersehen der eigentlich zugrunde liegenden, unter Umständen gut behandelbaren Erkrankung. Andererseits kann eine solche fälschlich gestellte Diagnose auch zur Anwendung unnötiger oder potenziell schädlicher Therapien für MCAS und vermeintliche Komorbiditäten führen (20).

Kurz nach Publikation des Review Papers „*Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential Diagnosis and Separating Facts from Fiction*“ von Valent *et al.* startete eine nach eigenen Angaben von MCAS Betroffene eine Online-Petition, in welcher die Autoren sowie das publizierende Journal of Allergy and Clinical Immunology zur Entfernung des Artikels aufgefordert werden (55).

Kritisiert wird unter anderem das Kriterium des Tryptase-Anstiegs, welches zu hart sei und vielen Patienten somit die Diagnosestellung verwehren würde. Auch die Klinik äußere sich, anders als im Paper geschildert, nicht typischerweise als Anaphylaxie, da

die Mediatorausschüttung bei anaphylaktischer Degranulation von jener bei Piecemeal-Degranulation zu unterscheiden sei.

Abschließend berichtet die Verfasserin der Petition, welche sich als „Patientensprecherin“ sieht, von persönlichen Erfahrungen der Frustration und Gefühlen der Ablehnung, welche ihr im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte von ärztlicher Seite vermittelt wurden.

Die Petition erreichte bislang knapp 3.000 der anvisierten 5.000 digitalen Unterschriften (Stand: Dezember 2020) und zeigt insbesondere auf, wie emotional das Thema MCAS nicht nur in Fachkreisen, sondern auch unter Patienten beobachtet und diskutiert wird. Anscheinend finden einige Patienten in der Diagnose MCAS die letzte Möglichkeit einer Erklärung ihrer multiplen unspezifischen Symptome und erhoffen sich mehr Akzeptanz in wissenschaftlichen Fachkreisen.

#### 2.3.5.3 Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung

In den letzten Jahren findet trotz vorhandener Konsensuskriterien in der Praxis häufig eine (Verdachts-)Diagnosestellung statt, obschon diese nur unzureichend erfüllt sind. Teilweise wird die MCAS-Diagnose auch für ansonsten nicht erklärbare Krankheitszustände zunehmend verwendet. Auch die Wertung von Symptomen ohne direkten bekannten Zusammenhang mit der Ausschüttung von Mastzellmediatoren, so zum Beispiel aus dem neurologischen oder psychiatrischen Spektrum, als Manifestation der Erkrankung führt zu einer weiteren Verwässerung der MCAS-Diagnose (43). Im „Bonner“ Fragebogen basiert die große Mehrheit der abgefragten Punkte nicht auf den durch Valent *et al.* formulierten Konsensuskriterien; so wird unter anderem der sonographische Nachweis einer vergrößerten Leber als Indiz für die Erkrankung gewertet (53).

Die von den Diagnosekriterien geforderte Messung einer Tryptaseerhöhung im akuten Schub ist in der Praxis nur schwer umsetzbar, sei es aus zeitlichen oder Kapazitäts- oder abrechnungstechnischen Gründen. Gezielte Therapieversuche mit maximaler Spezifität hinsichtlich aller möglichen ausschlaggebenden Mediatoren sind ohne vorherige Messung von Urinmetaboliten nicht möglich und zeigen bei fehlenden Kriterien bzw. Messinstrumenten häufig keine zufriedenstellenden Ergebnisse (43).

Nicht zuletzt erschwert die große Bandbreite an möglichen Differenzialdiagnosen, wie zum Beispiel aus dem endokrinologischen, neurologischen, psychiatrischen oder kardiovaskulären Bereich, die Diagnosestellung weiter (43).

### 3. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielstellungen dieser Arbeit

Mastzellen sind Zellen des Immunsystems und leisten auf der einen Seite einen entscheidenden Beitrag zum Beispiel bei der Immunabwehr oder der Wundheilung. Auf der anderen Seite spielen Mastzellen bei bestimmten Erkrankungsbildern, wie z.B. Typ-1-Allergien, anaphylaktischen Reaktionen, Mastozytose und Urtikaria eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie, indem ihre Mediatoren und Botenstoffe unterschiedliche Symptome bis lebensbedrohliche Reaktionen auslösen können. Wissenschaftliche Anstrengungen der jüngsten Zeit konnten wesentlich zu einem besseren Verständnis dieser Erkrankungsbilder beitragen und führten zu einer Optimierung der Diagnostik und Therapie.

Ungeachtet dessen wird in den letzten Jahren mit zunehmender Tendenz über die Existenz eines sehr heterogenen Beschwerdebildes berichtet, das sich idiopathisches Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) nennt. Erkenntnisse zu diesem Erkrankungsbild basieren vorwiegend auf Fallberichten, verschiedenen Expertenmeinungen und Konsensuskriterien und den darin postulierten Assoziationen zu anderen komplexen Erkrankungen. Evidenzbasierte kontrollierte Studien sowie Daten zur Epidemiologie und Prävalenz fehlen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Kriterien zur Diagnosestellung aktuell uneinheitlich definiert sind, in der wissenschaftlichen Fachliteratur kontrovers diskutiert und unserer Erfahrung nach von einigen Ärzten nur unzureichend, bis gar nicht angewandt werden. Hinzu kommt, dass zunehmend mehr „Betroffene“ durch teilweise widersprüchliche Informationen in der Laienpresse über MCAS (Internetforen, diverse Webseiten, soziale Netzwerke) verunsichert werden und davon überzeugt sind, dass ihre teils langjährigen ungeklärten multiplen Symptome nach bisher kostspieliger frustraner Diagnostik und Therapie allein durch die Überaktivierbarkeit von Mastzellen zu interpretieren seien. In einigen Fällen geht dies mit einer großen emotionalen und gesundheitlichen Bürde einher und führt nicht selten zu einem Verlust der Arbeitsfähigkeit. Folglich wird der von verschiedenen Seiten geforderten genaueren Erforschung des postulierten Erkrankungsbildes MCAS eine enorme gesundheitspolitische und -ökonomische Bedeutung zuteil.

Wir haben in unserem Zentrum ein standardisiertes ambulantes Abklärungsprogramm entwickelt, bei dem Patienten mit Verdacht auf MCAS im Rahmen einer Studie systematisch untersucht, charakterisiert, diagnostiziert und therapiert werden sollen.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit soll es sein, demographische Eigenschaften und Krankheitssymptome dieser sehr heterogenen Patientenpopulation näher zu charakterisieren, Assoziationen zu bekannten Nebendiagnosen herzustellen sowie die Anwendbarkeit und Erfüllung der MCAS-Konsensuskriterien in der Praxis zu überprüfen. Was sind die am häufigsten berichteten Symptome? Werden eher schubartige Beschwerden berichtet oder bestehen die Symptome kontinuierlich? Was sind die häufigsten Nebendiagnosen. Insbesondere soll die Umsetzbarkeit von Tryptasemessungen zum Zeitpunkt von Beschwerdeschüben eines möglichen MCAS im praktischen Alltag überprüft werden. Gleichzeitig soll mit der Arbeit ein erster Ansatz zur Überprüfung und Monitoring eines Therapieansprechens von Patienten mit V.a. MCAS geliefert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung dieses postulierten Syndroms leisten, indem diejenigen Symptome identifiziert werden, die am ehesten für das Vorliegen eines MCAS ausschlaggebend bzw. hinweisend sind. Damit verbunden sein könnte eine Schonung von Ressourcen unseres Gesundheitssystems.

## 4. Methoden

### 4.1 Ambulantes systematisches Abklärungsprogramm (MCASy)

Das systematische Abklärungsprogramm für Patienten mit Verdacht auf idiopathisches Mastzellaktivierungssyndrom (MCASy) fand in den Räumlichkeiten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Januar 2019 bis November 2020 statt. Diese prospektive Studie mit erweiterter Diagnostik wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Antragsnummer EA1/328/19). Die Spezialsprechstunde wurde ausschließlich an Dienstagvormittagen durch Dr. med. Thomas Buttgerit und Sophie Gu unter Supervision von PD Dr. med. Frank Siebenhaar durchgeführt. MCASy wurde von Juni 2018 bis September 2018 von Dr. med. Thomas Buttgerit und Leonor Leão unter Supervision von PD Dr. med. Frank Siebenhaar und Prof. Dr. med. Marcus Maurer entwickelt. Das Patientenmanagement einschließlich Kommunikation und Terminierung erfolgte durch Sophie Gu.

MCASy bestand aus 3 Visiten im Abstand von jeweils 6 Wochen, wobei für Visite 1 pro Patienten etwa 1 Stunde und für die Visiten 2 und 3 jeweils eine halbe Stunde einkalkuliert wurde. Die Gesamtdauer des diagnostischen Abklärungsprogrammes für jeden eingeschlossenen Patienten betrug demnach 12 Wochen (Abbildung 7).

Für das Programm wurden die Patient Reported Outcome Measures (PROMs) Symptom-Aktivitäts-Score (SAS), Symptom-Kontroll-Test (SCT) sowie Quality of Life-Fragebogen (QoL) (alle im Anhang) verwendet, welche aus der Diagnostik anderer mastzellvermittelten Erkrankungen (Urticaria bzw. Mastozytose) (56-59) direkt oder leicht abgewandelt übernommen wurden.

Etwa 2 Wochen vor Visite 1 erhielten die Patienten via E-Mail nähere Informationen zur Studie sowie die Fragebögen SAS, SCT, QoL-Fragebogen und Screening-Fragebogen (siehe Anhang) mit der Bitte, diese ausgefüllt zu Visite 1 mitzubringen. Die Patienten sollten dabei möglichst auf die Einnahme von Antihistaminika verzichten bzw. ausschließlich bedarfsorientiert einnehmen. Am Tag der Visite 1 wurden den Patienten im Wartebereich vor dem Arzt-Patienten-Gespräch die Fragebögen Top 5-Symptome (siehe Anhang) und HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version; siehe Anhang) zur Beantwortung ausgehändigt. Im Rahmen der Visite 1 erfolgte ein ausführliches standardisiertes Anamnesegespräch, in dem die genaue Patientengeschichte, Sozialanamnese, Familienanamnese, Medikamentenanamnese, Allergien/Unverträglichkeiten einschließlich Anaphylaxie,

die Herkunft des initialen Verdachts auf MCAS sowie die Begleiterkrankungen erfasst wurden. Anschließend wurden die Patienten ausführlich durch den behandelnden Arzt über den weiteren Ablauf des Abklärungsprogrammes aufgeklärt. Hierbei wurde den Patienten angeboten, sich im Zeitraum bis zur Visite 2 im Rahmen von bis zu drei Erkrankungsschüben zur Blutabnahme auf Serumtryptase vorzustellen. Dies war zu den üblichen Öffnungszeiten der Klinik (werktags von 8-16 Uhr) möglich und sollte in einem Zeitfenster von maximal vier Stunden nach Beschwerdebeginn (1) erfolgen. Alternativ konnten diese Blutabnahmen nach Rücksprache auch beim behandelnden bzw. überweisenden Allgemeinarzt, Dermatologen oder Allergologen erfolgen, was insbesondere von außerhalb Berlins lebenden Patienten genutzt wurde. In dieser Zeit wurde mit den Patienten besprochen, Antihistaminika bzw. andere Mastzellmediatorblockierende bzw. mastzellstabilisierende Medikamente ausschließlich bedarfsorientiert einzunehmen.

Im Anschluss an Visite 1 erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von u.a. Differentialblutbild, Leberwerten, Nierenwerten, *Kit*-D816V-Mutation im Blut, Gesamt-IgE sowie ggf. spezifisches IgE und Tryptase. Falls durch den Patienten ein Beschwerdeschub innerhalb der vergangenen 24 Stunden verneint wurde, wurde der zur Visite 1 erhobene Tryptasewert als basaler Tryptasewert eingeordnet. Zum weiteren Monitoring der Krankheitskontrolle und Krankheitsaktivität erhielten die Patienten die Fragebögen SCT (Woche 2), SAS (7 Tage vor Visite 2) sowie Schubfragebögen (siehe Anhang), mit der Bitte diese zu den angegebenen Zeitpunkten auszufüllen und zur Visite 2 mitzubringen.

Unmittelbar vor Visite 2 erhielten die Patienten die Fragebögen SCT und QoL, welche im Warteraum auszufüllen waren. In der darauffolgenden Sprechstunde wurden die im Schub abgenommenen Tryptasewerte, welche im Falle einer externen Bestimmung durch den Patienten selbst mitzubringen waren, im Vergleich zum bei Visite 1 ermittelten Basalwert ausgewertet. Des Weiteren wurden anhand von Anamnese und Blutbefunden relevante Differentialdiagnosen erörtert. Anschließend erfolgte die Verschreibung einer Antimediatorthherapie bestehend aus einem hochdosierten nicht-sedierenden H1-Antihistaminikum der 2. Generation (z.B. Loratadin 10 10mg oder Rupatadin 10mg 2-0-2), einem H2-Antihistaminikum (z.B. Famotidin 20mg oder Cimetidin 400mg 1-0-1), dem Leukotrien-Antagonisten Montelukast 10mg (0-0-1) sowie Cromoglicinsäure (als Kapseln oder Granulat; maximal 4x täglich 200 mg), welche im Zeitraum bis zur Visite 3 fest einzunehmen war. Anpassungen von

Präparaten oder Dosierungen waren je nach den bisherigen Erfahrungen der Patienten oder der Verfügbarkeit individuell möglich. Zur standardisierten Erfassung von Beschwerdekontrolle und Krankheitsaktivität zwischen Visite 2 und Visite 3 erhielten alle Patienten die Fragebögen SCT (Woche 8) und SAS (7 Tage vor Visite 3).

Vor Visite 3 erhielten die Patienten die Fragebögen SCT und QoL zum Ausfüllen. Visite 3 diente der Auswertung des Ansprechens auf die in den vergangenen sechs Wochen eingenommene Antimediatortherapie. Mindestvoraussetzung dafür war die kontinuierliche Einnahme von einem nichtsedierenden H1-Antihistaminikum in der Standarddosierung. Die Auswertung des Therapieansprechens erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse/Veränderungen der beantworteten Fragebögen SCT, SAS und QoL sowie dem anamnestisch berichteten Ansprechen. Abschließend erfolgte eine Einschätzung über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Mastzellaktivierungssyndroms unter Berücksichtigung von Anamnese, Diagnostik und Therapie anhand der aktuellen Konsensuskriterien (1).

## Ablauf des MCAS-Abklärungsprogramms

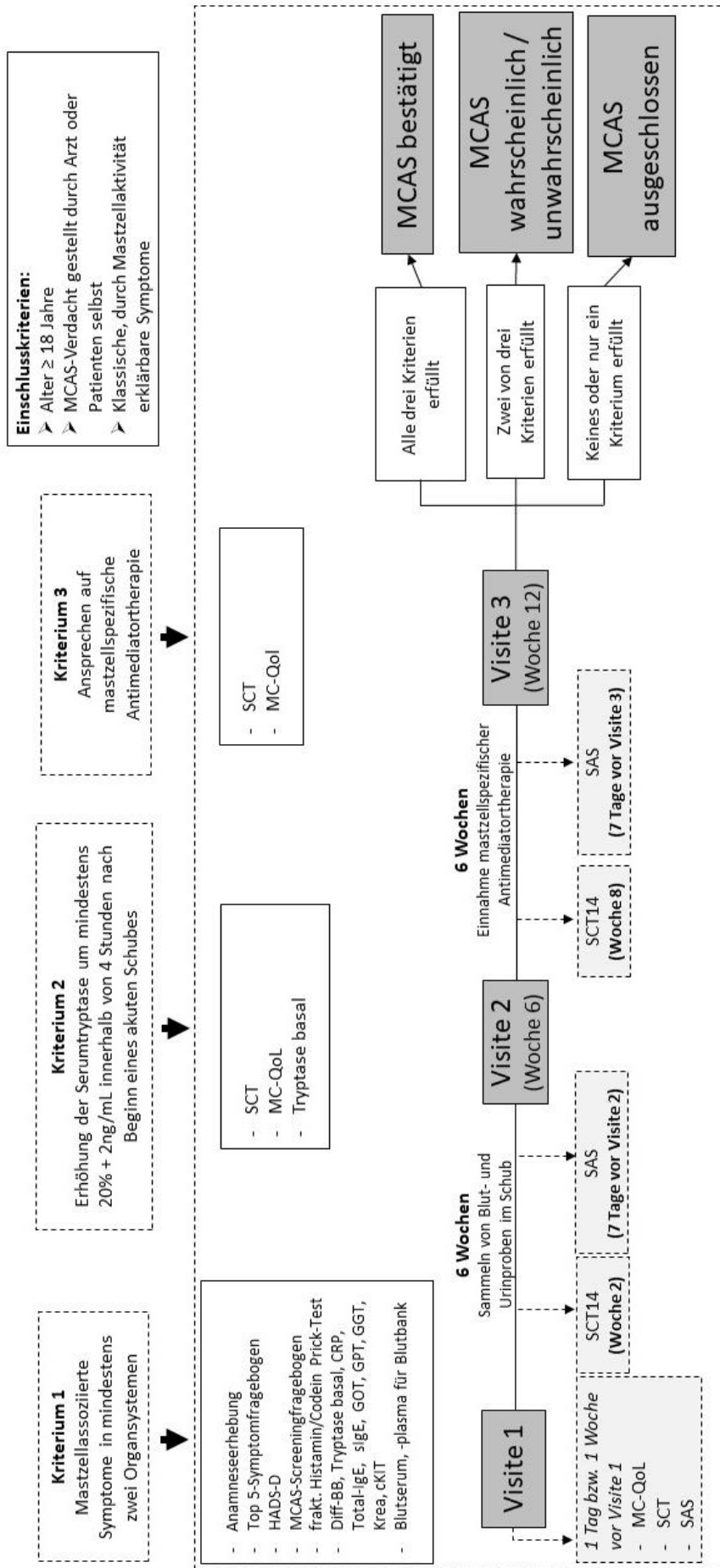


Abbildung 7: Ablauf des MCAS-Abklärungsprogramms. HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Version), QoL = Quality of Life-Index, SCT = Symptomkontrolle-Test, SAS = Symptom-Aktivitäts-Score



## 4.2 Rekrutierung von Patienten

Die Information interessierter Patienten sowie die Evaluation auf ihre Eignung zur Programmteilnahme erfolgten im Zeitraum von Februar 2019 bis Juli 2020. Die Patienten meldeten sich sowohl aus Eigeninitiative über Telefon oder E-Mail in unserem Zentrum, nachdem sie über selbstständige Recherchen im Internet zu mastzellvermittelten Erkrankungen auf die Sprechstunde für mastzellassozierte Erkrankungen und ihre Differenzialdiagnosen (MAD<sup>3</sup>-Sprechstunde) aufmerksam geworden waren. In anderen Fällen erfolgte die direkte Zuweisung durch externe ambulante oder klinikinterne Fachärzte, die die Verdachtsdiagnose MCAS stellten. Im weiteren Verlauf meldeten sich auch Patienten aktiv für die Teilnahme an MCASy an, die über Aktivitäten in Patientenorganisationen bzw. Gruppen in sozialen Medien/Internetforen von dem Abklärungsprogramm erfahren hatten. Durch die kontinuierlich bestehende hohe Nachfrage von Patienten war daher keine aktive Rekrutierung von neuen Studienteilnehmern notwendig.

### 4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Der Einschluss bzw. Ausschluss von Patienten für MCASy erfolgte nach bestimmten Kriterien, die von erfahrenen Ärzten aus dem Team für mastzellvermittelte Erkrankungen festgelegt wurden. Eingeschlossen wurden alle Patienten  $\geq 18$  Jahre, bei denen die (Verdachts-)Diagnose MCAS/MCAD/hochreguliertes Mastzellsystem durch einen Arzt gestellt worden ist. Bei Patienten, die über multiple unspezifische Beschwerden berichteten und selbstständig, so zum Beispiel durch Eigenrecherche im Internet oder Selbsthilfegruppen, auf die Verdachtsdiagnose Mastzellaktivierung bzw. MCAS gekommen waren, erfolgte der Einschluss erst nach Evaluation der Symptome und Diskussion von anderen Differentialdiagnosen durch erfahrene Ärzte in unserem Team mit langjährigen Kenntnissen über mastzellvermittelte Beschwerden. Wenn Patienten aufgrund unpassender Symptomatik (wie zum Beispiel bei Symptomen, welche sich klar auf nur ein Organsystem beschränkten) vom Programm ausgeschlossen wurden, erhielten sie Informationen zu anderen Differentialdiagnosen und weitere Handlungsempfehlungen wie die Vorstellung bei anderen Fachdisziplinen. Geeignete Patienten erhielten 2 Wochen vor der Erstvorstellung eine Patienteninformation und Einwilligungserklärung per E-Mail und wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn diese Dokumente unterschrieben retourniert wurden.

Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, fehlende Möglichkeiten zur Durchführung von Blutentnahmen auf Serumtryptase in Schüben sowie starke Einschränkungen zur Evaluation eines Therapieansprechens der geplanten Antimediatorthherapie, zum Beispiel, wenn das Pausieren einer bereits bestehenden Antimediatorthapien mit Antihistaminika, Montelukast oder Cromoglicinsäure nicht möglich oder gewünscht war.

Sämtliche Teilnehmer wurden in einem gewissen Maße vorselektioniert, als dass eine Plausibilität für Mastzellen als Auslöser ihrer geschilderten Symptomatik gegeben sein musste. Als besonders starker Hinweis wurde eine vorbestehende (Verdachts-)Diagnose für MCAS/MCAD gewertet, da dies eine bereits stattgefundene objektive Prüfung der Beschwerden durch ärztliche Kollegen bedeutete. Somit war das MCAS-Diagnosekriterium eines passenden klinischen Bildes bereits bei allen Patienten gegeben.

Wenn ein idiopathisches Mastzellaktivierungssyndrom bereits in der initialen Kontaktaufnahme als unwahrscheinlich eingestuft worden war, sei es aufgrund der Symptombeschreibung oder Hinweisen auf Differenzialdiagnosen wie ein primäres MCAS, erfolgte der Ausschluss von der Teilnahme. Ausgeschlossene Interessenten wurden pseudonymisiert und unter Einhaltung der aktuell gültigen europäischen Datenschutzrichtlinien in eine separate Excel-Liste unter Angabe des Grundes für die Nicht-Berücksichtigung der Teilnahme an dem Abklärungsprogramm eingetragen.

## 4.3 Datenerhebung

### 4.3.1 Anamnese

Die Erhebung der Krankengeschichte der Studienteilnehmer erfolgte ausschließlich durch Dr. med. Thomas Buttgerit und Sophie Gu in Visite 1 und lief nach einem standardisierten Schema ab.

Zu Visite 1 wurden alle Studienteilnehmer danach befragt, durch wen der initiale Verdacht (*Herkunft initialer Verdacht*) des Vorliegens eines MCAS bzw. einer mastzellvermittelten Erkrankung gestellt wurde. Hierbei wurde zwischen ärztlich gestelltem Verdacht und Selbstdiagnose (z.B. durch das Internet, Selbsthilfegruppen, andere Medien) unterschieden. Weiterhin sollten die Patienten abschätzen, seit wann sie ihre Beschwerden mit der Möglichkeit eines bestehenden MCAS in Verbindung bringen (*Beginn der MCAS-assoziierten Symptomatik*). Im weiteren Verlauf erfolgte

eine genaue Dokumentation der berichteten Beschwerden. Zusätzliche Kernelemente der Anamnese beinhalteten die Erhebung der Nebendiagnosen, Medikamentenanamnese, Familienanamnese, Berufsanamnese und Allergien sowie anaphylaktischer Reaktionen in der Vergangenheit. Anhand eines vor der Visite 1 von den Patienten auszufüllenden Screening-Fragebogens wurden die Patienten anamnestisch auf weitere Differentialdiagnosen wie z.B. Reizdarmsyndrom, Fibromyalgie, chronische spontane Urtikaria, Migräne etc. untersucht.

#### 4.3.2 Fragebögen

##### 4.3.2.1 *Symptomkontrolle-Test (SCT)*

Der *Symptomkontrolle-Test (SCT)* diente der quantitativen Einschätzung der Ausprägung von körperlichen Beschwerden, Beeinträchtigungen in der Lebensqualität, Ausreichen der therapeutischen Maßnahmen und Beurteilung der Krankheitskontrolle durch die Studienteilnehmer rückblickend auf einen Zeitraum von 2 Wochen bzw. 4 Wochen. Das Design des SCT wurde angelehnt an den Urtikariakontrolltest (UCT) (59) bzw. Angioödemkontrolltest (AECT) (60). Diese PROMs wurden durch unsere Arbeitsgruppe entwickelt und sind seit mehreren Jahren ein wichtiger Bestandteil in der Kontrolle und Behandlung von Patienten mit CSU bzw. Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE). Der SCT wurde den Studienteilnehmern zu den Zeitpunkten Woche 0, 2, 6, 8 und 12 zur Beantwortung ausgehändigt. In Woche 2 und Woche 8 sollten die Patienten eine Einschätzung über die vergangenen 2 Wochen geben (SCT14), in Woche 0, 6 und 12 über die vergangenen 4 Wochen.

Der Fragebogen besteht aus 4 Fragen (Items). Je nach Beantwortung werden für jedes Item 0 Punkte (gar keine Symptomkontrolle) bis maximal 4 Punkte (vollständige Symptomkontrolle) vergeben. Die maximal mögliche Punktzahl beträgt somit 16 Punkte (bestmögliche Symptomkontrolle). Entsprechend dem UCT wurde in dieser Studie ein SCT-Wert von  $\geq 12$  Punkte als „kontrollierte Erkrankung“ definiert; eine Verbesserung der Punktzahl von  $< 12$  vor Therapie auf  $\geq 12$  nach Beginn wurde als Therapieansprechen gewertet. Sowohl auf dem SCT14 als auch SCT konnten die Patienten angeben, ob sie in dem entsprechenden Zeitintervall ausschließlich kontinuierliche Beschwerden hatten oder an schubhaften Beschwerden – mit Angabe der entsprechenden Anzahl an Schüben - litten.

#### 4.3.2.2 Lebensqualität (QoL)

Der verwendete Fragebogen zur Beurteilung der krankheitsbedingten Lebensqualität QoL ist stark angelehnt an den für die Mastozytose validierten Fragebogen MC-QoL(58). Er besteht aus insgesamt 27 Fragen (Items), die jeweils den vier Domänen Symptomschwere, allgemeine Einschränkungen des täglichen Lebens, spezifische Einschränkungen des täglichen Lebens und psychisch-emotionale Belastung zugeordnet werden. Die Patienten konnten verschiedene Antwortmöglichkeiten auf einer Skala von *nie* (0 Punkte), *selten* (1 Punkt), *gelegentlich* (2 Punkte), *oft* (3 Punkte) bis *sehr oft* (4 Punkte) auswählen. Die erzielten Punkte wurden als prozentualer Anteil vom maximal möglichen Wert für jede einzelne Domain eingetragen; der gemittelte Wert über alle vier Domains diente schließlich als Gesamt-Score des QoL.

Der QoL wurde von allen Studienteilnehmern an allen drei Visiten ausgefüllt. Eine Verbesserung des Gesamt-Scores bei Visite 3 im Vergleich zu demjenigen bei Visite 2 um mindestens 30 Prozent bzw. 70 Prozent wurde als relevantes partielles bzw. vollständiges Therapieansprechen gewertet.

#### 4.3.2.3 Symptom-Aktivitäts-Score (SAS)

Im SAS wurden in starker Anlehnung an den für die Mastozytose validierten Mastozytose-Aktivitäts-Score (MAS)(56) 18 mastzellassozierte Symptome (Items) auf ihre Ausprägung im Verlauf einer Woche untersucht. Die Studienteilnehmer konnten für jedes Item und jeden Tag eine Symptom-Aktivität zwischen *gar nicht* (0 Punkte), *mild* (1 Punkt), *moderat* (2 Punkte), *stark* (3 Punkte) oder *sehr stark* (4 Punkte) auswählen. Im Unterschied zum MAS bestand für jeden Studienteilnehmer zusätzlich die Möglichkeit, bis zu zwei bisher nicht aufgeführte Symptome hinzuzufügen und nach dem gleichen Schema zu bewerten. Der Fragebogen wurde prospektiv für den 7-tägigen Zeitraum vor Visite 1, 2 und 3 ausgefüllt. Pro Item konnte somit bei maximaler Symptomaktivität eine Maximalpunktzahl von 28 Punkten angegeben werden. Der SAS-Gesamtwert wurde als prozentualer Anteil der erzielten von der maximal möglichen Punktzahl und für jedes Symptom separat notiert.

Als teilweises bzw. vollständiges Therapieansprechen wurde eine mindestens 30- bzw. 70-prozentige Verbesserung des SAS-Gesamtwerts bei Visite 3 im Vergleich mit demjenigen bei Visite 2 gewertet.

#### 4.3.2.4 Top 5-Symptom-Fragebogen

Unmittelbar vor Visite 1 wurden alle Studienteilnehmer dazu gebeten, ihre fünf häufigsten Symptome/Beschwerden, an denen sie an den meisten Tagen in der Woche litten, handschriftlich aufzulisten. Zusätzlich sollten die Patienten angeben, welche der aufgeführten häufigsten Symptome gleichzeitig auftraten. Im zweiten Abschnitt des Top-5-Fragebogens sollten die Patienten einschätzen, ob die Beschwerden kontinuierlich vorhanden sind oder in Schüben. Wenn Letzteres zutrif, sollte zusätzlich die Frequenz der Schübe angegeben werden.

#### 4.3.2.5 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

Jeder Studienteilnehmer erhielt unmittelbar vor Visite 1 den Fragebogen *HADS-D*, der auf Hinweise für das Vorliegen von Angsterkrankungen (*HADS-D-Angstwert*) oder depressiven Störungen (*HADS-D-Depressivitätswert*) gibt(61). Aus beiden Bereichen sind jeweils 7 Fragen zu beantworten, wobei für jede Frage je nach angekreuzter Antwort 0-3 Punkte (insgesamt maximal 21 Punkte pro Bereich) zu vergeben sind. Entsprechend der Angaben des Fragebogens wurde bei Erreichen einer Punktzahl im *HADS-D-Angstwert* bzw. *HADS-D-Depressionswert* von 8-10 Punkten als fraglich pathologisch, bei 11 Punkten als definitiv auffällig eingeschätzt.

Aufgrund einer, verglichen mit den Einzelscores, besseren Testperformance einer kombinierten Gesamtskala zum globalen Screening psychischer Erkrankungen (62) entschieden wir uns, Patienten mit mindestens 11 Punkten sowohl in Angst- als auch Depressivitätswert als *HADS-D*-auffällig zu werten.

#### 4.3.2.6 Labordiagnostik

Bei jedem Studienteilnehmer wurde am Tag der ersten Vorstellung (Visite 1) eine ausführliche Blutdiagnostik, u.a. auch zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen, durchgeführt. Zu den Routine-Laboruntersuchungen gehörten ein Differentialblutbild, C-reaktives Protein, Kalzium, Kreatinin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT). In Abhängigkeit von den angegebenen Beschwerden sowie der Beantwortung des Screening Fragebogens erfolgten zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen die Bestimmung der Anti-Transglutaminase-Antikörper, cANCA/pANCA, vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Serum-Elektrophorese sowie C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität und -Konzentration. Es darf vorweggenommen werden, dass sich die oben genannten

abgenommenen Werte bei allen Studienteilnehmern als normwertig zeigten und daher nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein werden.

Im Hinblick auf mastzellvermittelte Erkrankungen wurden an Visite 1 insbesondere bestimmt: *Kit* D816V-Mutationsstatus im Blut, Gesamt-IgE, CgA und Serumtryptase (Basalwert). Wenn möglich wurde zu Visite 2 oder Visite 3 mindestens ein weiterer Tryptase-Basalwert für jeden Patienten abgenommen.

Bei der Blutabnahme im Rahmen einer Verschlechterung der berichteten Symptome (Schub) wurde ausschließlich auf Tryptase im Serum untersucht.

#### 4.3.2.7 *Bewertung des Therapieansprechens*

In Einzelfällen wurde ein Therapieansprechen als vorhanden gewertet, wenn anhand von Anamnese und klinischem Bild eine deutliche subjektive Besserung der Beschwerden zu verzeichnen war. Die Erfüllung dieses durch Valent *et al.* definierten Diagnosekriteriums (1) war somit nicht zwingend an eine signifikante Veränderung eines dieser drei Scores gekoppelt. Dies war insbesondere bei Patienten möglich, bei denen die Symptomatik aus ärztlicher und Patientensicht aufgrund vorbekannter Komorbiditäten als Störfaktor in der Beantwortung der Fragebögen zu werten war.

## 4.4 Datenspeicherung und statistische Auswertung

Die Patientendaten einschließlich relevanter Angaben in der Anamnese, den beantworteten Fragebögen und ermittelten Laborwerten wurden für jeden Patienten pseudonymisiert durch Sophie Gu in der Statistik-Software SPSS eingegeben und gespeichert. Die statistische Auswertung erfolgte durch die Statistik-Software SPSS unter Anwendung verschiedener Methoden.

In allen Unterkapiteln des im Anschluss aufgeführten Ergebnis-Kapitels wurde die deskriptive Statistik (Häufigkeiten, Mittelwerte, Spannweite, Konfidenzintervalle) verwendet. Zur Beurteilung von Unterschieden zwischen Patientengruppen bezüglich Symptomatik gemäß Top 5-Symptom-Fragebogen bzw. Schubfragebögen, Ansprechen oder Tryptaseanstieg im Schub diente der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest; als signifikant wurde ein p-Wert  $< 0.05$  (je nach Fragestellung ein- oder zweiseitig; der einseitige p-Wert errechnet sich dabei durch Halbierung des zweiseitigen) definiert. Beim Vergleich von Mittelwerten zwischen Patientengruppen (namentlich zum Vergleich der prozentualen Verbesserung von QoL, SCT oder Einzelsymptomen im SAS durch Therapie bei Patienten mit bzw. ohne

Therapieansprechen) wurde der t-Test bei unabhängigen Stichproben herangezogen. Der t-Test bei abhängigen Stichproben wiederum fand zum Vergleich der Symptomaktivität vor bzw. nach Therapie Anwendung. In diesen t-Tests wurde das Signifikanzniveau als  $p < 0.05$  definiert.

Bei erwarteten Häufigkeiten von  $<5$  wurde anstelle des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests der Exakte Test nach Fisher angewandt; auch hier galt wiederum ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$ .

Die statistischen Auswertungen wurden nach vorheriger Beratung mit Dörte Huscher und Robert Röhle aus dem Statistikbüro der Charite und unter Supervision der Statistikerin der Arbeitsgruppe Prof. Maurer, Annika Gutsche, durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen und Abbildungen wurden mithilfe der Software *IBM SPSS Statistics 26*, *Microsoft PowerPoint* (Version 2011), *Microsoft Excel* (Version 2011), *Microsoft Paint* (Version 20H2) und *Microsoft Paint 3D* erstellt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Demographie

Im Zeitraum von Februar 2019 bis November 2020 wurden insgesamt 101 Patienten in das MCAS-Abklärungsprogramm eingeschlossen. Eine Patientin wünschte die nachträgliche Vernichtung ihrer Daten, sodass im Folgenden die Daten von 100 Patienten analysiert wurden. Die Spannweite des Patientenalters zum Zeitpunkt der Erstvisite betrug 21 bis 76 Jahre mit einem Mittelwert von 43,30 Jahren. Frauen bildeten mit 80% die große Mehrheit der Patienten, ihr Altersdurchschnitt betrug 45,0 Jahre. Die übrigen 20% waren Männer mit einem mittleren Alter von 36,6 Jahren (Abbildung 8).

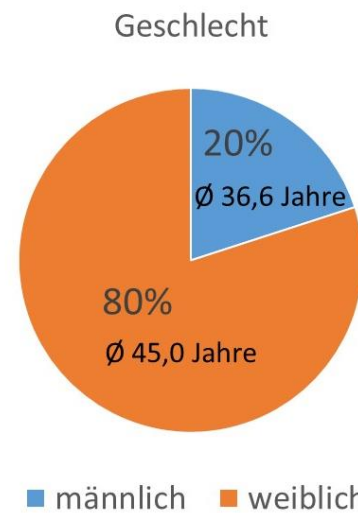


Abbildung 8: Geschlechterverteilung und geschlechterspezifische Altersdurchschnitte der MCAS-Verdachtspatienten.

### 5.2 Herkunft des Verdachts auf Mastzellerkrankung

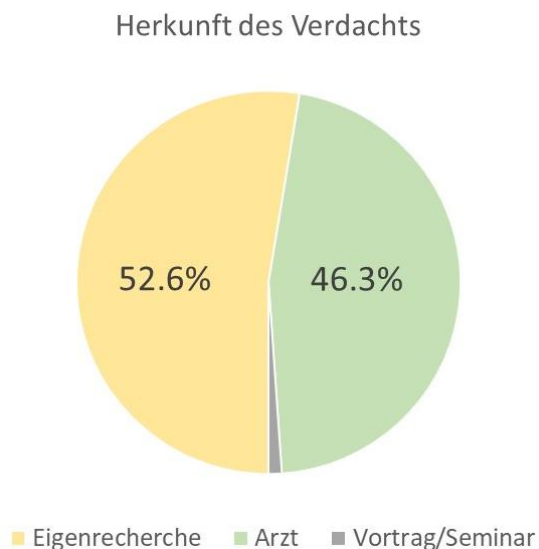


Abbildung 9: Herkunft des Verdachts der MCAS-Verdachtspatienten.

Mehr als die Hälfte (52,6%) der eingeschlossenen Patienten (n=95) berichtete nach Eigenrecherche im Internet initial selbst auf die Verdachtsdiagnose „Mastzellaktivierung“ bzw. MCAS gekommen bzw. durch andere Medien wie z.B. Fernsehen damit konfrontiert worden zu sein (Selbstdiagnose). Auf der anderen Seite wurden 46,3% (n=44) der eingeschlossenen Patienten erstmals nach ärztlicher Konsultation, sei es beim Dermatologen/Allergologen oder einer anderen Fachdisziplin, auf das Syndrom

aufmerksam (ärztlicher Verdacht) und baten daher um einen Termin in unserer MAD<sup>3</sup>-Sprechstunde. Die Zuweisungsdiagnose lautete in der Regel „MCAS“ oder umfasste sinnverwandte Begriffe wie „hochreguliertes Mastzellsystem“ oder „systemische Mastzellerkrankung“. Eine Patientin hörte erstmals in einem öffentlichen Vortrag im



Rahmen einer Fachtagung der Patientenorganisation Fatigatio e.V. über Mastzellaktivierung (Abbildung 9).

28 Patienten stellten sich bei uns vor, nachdem sie bereits in anderen Kliniken MCAS-spezifische Untersuchungen durchlaufen und dabei die Diagnose „MCAS“ oder „hochreguliertes Mastzellsystem“ erhalten hatten. Soweit dies der Patientenanamnese nach zu beurteilen war, basierten diese extern gestellten Diagnosen in der Regel auf den durch Afrin, Molderings *et al.* definierten „Consensus-2“-Kriterien (44).

Den Beginn ihrer berichteten Beschwerden, die sie im Nachhinein im Rahmen eines möglichen MCAS sahen, berichteten 19 Patienten in ihrer frühen Kindheit, 13 in ihrer Jugend und 68 im Erwachsenenalter.

### 5.3 Umsetzung des MCAS-Abklärungsprogramms

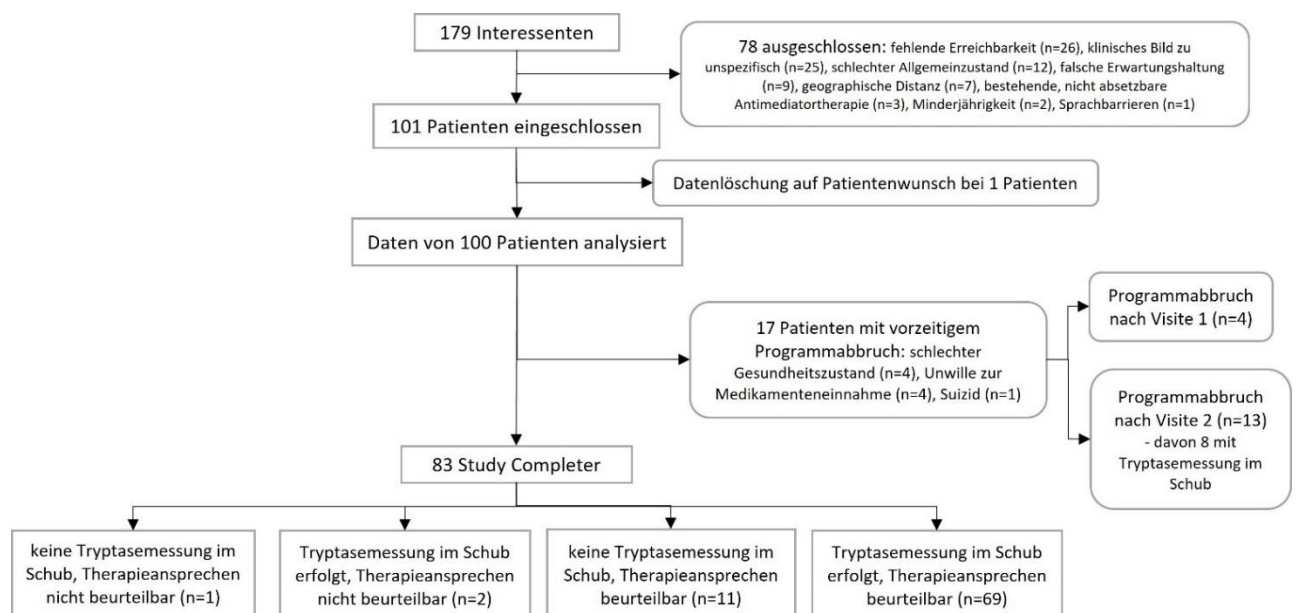


Abbildung 10: Flowchart zur Umsetzung des MCAS-Abklärungsprogramms.

Im Rekrutierungszeitraum von Februar 2019 bis August 2020 meldeten sich 179 Interessenten mit einem anamnestischen Verdacht auf ein MCAS schriftlich oder telefonisch bei unserem Sprechstundenteam für mastzellosoziierte Erkrankungen und deren Differenzialdiagnosen (MAD<sup>3</sup>-Sprechstunde) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Abbildung 10). Davon wurden 78 nach Evaluation der beschriebenen Beschwerden durch auf dem Gebiet der Mastzellerkrankungen erfahrene Ärzte des Sprechstundenteams von der Programmteilnahme ausgeschlossen. Von diesen 78 ausgeschlossenen Patienten waren 12 männlich sowie 66 weiblich. Gründe, die zu einer Nicht-Berücksichtigung für das Programm

führten, waren in absteigender Häufigkeit einer oder mehrere der folgenden Gründe: Eine fehlende Erreichbarkeit oder ausbleibende Rückmeldung seitens der Patienten (n=26), eine bereits in der Anamnese unpassende bzw. sehr unspezifische Klinik für mastzellassozierte Beschwerden (n=25), ein zur Programmteilnahme zu schlechter Allgemeinzustand (n=12), eine andere Erwartungshaltung der Patienten bezüglich Umfang oder Ablauf der Diagnostik (n=9), geografische Distanz (n=7), eine anamnestisch bestehende und nicht absetzbare mastzellspezifische Antimediatorthapie (n=3), Minderjährigkeit (n=2) und Sprachbarrieren (n=1). Patienten, die aufgrund ihrer Beschwerden nicht in das Programm eingeschlossen werden konnten, wurden Empfehlungen zur Vorstellung bei entsprechenden Fachdisziplinen gegeben.

Von den in die Diagnostik eingeschlossenen 101 Patienten zog sich eine Teilnehmerin vorzeitig zurück und forderte die Löschung ihrer Daten, wodurch uns in der abschließenden Auswertung Angaben zu 100 Patienten zur Verfügung standen. Von diesen durchliefen 83 das 12-wöchige Programm in voller Länge. Von den 17 Patienten mit einem vorzeitigem Programmausstieg beendeten 4 ihre Teilnahme nach Visite 1 und 13 nach Visite 2. Gründe dafür waren, sofern bekannt, ein schlechter Gesundheitszustand (n=4) und der Unwille zur Einnahme der zu Visite 2 verordneten Antimediatorthapie (n=4). Bei einer Patientin war Suizid die Ursache für das Ende ihrer Programmteilnahme nach Visite 2, was wir erst zu einem späteren Zeitpunkt von deren Angehörigen erfuhren.

Bei 79 Patienten konnte mindestens eine Blutentnahme auf Tryptase im Zusammenhang mit einem von den Patienten als MCAS-assoziiert gewerteten Schub von Symptomen stattfinden. Bei 21 Patienten ergab sich hierzu keine Möglichkeit, wobei als Begründung häufig zeitliche bzw. organisatorische Probleme angegeben wurden (n=11). So wären akute Krankheitsepisoden vorrangig nachts, an Feiertagen oder am Wochenende aufgetreten, wo das Aufsuchen medizinischer Fachpersonen für die Entnahme von Blutproben nicht möglich war. Als ein weiterer Grund wurde ein „zu guter“ Allgemeinzustand (n=4) ohne Auftritt von Schüben im sechswöchigen Untersuchungszeitraum zwischen Visite 1 und 2 genannt. In 6 Fällen war der Grund unklar und/oder die fehlende Bestimmung der Tryptasewerte war einem frühzeitigen Programmabbruch geschuldet.

#### 5.4 Klinische Präsentation und berichtete Symptome

39 Patienten beschrieben ihre Beschwerden als ausschließlich kontinuierlich bestehend, während 61 zusätzlich über schubweise auftretende Symptome berichteten.

Im Top 5-Fragebogen gaben die eingeschlossenen 100 Patienten insgesamt 87 verschiedene Symptome an, die an den meisten Tagen in der Woche bestehen würden (Liste im Appendix). Die am häufigsten geäußerten Symptome waren hierbei Erschöpfung/Müdigkeit/Abgeschlagenheit (n=77), Muskel-/Gelenkschmerzen/Schwäche (n=65), Bauchschmerzen (n=54), Juckreiz (n=43) und Diarrhoe (n=36). Am anderen Ende des Spektrums finden sich mit jeweils einer einzigen Nennung unter anderem Symptome bzw. Begriffe wie Tinnitus, schmerzhafter Stuhlgang oder Augenringe. Patienten, welche sich die initiale Verdachtsdiagnose nach Eigenrecherche selbst gestellt hatten, gaben signifikant häufiger Schlafprobleme als Top 5-Symptom an. Umgekehrt wurden Schwellungen der Haut, zum Beispiel des Gesichts, der Unterschenkel oder der Augenlider, jedoch nicht des Halsbereichs, signifikant häufiger von Patienten mit ärztlich gestelltem MCAS-Verdacht genannt.

Hypotonie wurde von 6 Patienten als Top 5-Symptom genannt und von 22 Patienten im SAS-Fragebogen zu Visite 1 weder bejaht noch verneint. Die gemittelten Werte für Hypotonie im SAS aller Patienten lagen zwischen 16,83% (Visite 3; n=70) und 29,60% (Visite 1, n=78) vom möglichen Maximalscore.

Patienten, die über Eigenrecherche auf das Thema MCAS gestoßen waren, berichteten im Vergleich zu Patienten mit ärztlich gestellter MCAS-Verdachtsdiagnose signifikant häufiger von Schlafstörungen als Top 5-Symptom (zweiseitige Signifikanz im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest  $p = 0,020$ ).

Keine Unterschiede in den Häufigkeiten der geäußerten Top-5-Symptomatik bestanden zwischen Patienten mit kontinuierlichen Beschwerden und Patienten mit zusätzlich schubweise auftretenden Beschwerden.

#### 5.5 Labordiagnostik

Bei keinem der eingeschlossenen Patienten bestanden klinische (kutane) oder laborchemische (Tryptase > 20 ng/ml, *Kit*-D816V-Mutation im Blut) Hinweise auf eine systemische Mastozytose.

Bei 70 Patienten wurde bereits im Vorfeld CgA bestimmt, dabei zeigten 57 Patienten Normwerte. Bei 13 Patienten wurde ein über den Grenzwert von 102 ng/ml (63)

erhöhtes CgA nachgewiesen, welches mit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Antihistaminika (z.B. Famotidin) assoziiert war. Das Gesamt-IgE zeigte sich bei 15 Patienten über 100 IU/ml erhöht, was häufig mit einer vorbekannten Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis wie einer Typ 1-Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel (n=3) oder Wespengift (n=1), allergischen Rhinitis (n=10), allergischem Asthma bronchiale (n=7) und/oder atopischen Dermatitis (n=4) assoziiert war. Im Übrigen zeigten alle Patienten Normwerte seitens des Differentialblutbildes, der Leber- und Nierenwerte sowie des Entzündungsmarkers CRP (C-reaktives Protein).

Eine Blutentnahme zur Bestimmung der basalen Serumtryptase fehlte bei drei Patienten, welche nach telefonischer Erstvisite aufgrund der Ausgangs-, Reise- und Kontaktbeschränkungen im Rahmen der COVID-19-Pandemie im Frühjahr 2020 (siehe Kapitel 6.4) keine Folgekonsultationen mehr wahrnehmen

konnten. Von den übrigen 97 Patienten zeigten 5 einen über den Laborgrenzwert von 11,4 ng/ml sowie 10 Patienten einen über 8,0 ng/ml erhöhten basalen Tryptasewert (Abbildung 11). Beim Vorliegen von mehreren Messungen (wenn dies zum Beispiel zur Visite 2 nochmals veranlasst wurde) wurde der Mittelwert der vorliegenden Basalwerte ermittelt verwendet. Zwischen Patienten mit erhöhter basaler Tryptase >11,4 ng/ml, Patienten mit Werten zwischen 8,0 und 11,4 ng/ml und den Patienten mit Normwerten zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der angegebenen Symptome im Top 5- oder Schubfragebogen.

Serumtryptase (ng/ml)

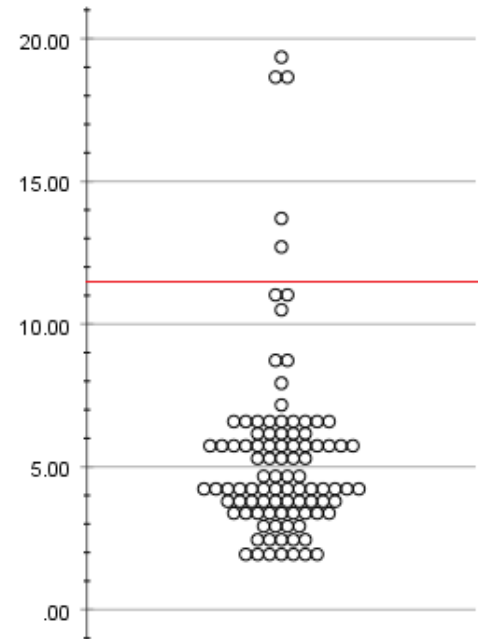


Abbildung 11: Punktdiagramm der basalen Serumtryptasewerte; der Laborgrenzwert von 11,4 ng/ml ist mittels roter Linie dargestellt. (N=97).

## 5.6 Tryptasemessungen im Schub

Von den 79 Patienten mit erfolgter Blutentnahme im Schub konnten 24 einen, 24 zwei und 31 drei Tryptasewerte vorweisen. Beim Vorliegen mehrerer Werte wurde jeweils der höchste Wert zum Vergleich mit dem Basalwert herangezogen.

Zwei Patienten erfüllten das Kriterium eines Anstiegs der Serumtryptase im Schub um mindestens 2 ng/ml + 20% verglichen zum Mittelwert des individuellen Basalwertes.

Angesichts der Beobachtung, dass nur 2 Patienten den durch Valent et al. definierten Tryptase-Mindestanstieg von 2 ng/ml + 20% verglichen zum Basalwert im Schub (1) erreichten, entschieden wir uns, zusätzlich andere Schwellenwerte für einen Tryptaseanstieg zu untersuchen. So erreichten 6 Patienten im Schub einen Tryptaseanstieg von mindestens 1 ng/ml + 10% vom Basalwert sowie 12 Patienten einen Anstieg von mindestens 1 ng/ml + 5% in Bezug auf den individuellen Basalwert (Abbildung 12).

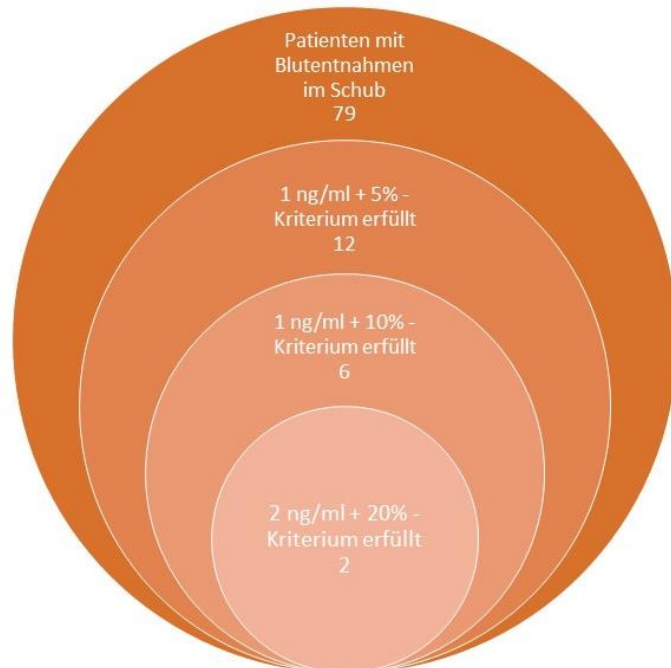


Abbildung 12: Anzahl der Patienten mit Blutentnahmen im Schub bzw. erfüllten Schwellenwerten für Mindestanstieg der Serumtryptase.

## 5.7 Therapieansprechen

Von den 83 Patienten mit vollständig durchlaufenden Abklärungsprogramm bis einschließlich Visite 3 war ein Therapieansprechen in drei Fällen nicht beurteilbar. Grund dafür war eine bereits bestehende mastzellspezifische Medikation inklusive regelmäßiger Einnahme eines H1-Antihistaminikums, die vor Beginn der durch uns empfohlenen Therapie nicht abgesetzt werden konnte, sodass kein Vergleichswert im unbehandelten Zustand verfügbar war (n=1). In anderen Fällen wurden die Medikamente nicht in ausreichendem Umfang (d.h. mindestens ein H1-Antihistaminikum in der Standarddosierung über einen Zeitraum von mehreren Wochen) eingenommen (n=2). Dies wiederum war hauptsächlich auf die Angst vor Nebenwirkungen und/oder medizinische Gründe (zum Beispiel einen stationären Klinikaufenthalt zur Abklärung von Beschwerden ohne MCAS-Assoziation) zurückzuführen.

Gemäß SAS zeigten 16,7% volles, 32,1% teilweises und 51,3% kein Ansprechen auf die bei Visite 2 empfohlene Antimediatortherapie (n=78). In der krankheitsassoziierten Lebensqualität erreichten im QoL-Score 10,8% volles, 28,9% teilweises und 60,2% kein Ansprechen (n=83). Im SCT erreichten 24,1% Symptomkontrolle durch die Medikation, bei den übrigen 75,9% war keine komplette Symptomkontrolle zu verzeichnen (n=83) (Abbildung 13).

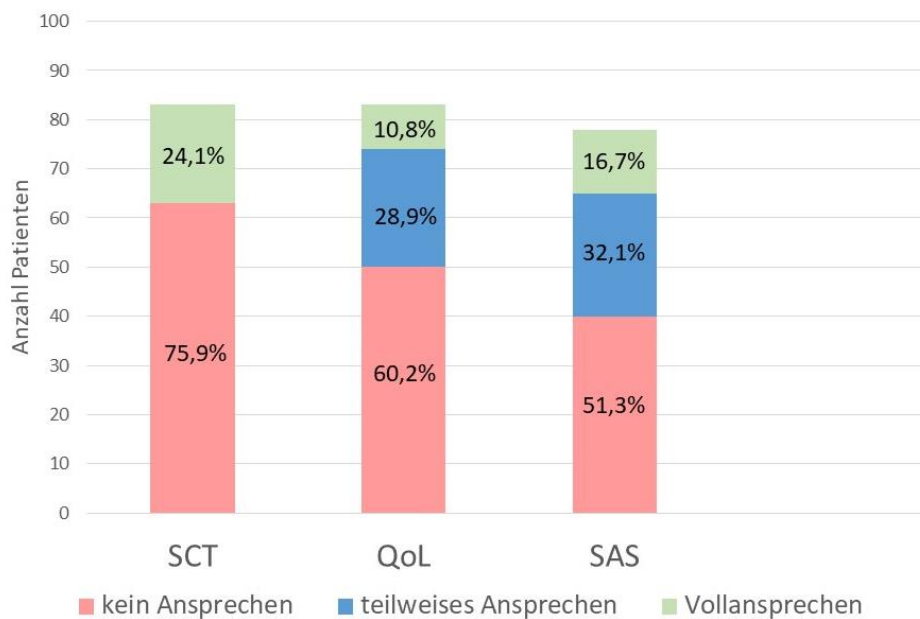


Abbildung 13: Darstellung Häufigkeiten von Nicht- (rot), Teil- (blau) und Vollansprechern (grün) gemäß SCT (links), QoL (Mitte) und SAS (rechts).

24 Patienten zeigten ein Vollansprechen in mindestens einem der drei Fragebögen SAS, QoL-Fragebogen oder SCT (Abbildung 14). Bei 7 Patienten traf dies nicht zu; ihr klinisches Gesamtbild zur Abschlussvisite konnte jedoch trotz chronischer Beschwerden im Rahmen bekannter Komorbiditäten einen deutlichen positiven Effekt der Therapie vermitteln, sodass auch diese als Ansprecher gewertet wurden. Insgesamt war somit bei 31 Patienten ein Therapieansprechen auf die empfohlene mastzellspezifische Medikation anhand mindestens eines Fragebogens bzw. deutlich berichteter Verbesserung des Gesamtzustandes und somit die Erfüllung des durch Valent *et al.* definierten Konsensuskriteriums (1) (Abbildung 15) gegeben.

Patienten mit Vollansprechen in SAS, SCT oder QoL (N=24)

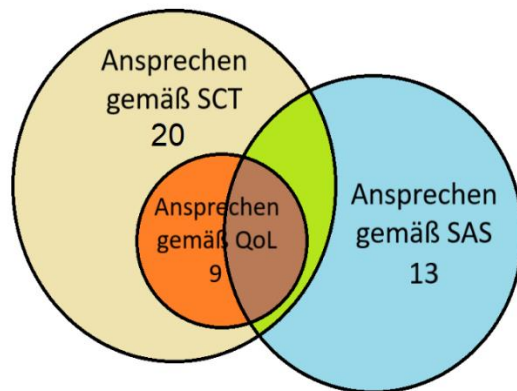


Abbildung 14: Patienten mit Vollansprechen in SAS, SCT oder QoL (N=24). Im SCT, SAS bzw. QoL zeigten sich 20, 13 bzw. 9 Patienten als Vollansprecher. Alle Patienten mit Ansprechen im QoL waren auch Ansprecher im SCT. 8 Patienten erfüllten die Kriterien eines Vollansprechens in allen drei Fragebögen (braune Schnittfläche). Ein Patient sprach gemäß SCT und SAS, nicht jedoch gemäß QoL auf die Therapie an (grüne Schnittfläche).

Einer der beiden Patienten mit MCAS-Diagnose gemäß den durch Valent *et al.* definierten Diagnosekriterien (1) zeigte sowohl in QoL, SAS als auch SCT ein Vollansprechen. Die andere Patientin wies hingegen gemäß SAS nur ein partielles und in QoL sowie SCT kein Ansprechen auf. Dennoch war bei ihr im klinischen Bild sowie anamnestisch eine deutliche Besserung ihres Zustands und insbesondere der als mastzelltypisch (siehe 2.3.1) vermuteten Symptomatik feststellbar, welche sich aufgrund eines vorbekannten Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) (64) nach traumatischer, zweifach operierter Luxation der Kniescheibe mit Sehnenabriss sowie nach Sprunggelenksfraktur links jedoch nicht in den Fragebögen spiegelte.

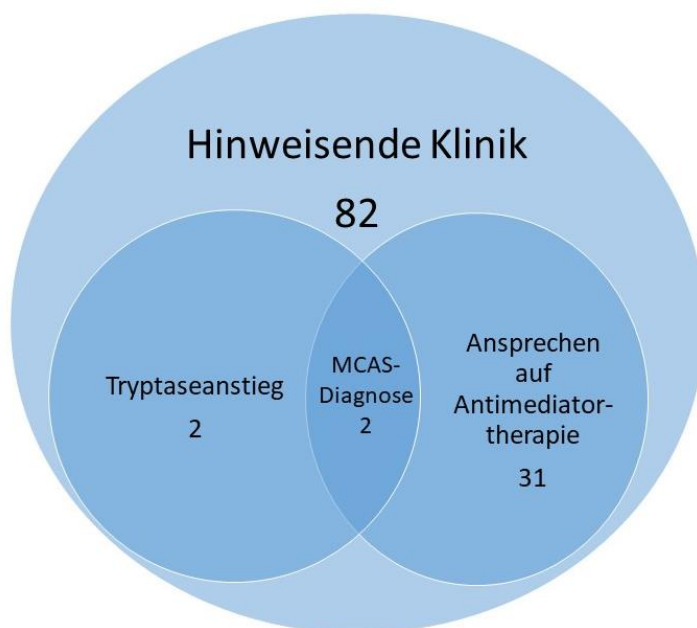


Abbildung 15: Venn-Diagramm zum Vorliegen der drei aktuellen, durch Valent *et al.* definierten Konsensuskriterien (1) bei den Patienten mit vollständigem Durchlaufen des Abklärungsprogramms (n=82).

Des Weiteren lagen bei der Patientin ein EDS vom hypermobilen Typ, eine (medikamentös behandelte) Hypothyreose, rezidivierende Gastritiden, eine Migräne ohne Aura sowie Fehlstellungen der Wirbelsäule vor. Unser ärztliches Team entschied sich deshalb, auch bei ihr ein Ansprechen auf die Therapie als gegeben zu werten, da sich insbesondere Quaddeln und Durchfall (zwei typische Symptome bei Mastzellaktivierung) im SAS unter Therapie deutlich besserten. Somit erfüllten diese beiden Patienten – zusammen mit der bereits zu Programmbeginn vorausgesetzten passenden Klinik – die Diagnosestellung eines MCAS (gemäß der durch Valent *et al.* formulierten Konsensuskriterien (1)).

Zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Ansprechen auf die verordnete Antimediatorthapie gab es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der genannten Top 5-Symptome. Bei den Patienten mit Therapieansprechen gehörten Bauchschmerzen, Durchfall und Juckreiz mit durchschnittlich 66,6%, 62,9% bzw. 60,4% Verbesserung zu jenen Top 5-Symptomen mit der deutlichsten Verbesserung in der jeweiligen Domain des SAS vor und nach Therapie. Zudem zeigten die SAS für die häufigsten Top 5-Symptome Erschöpfung/Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Muskel-/Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen, Juckreiz sowie Durchfall unter Therapie eine signifikante Besserung ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zur Visite 2 unmittelbar vor Beginn der Therapie (Abbildung 16). Dies traf mit Ausnahme des Symptoms Erbrechen auch auf alle anderen Symptome im SAS-Fragebogen bei den Vollansprechern zu.

Mit Ausnahme der Symptome Quaddeln, Keuchen und Halsschwellung war die prozentuale Besserung aller Symptome im SAS signifikant höher für Therapieansprecher verglichen mit Nichtansprechern.

Interessanterweise zeigten auch als Nichtansprecher eingeordnete Patienten in den Domänen Juckreiz, Quaddeln und Flush des SAS eine signifikante (2-seitige Signifikanz  $p < 0,05$ ) Besserung auf die Antimediatorthapie. Für alle anderen Beschwerden war keine signifikante Besserung zwischen Visiten 2 und 3 feststellbar (Abbildung 17), sodass ultimativ kein Therapieansprechen gemäß den durch uns definierten Kriterien (siehe 4.3.2.3) vorlag.



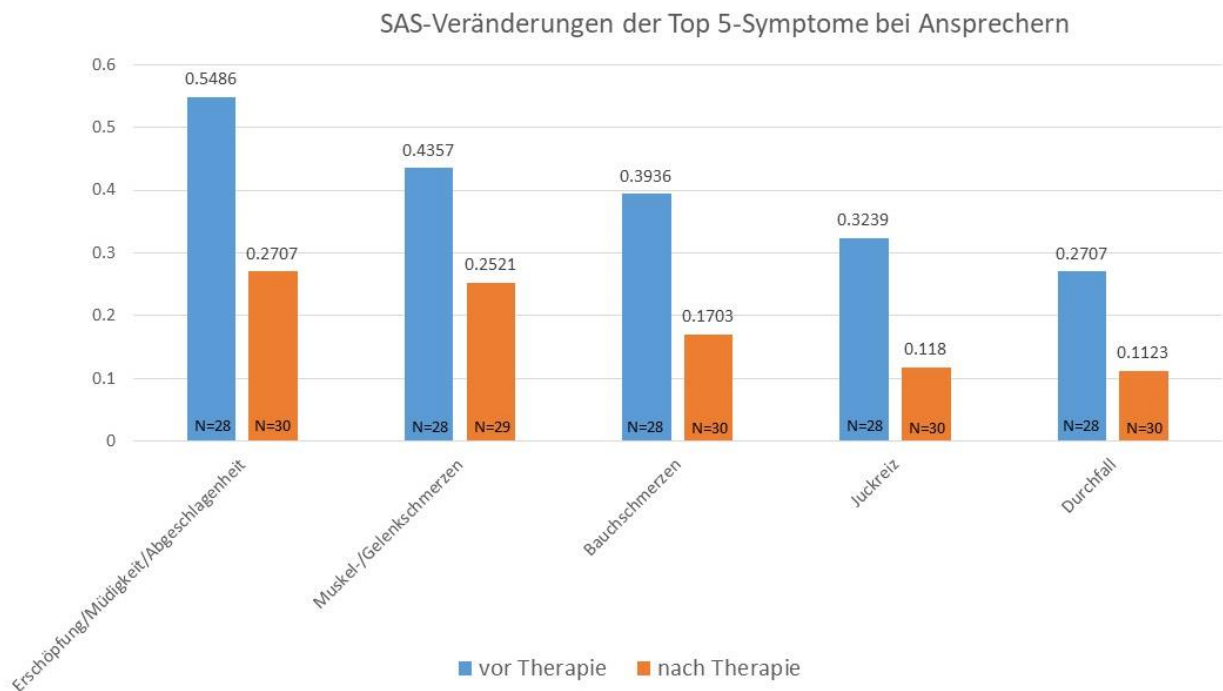


Abbildung 16: Mittelwerte der SAS vor (blau) und nach Therapie (orange) für die fünf häufigsten Top 5-Symptome bei Therapieansprechern.

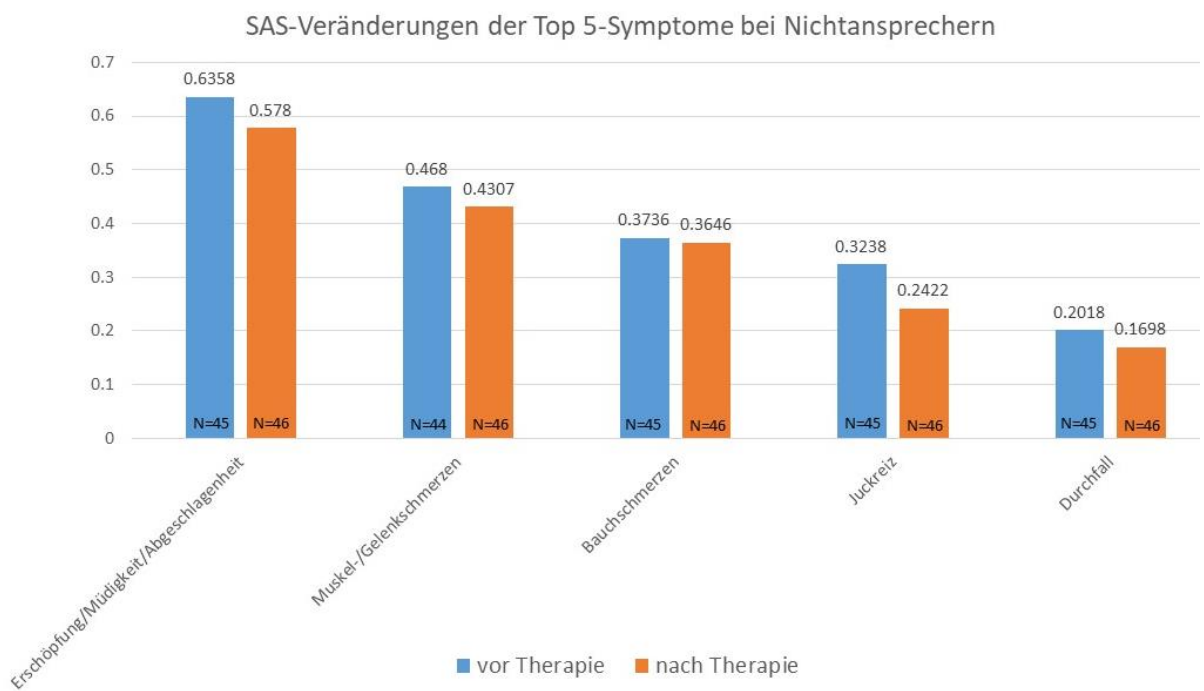


Abbildung 17: Mittelwerte der SAS vor (blau) und nach Therapie (orange) für die fünf häufigsten Top 5-Symptome bei Nichtansprechern auf die empfohlene Therapie.

Patienten mit Therapieansprechen wiesen im Vergleich zur Patientengruppe ohne Therapieansprechen im Mittel einen signifikant ( $p < 0,05$ ) höheren SCT-Score (d.h. bessere Symptomkontrolle) sowie einen signifikanten tieferen Score im QoL-

Fragebogen (d.h. geringer eingeschränkte Lebensqualität) vor Einleitung der Antimediatorthherapie auf (Tabelle 3).

|                                   | <b>Therapieansprecher</b> | <b>Kein Therapieansprechen</b> |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| <b>Mittlere QoL vor Therapie</b>  | 0,53 (n=30)               | 0,61 (n=45)                    |
| <b>Mittlerer SCT vor Therapie</b> | 6,59 (n=29)               | 3,38 (n=39)                    |

*Tabelle 3: Mittelwerte für QoL und SCT jeweils vor Therapie für Therapieansprecher bzw. Nicht-Ansprecher.*

Von den 12 Patienten mit Erfüllung des durch uns festgelegten Mindestanstiegs der Serumtryptase im Schub von mindestens 1 ng/ml + 5% des Basalwerts (siehe Kapitel 5.6) zeigte die Hälfte (n=6) ein Ansprechen auf die empfohlene Antimediatorthherapie. Unter den übrigen 6 Patienten waren 5 Nichtansprecher; bei einer Patientin war ein Therapieansprechen aufgrund ihres vorzeitigen Programmabbruchs nicht beurteilbar. Unter den Patienten mit Tryptaseanstieg im Schub um mindestens 1 ng/ml + 5% des Basalwerts wiesen die Nichtansprecher (n=5) verglichen mit den Ansprechern (n=6) signifikant höhere Werte im HADS-D-Depressivitätswert (13,17 versus 5,00 bei Ansprechern; einseitige Signifikanz p=0,003), HADS-D-Angstwert (11,33 versus 6,00; einseitige Signifikanz p=0,040), geringere Symptomkontrolle (2,00 versus 6,40, einseitige Signifikanz p=0,013) sowie stärker eingeschränkte QoL (0,71 versus 0,47; einseitige Signifikanz p=0,001) vor Therapiebeginn auf. Keine Unterschiede zeigten sich hinsichtlich Demographie (Alter, Geschlecht) und Beschwerdeprofil (Art und Häufigkeit der Symptome, Beginn der Beschwerden).

## 5.8 Angegebene Beschwerden im Schub

Unter denjenigen Patienten mit vorhandenen Daten aus den Fragebögen im Schub (n=79) wurden folgende Symptome von den meisten Patienten in mindestens einem Schub angegeben: beeinträchtigt Allgemeines (n=73), Kopfschmerzen (n=61), Hitzegefühl (n=60), Juckreiz (n=59), Blähungen (n=59), Bauchschmerzen (n=58) und Rötungen (n=56).

Betrachtet man die Gruppen mit bzw. ohne Tryptaseanstieg im Schub um mindestens 1 ng/ml + 5% (Tryptaseschwankung) gesondert, so lassen sich folgende Unterschiede feststellen: Patienten mit Tryptaseerhöhungen von mindestens 1 ng/ml + 5% verglichen zum Basalwert (n=12) kreuzten im Schubbogen signifikant häufiger „Atembeschwerden“ und „Husten“ an. Die Patientengruppe ohne Tryptaseanstieg und

mit vorhandenen Schubfragebögen (n=61) gaben hingegen signifikant häufiger Übelkeit an.

Ein Zusammenhang von Tryptaseanstiegen im Schub um mindestens 1 ng/ml + 5% des Basalwerts mit einem diagnostizierten Asthma konnte nicht festgestellt werden.

## 5.9 Neben- und Differenzialdiagnosen

Die häufigsten bei Visite 1 angegebenen Nebendiagnosen waren Depression/Angst-/Panik-/Zwangsstörungen (n=24), eine nachgewiesene Intoleranz gegen Fruktose und/oder Laktose (n=22), chronische Gastritis (n=18), Reizdarmsyndrom (n=17), Asthma (n=17), CFS (n=15) und Fibromyalgie (n=15). 6 Patienten berichteten von einem diagnostizierten oder verdächtigten Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS). Für Patienten mit bzw. ohne Vorliegen dieser Erkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Ansprechens auf die verordnete Antimediationstherapie oder eines Tryptaseanstiegs im akuten Schub um mindestens 1 ng/ml + 5%. Für keine dieser Nebendiagnosen war eine signifikante Häufung einer MCAS-Diagnosestellung feststellbar.

20 Patientinnen berichteten von mindestens einer der folgenden Diagnosen aus dem gynäkologischen Spektrum: Adenomyose, Gebärmutterosenkung, Endometriose, Fibroadenome der Brust, (Zustand nach) Brustkrebs, Uterusmyome, Ovarialzysten, polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) oder rezidivierende Aborte.

Bei Patienten, bei denen nach Durchlaufen des Abklärungsprogramms ein MCAS anhand der Konsensuskriterien (1) nicht bestätigt werden konnte, tauchten teilweise Nebendiagnosen auf, die ihrerseits als mögliche Erklärung für deren Beschwerden in Frage kommen könnten. Diese beinhalteten: CFS (n=10), Depression/Angststörungen (n=5), Fibromyalgie (n=5), chronische Urtikaria (n=4), psychosomatische Erkrankungen (n=3), allergisches Asthma/bronchiale Hyperreagibilität (n=2), atopische Erkrankungen (z.B. atopische Dermatitis; n=2), Clusterkopfschmerz (n=1), degenerative Arthrose (n=1), hormonelle Störungen (n=1), Interkostalneuralgie (n=1) und Osteoporose als Langzeit-Nebenwirkung einer Therapie mit Kortikosteroiden (n=1).

## 5.10 Ergebnisse des HADS-D und angegebene psychiatrische Nebendiagnosen

Insgesamt 26 Patienten erreichten im HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version) einen auffälligen Wert von jeweils mindestens 11 Punkten. Bei 10 dieser Patienten war eine Depression, Angst-, Panik- oder Zwangsstörung vorbekannt. Die übrigen 16 Patienten mit positivem HADS-D gaben nicht an, eine dieser Nebendiagnosen zu haben und/oder es waren keine in den vorliegenden Arztbriefen vermerkt.

Unter 24 Patienten mit anamnestisch bekannter Depression, Angst-/Panik- oder Zwangsstörung zeigten sich 5 Patienten sowohl in HADS-D-Angst- als auch -Depressivitätswert unauffällig, wobei 3 Patienten als Begleitmedikation Antidepressiva wie SSRI einnahmen (Abbildung 18).

Der Zusammenhang von pathologischen HADS-D-Scores mit einer vorbekannten psychiatrischen Diagnose zeigte sich, verglichen mit Patienten mit unauffälligen Werten in HADS-D-A- und/oder -D-Score, im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest als signifikant (einseitige Signifikanz  $p=0,025$ ).

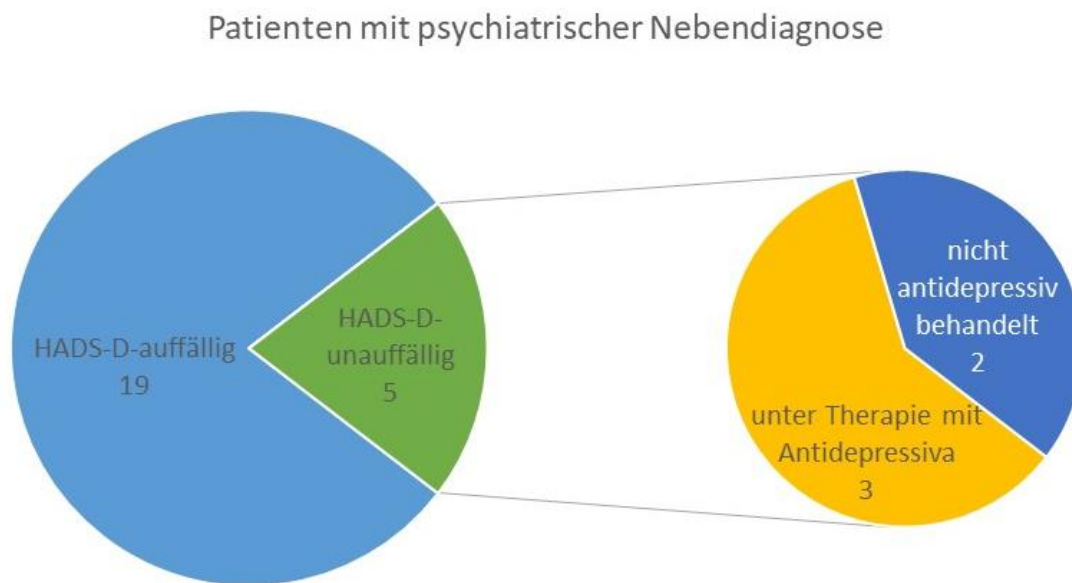


Abbildung 18: Patienten mit psychiatrischer Nebendiagnose. Von 24 Patienten mit einer vorbekannten Depression, Angst-, Panik- oder Zwangsstörung waren 5 in beiden HADS-D-Scores unauffällig; von diesen standen wiederum 3 unter medikamentöser Therapie mit Antidepressiva.

In der Gruppe von Patienten mit auffälligem HADS-D-A- und HADS-D-D-Wert war weder im SAS noch im QoL ein Vollansprechen auf die empfohlene Antimediationstherapie zu verzeichnen; Patienten mit unauffälligem HADS-D-A und -D

(n=34) zeigten anhand dieser Scores signifikant häufiger Vollansprechen. Bei den HADS-D-Auffälligen zeigte sich ein partielles Ansprechen bei 30,0% im SAS- sowie 27,3% im QoL-Fragebogen. 14,3% erreichten Symptomkontrolle gemäß SCT (Abbildung 19).

Mit durchschnittlich 3,0 Punkten (n=20) war der SCT bei Erstvorstellung für Patienten mit auffälligen Scores in beiden HADS-D-Fragebögen signifikant tiefer als jener bei Patienten mit jeweils unauffälligen Werten (5,25; n=32). Dieselbe Tendenz zeigt sich auch in allen weiteren im Laufe des Programms erhobenen SCT-Scores, ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei den HADS-D-Auffälligen gaben im Top-5 Fragebogen 50% der Patienten an, dass ausschließlich kontinuierliche Beschwerden ohne Schübe bestehen, wohingegen es bei den in beiden Fragebögen Unauffälligen 29,4% waren. Dieser Effekt war mit einem einseitigem  $p=0,052$  im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest statistisch jedoch nicht signifikant. Keine Unterschiede zwischen HADS-D-Auffälligen und -Unauffälligen zeigten sich bezüglich der Häufigkeit der Top 5-Symptome oder eines Tryptaseanstiegs im Schub um mindestens 1 ng/ml + 5% (22,2% bei HADS-D-Positiven, n=18; 16,7% bei HADS-D-Negativen, n=30).

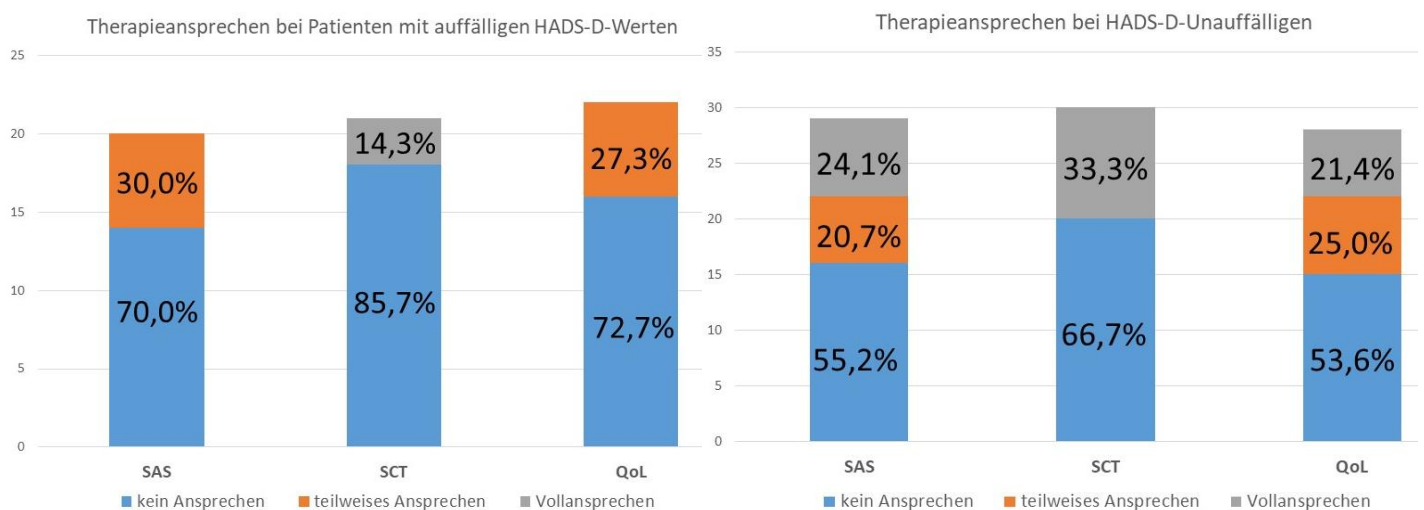


Abbildung 19: Ansprechraten auf die empfohlene Antemediatortherapie bei Patienten mit pathologischen (links) bzw. unauffälligen (rechts) Werten in jeweils beiden HADS-D-Scores.

## 6. Diskussion

Die Definition des Krankheitsbildes MCAS bzw. Mastzellaktivierung ist aktuell Gegenstand steter Diskussionen in der Gesellschaft und Wissenschaft und befindet sich weiterhin stark im Fluss. Weder bei Ärzten und Wissenschaftlern noch bei Betroffenen bzw. Laien herrscht Einigkeit darüber, wie bei der Definition, Diagnostik und Therapie am besten vorzugehen ist. So klagen die meisten Betroffenen darüber, dass ihre behandelnden Ärzte in der Niederlassung oder sogar in speziellen Zentren diese Diagnose nicht kennen würden. Andere würden sich mit der Diagnose überfordert fühlen und diese falsch einordnen. Im Kontrast hierzu steht, dass in zahlreichen Webseiten (beispielsweise Wikipedia, MCAS Hope e.V. mastzellaktivierung.info), sozialen Medien (Facebookgruppen etc.) und Internetforen mit einem gewissen Selbstverständnis über die Charakteristika dieses propagierten Erkrankungsbildes berichtet und sich untereinander darüber ausgetauscht wird. Nicht selten werden dabei z.B. Zusammenhänge mit einer vermuteten Nahrungsmittelintoleranz, Histaminunverträglichkeit oder „multiplen Chemikaliensensitivität“ gezogen. Evidenzbasierte Daten zur Begründung der gezogenen Schlussfolgerungen und Meinungen zu MCAS sind jedoch nur selten vorzufinden. Ferner berichten Betroffene in diesen Foren kritisch über ihre Erfahrungen mit Ärzten im Umgang mit ihren individuellen Symptomen und über die fehlende Akzeptanz, die sie von Ärzten und der Gesellschaft bezüglich ihrer Beschwerden erfahren. Umso größer ist häufig der Wunsch, dass nach langer Leidensgeschichte endlich Klarheit und Sicherheit über die Diagnose MCAS geschaffen werden soll und dieses Erkrankungsbild allgemein unter Ärzten und in der Gesellschaft endlich akzeptiert wird. Besonders laut ist dabei der Ruf nach mehr aufklärender Forschung zum Thema Mastzellaktivierung zu hören. Dies führte jüngst dazu, dass die Patientenorganisation MCAS Hope e.V. einen Spendenaufruf zur Finanzierung eines multizentrischen Forschungsprojekts initiierte.

Tatsächlich sind in der aktuellen medizinischen Fachliteratur kaum evidenzbasierte klinische Daten zur genaueren Epidemiologie, Pathogenese, spezifischen Symptomatik und Labordiagnostik des MCAS vorhanden. Auf der anderen Seite existieren zahlreiche Expertenmeinungen und verschiedene Versionen von „Konsensuskriterien“, wie bei Verdacht auf ein MCAS vorzugehen ist. So diene die theoretische Vorstellung eines Krankheitsbildes mit systemischer Aktivierung von Mastzellen, gepaart mit der Erfahrung zu bekannten Erkrankungen mit ähnlichen

pathophysiologischen Vorgängen, als Grundlage für die durch Valent et al. (1) definierten Konsensuskriterien. In dem von Afrin, Molderings *et al.* formulierten „Consensus-2“ (44) wurden eher die von Patienten mit *Verdacht* auf MCAS berichteten Beschwerden ausschlaggebend bei der Definition der Diagnosekriterien bewertet. Plakativ formuliert geben Valent et al. somit eine „MCAS-Passform“ vor, mit welcher die Passgenauigkeit von MCAS-Verdachtspatienten geprüft wird, während Afrin, Molderings *et al.* ihre „MCAS-Passform“ den Verdachtspatienten selbst angepasst haben.

Angesichts dieser kontrovers geführten Diskussion zum Thema MCAS, fehlenden evidenzbasierten Daten von Patienten mit gesichertem MCAS und dem starken Bedürfnis nach Abklärung und Aufklärung seitens der zunehmenden Patientenanzahl mit diesem propagierten Erkrankungsbild wurde das vorgestellte MCAS-Abklärungsprogramm in unserem Zentrum entwickelt. Ziel sollte es sein, systematisch klinische und epidemiologische Daten von Patienten mit Verdacht auf MCAS zu erheben, auszuwerten und zu prüfen, ob sich die Diagnose anhand vorhandener Kriterien und evidenzbasierter Tests ausschließen bzw. sichern lässt. Weiterhin sollte die Umsetzbarkeit der vielfältig diskutierten und kritisierten Diagnosekriterien nach Valent et al. im klinischen Alltag geprüft und gleichzeitig ein möglicher Ansatz zur standardisierten Evaluation des Ansprechens auf eine Antimediatorthapie untersucht werden.

## 6.1 Begründung des gewählten Aufbaus dieses Abklärungsprogramms

Bei der Entwicklung des Aufbaus und Umfangs des MCAS-Abklärungsprogrammes wurden mehrere Aspekte einbezogen. Einerseits sollte vorrangig dem Wunsch einer umfangreichen und ganzheitlichen spezialisierten Diagnostik seitens der Patienten bezüglich MCAS nachgekommen werden. Andererseits sollte das Programm eine Basis dafür sein, um möglichst viele wissenschaftliche Fragestellungen systematisch untersuchen zu können. Aus diesen Gründen erfolgte an Visite 1 ein ausführliches standardisiertes Anamnesegespräch, das in den meisten Fällen bis zu eine Stunde in Anspruch nahm. Nach diesem Gespräch wurden ausführliche (angepasst an die geäußerten Beschwerden) differentialdiagnostische Blutuntersuchungen angesetzt, um andere relevante Differentialdiagnosen auszuschließen – als Beispiel kann die Bestimmung von Rheumafaktoren im Blut bei Hinweisen auf eine rheumatologische Ursache der Beschwerden genannt werden. Mit dem gewählten anschließenden

Zeitraum von 6 Wochen sollte den Patienten keine zu langfristige, aber dennoch repräsentative Zeitspanne gegeben werden, um einerseits ihre Beschwerden systematisch zu dokumentieren und zu überwachen. Gleichzeitig sollte der Zeitraum angemessen sein, um sich bei Schüben ihrer Beschwerden für Blutabnahmen zur wiederholten Tryptasebestimmung vorzustellen. In den 6 Wochen nach Visite 2 sollte den Patienten wiederum ausreichend Zeit gegeben werden, um die Wirkung der empfohlenen Antimediatorthherapie auf ihre Beschwerden zu reflektieren. Durch diesen Aufbau des Programms konnten nicht nur standardisiert die Umsetzbarkeit der nach Valent et. al definierten Kriterien (1) geprüft werden, sondern es ergab sich zudem ein ausreichend langer Zeitraum, um Krankheitsaktivität, Lebensqualität und Beschwerdeprofile mittels verschiedener Fragebögen standardisiert zu evaluieren.

## 6.2 Diskussion der Ergebnisse

### 6.2.1 Durchführbarkeit des Abklärungsprogramms und Aussagekraft der ermittelten Daten

Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten mit Verdacht auf MCAS, die sich mehrmals im Monat bereits vor Initiierung des systematischen Abklärungsprogrammes im Rahmen unserer regulären MAD<sup>3</sup>-Sprechstunde vorgestellt hatten, wurde für uns bereits früh ersichtlich, dass keine weiteren Rekrutierungsstrategien notwendig waren. Patienten, die in den drei Monaten vor Beginn des Abklärungsprogramm aufgrund von MCAS-Verdacht um einen regulären Termin in der MAD<sup>3</sup>-Sprechstunde baten, wurden über unser Sprechstundenteam über das anstehende Programm informiert und bei Interesse auf eine Warteliste gesetzt. Dies traf in der Regel auf positive Rückmeldung und führte dazu, dass das Interesse am Programm dessen Kapazitäten klar überstieg. So hatten im Oktober 2019 20 Patienten die Diagnostik durchlaufen oder waren einbestellt, während 55 weitere bereits auf der Warteliste standen. Im weiteren Verlauf des Programms von Dezember 2019 bis Juli 2020 konnten wir feststellen, dass zunehmend über die Existenz unseres Programmes von Teilnehmern in Internetforen und -portalen berichtet wurde. Dies führte zu zusätzlichen Anmeldungen und erleichterte insgesamt die Rekrutierung von Patienten enorm.

Zusammenfassend zeigte sich trotz des großen Umfangs, der Komplexität, Anforderungen und Länge dieses Abklärungsprogrammes eine hohe Compliance der eingeschlossenen Patienten. Mit 83 von ursprünglich 100 eingeschlossenen Patienten, die das Programm bis zur Visite 3 nach 12 Wochen vollständig durchlaufen



haben, kann geschlussfolgert werden, dass die Durchführung gelungen ist und die gesammelten Daten ein repräsentatives Abbild darstellen, auch wenn im Vergleich zu anderen Studien eine verhältnismäßig kleine Kohorte untersucht wurde. Als mögliche Gründe für diese gute Compliance und somit Durchführbarkeit unseres Programms sehen wir zuallererst den zumeist hohen Leidensdruck der sich mit MCAS-Verdacht vorstellenden Patienten, der zugleich mit einer großen Hoffnung für Diagnosestellung sowie Ratschlägen bei Therapieansätzen verknüpft war. So brachten viele Patienten zu Programmbeginn ihre Dankbarkeit uns gegenüber zum Ausdruck und merkten an, dass wir die ersten seien, die sich ausreichend Zeit nehmen würden, um sich ihren Beschwerden genauer zu widmen. Andererseits war sicherlich auch die Tatsache, dass dieses Programm an einem renommierten Zentrum für Mastzellerkrankungen an der geschichtsträchtigen Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde, ausschlaggebend für eine Teilnahme von Patienten aus ganz Deutschland. Alle eingeschlossenen Patienten berichteten über Beschwerden aus mindestens zwei verschiedenen Organsystemen, ein Kriterium, das erwartungsgemäß am leichtesten zu erfüllen war. Die am schwierigsten umzusetzende Maßnahme und das für die Auswertung und Durchführbarkeit dieses Programms am stärksten einschränkende Kriterium stellte die Blutabnahme der Tryptase im Schub (höchstens 4 Stunden nach Beschwerdebeginn) dar. Aus verschiedenen Gründen konnte von insgesamt 21 Patienten kein Tryptasewert in Assoziation mit einem Schub bestimmt werden. Dies lag zum einen daran, dass ihre Beschwerden überwiegend nachts oder an Wochenenden/Feiertagen oder zu Schließzeiten unserer Sprechstunde oder der von anderen Kollegen aufgetreten waren und dadurch keine Blutabnahme möglich war. Zum anderen fiel es einigen Patienten schwer, Schübe und Verschlechterungen ihrer Beschwerden einzuschätzen. Unserer Erfahrung nach wird daher eine zum Zeitpunkt von Schüben durchzuführende diagnostische Blutentnahme zur Diagnosestellung bzw. Ausschluss eines MCAS ein erschwert zu realisierendes Kriterium bleiben. Die Umsetzbarkeit der Beurteilung des Therapieansprechens über den festgesetzten Zeitraum von 6 Wochen war hingegen deutlich besser realisierbar, worin sich der starke Behandlungswunsch dieser Patientenpopulation deutlich widerspiegelt.

## 6.2.2 Patienten mit Verdacht auf MCAS kommen häufig durch Eigenrecherche auf das Thema und zeigen ein sehr heterogenes Bild an unspezifischen Symptomen

Hinsichtlich der klinischen Präsentation bei Erstvorstellung trafen wir auf eine erwartungsgemäß große Heterogenität an geäußerten Beschwerden. So gaben 100 Patienten in unserem Top-5-Fragebogen insgesamt 87 verschiedene Symptome an, an denen sie mehrmals in der Woche leiden würden. Diese starke Vielfalt an Beschwerden spiegelt am ehesten die vielfach in den (sozialen) Medien vertretene Auffassung des „Consensus-2“ um Molderings *et al.* (44) wider, die MCAS als ein Erkrankungsbild definieren, das sich durch bis zu 111 Beschwerden äußern könne. Interessant war dabei die Beobachtung, dass viele Patienten sich dabei nicht auf nur ausdrücklich maximal fünf zu benennende Symptome in diesem Fragebogen begrenzen konnten, sondern teilweise bis zu 11 Beschwerden aufführten. Weiterhin war auffällig, dass einige Patienten gewisse Begriffe, Krankheiten und Befindlichkeiten nicht von Symptomen bzw. Beschwerden abgrenzen konnten. So wurden unter anderem *Sonnenunverträglichkeit*, *Gelenkinstabilität* oder *Augenringe* als Symptom im Rahmen dieser Top 5-Fragebögen genannt. Trotz dieses insgesamt sehr heterogenen Beschwerdebildes fielen in unserer untersuchten Patientenpopulation die Symptome Erschöpfung, Muskel- und Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall und Juckreiz am häufigsten. Hypotonie, ein typischerweise mit systemischer Mastzellaktivierung und Anaphylaxien in Verbindung gebrachtes Symptom, wurde nur von 6 Patienten als Top 5-Symptom genannt; der dazugehörige Punkt im SAS-Fragebogen wurde von vielen Patienten ausgelassen. Ansonsten erzielte das Item „niedriger Blutdruck“ relativ niedrige Scores für Symptomaktivität. Dies spiegelt einerseits die Schwierigkeiten einer Blutdruckmessung im akuten Schub, andererseits aber auch den vergleichsweise tiefen Stellenwert dieses Symptoms bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose MCAS wieder.

Die anfängliche Zielsetzung, die Gruppierung bzw. Clusterung der Symptome der Patienten in Gruppen, erbrachte aufgrund der sehr ausgeprägten Heterogenität der Beschwerden keine weiterführenden Ergebnisse und wurde verworfen.

Obwohl die mit Erschöpfung, Muskel- und Gelenksbeschwerden, Bauchschmerzen, Durchfall und Juckreiz geäußerten Top-5 Beschwerden auch bei Patienten mit Mastozytose vorzufinden sind (65), zeigte keiner unserer Patienten das klinische Bild einer kutanen Mastozytose oder systemischen Mastozytose. Eine *Kit* D816V-Mutation

im Blut war bei keinem Patienten nachweisbar. 5 Patienten wiesen leicht über die Norm erhöhte Tryptase-Werte auf, wobei dieses Ergebnis der in der Literatur beschriebenen Quote an erhöhten Werten ohne Krankheitswert entspricht (38). Dennoch könnte überprüft werden, ob bei diesen Patienten eine HcT vorliegt.

Unsere Ergebnisse zeigen auf, dass über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten durch Eigenrecherche, meistens im Internet, auf das Thema Mastzellen und Mastzellenaktivierung gekommen sind. Viele Patienten gaben dabei an, ihre Beschwerden nach einer langen Odyssee an nicht-weiterführenden Arztvorstellungen in Suchmaschinen eingegeben zu haben. Über Webseiten, die sich mit Histaminintoleranz bzw. Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder direkt mit MCAS auseinandersetzen, hätten sie sich dann mit ihren Beschwerden wiedererkannt. Auffallend ist hierbei, dass diese „selbstdiagnostizierten“ Patienten signifikant häufiger Schlafstörungen als Top 5-Symptom nannten. Dieses Symptom ist klassischerweise eher mit neurologischen oder psychiatrischen Diagnosen in Verbindung zu bringen als mit mastzellosoziierten Erkrankungen (66). Umgekehrt sind Patienten, welche initial durch einen Arzt auf die Verdachtsdiagnose MCAS aufmerksam wurden, signifikant häufiger von Hautschwellungen außerhalb des Halsbereichs betroffen. Dies spiegelt womöglich die Expertise des medizinischen Fachpersonals, die Schwellungen (Angioödeme) bekanntlich dermatologisch-allergologischen Erkrankungsbildern wie Typ-1-Allergie, Urtikaria (30) oder HAE (67) zuzuordnen. Keine Unterschiede zeigten sich hingegen bei SCT, HADS-D, Ansprechen auf Antimediatorthapie oder Tryptaseanstieg im Schub.

### 6.2.3 Patienten mit Verdacht auf MCAS sind größtenteils Frauen mittleren Alters

Mit 80% stellten Frauen die überwiegende Mehrheit der an dem MCAS-Abklärungsprogramm teilnehmenden Patienten dar. Durchschnittlich waren diese 45 Jahre alt, wohingegen die teilnehmenden Männer mit durchschnittlich 36,6 Jahren etwas jünger waren. Auch die nicht im Programm eingeschlossenen Patienten waren überwiegend weiblich (84,6%). Die beiden einzigen Patienten in unserem Programm mit nach Valent et al. bestätigter Diagnose MCAS waren hingegen ein 25-jähriger Mann und eine 24-jährige Frau und somit deutlich jünger als der Durchschnitt. Was könnte also eine mögliche Erklärung dafür sein, dass sich vor allem mittelalte Frauen mit V.a. MCAS vorstellen, ohne dass sich diese Diagnose bei Ihnen bestätigen lässt? Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2015 konnte feststellen, dass

Frauen im Vergleich zu Männern tendenziell gesundheitsbewusster leben und sich eher mit Maßnahmen zur Gesundheitsprävention auseinandersetzen (68). Dies deckt sich mit Resultaten einer 2012 veröffentlichten Studie, wonach Frauen häufiger als Männer bereits an einer Screeninguntersuchung zur Krebsvorsorge teilgenommen haben und, ohne spezifische Informationen zum Ablauf einzelner Screeningmethoden, auch eher gewillt sind an einer solchen teilzunehmen (69).

Eine andere mögliche Erklärung kann in dem Einfluss hormoneller Faktoren gesehen werden. Auffällig war, dass 20 Patientinnen über eine vorbekannte gynäkologische Nebendiagnose bei Erstvisite sowie 15 über den zeitlichen Zusammenhang des Auftretens ihrer Symptome bzw. einer Verschlechterung der Beschwerden in Assoziation mit dem Menstruationszyklus berichteten. Differentialdiagnostisch ist hier das Vorliegen eines prämenstruellen Syndroms (PMS) zu diskutieren, welches sich neben psychischen Symptomen wie Dysphorie auch somatisch, beispielsweise in Form von Blähungen oder Muskel- und Gelenkschmerzen, äußern kann (70). Des Weiteren ist angesichts der Demographie unserer Patientinnen auch der Einfluss menopausaler Beschwerden in Betracht zu ziehen, welche durchschnittlich ab Mitte/Ende der Vierzigerjahre auftreten und sich neben klassischen Symptomen wie Hitzewallungen begleitet von Herzrasen auch in Form von Gliederschmerzen, Schlafstörungen oder psychischen Symptomen äußern können (71).

6.2.4 Bei den meisten Patienten, die sich mit Verdacht auf MCAS vorstellen, lässt sich die Diagnose anhand der aktuell gültigen Kriterien nicht bestätigen, wobei die Bestimmungen der Tryptase im Schub den limitierenden Faktor darstellen. Das Hauptziel des vorgestellten MCAS-Abklärungsprogrammes bestand darin, zu prüfen, ob sich die Diagnose von sich mit Verdacht auf MCAS stellenden Patienten anhand der aktuellen Kriterien nach Valent *et al.* (1) bestätigen bzw. ausschließen lässt. Zusammenfassend kamen wir zu dem Ergebnis, dass bei nur 2 von 100 eingeschlossenen Patienten ein MCAS nach diesen Kriterien bestätigt werden konnte. Alle Patienten berichteten über kontinuierliche bzw. schubweise auftretende Beschwerden aus mindestens zwei Organsystemen. Insgesamt berichteten 31 Patienten über eine deutliche Verbesserung der Beschwerden unter Einnahme einer Antimediatorthherapie, die zudem bei 24 Patienten durch Beantwortung der Fragebögen SAS, QoL und SCT objektivierbar war. Das kritischste Kriterium zur Diagnosestellung stellte jedoch die Tryptase-Erhöhung im Schub um 2 ng/ml + 20%

verglichen zum Basalwert dar, die bei insgesamt nur zwei Patienten nachweisbar war. Der 25-jährige männliche Patient zeigte im Schub wiederholt besonders hohe Tryptasewerte von 12 ng/ml, wohingegen der Basalwert gemittelt im Bereich von 4 ng/ml lag. Zudem berichtete er über ein vollständiges Ansprechen, das sich auch in allen drei Fragebögen widerspiegelte. Die 24-jährige weibliche Patientin hatte hingegen auffällig niedrige basale Tryptasewerte von durchschnittlich 1,83 ng/ml und erreichte eine 2 ng/ml + 20%-Erhöhung im Schub nur knapp. Zudem berichtete sie zwar auch insgesamt über eine deutliche Verbesserung der Beschwerden, die sie jedoch vor allem aufgrund weiterhin vorhandener Beschwerden im Rahmen vorbekannter orthopädischen Leiden und einer Migräne mit Aura in den Fragebögen mit vielen aufgeführten unspezifischen Symptomen in ihrer Gesamtheit nicht differenziert genug beantworten konnte. Mit anderen Worten, die in den Fragebögen SAS, QoL und SCT angewendeten Items waren für diese Patientin zu breit gewählt und unspezifisch, um hier genauer differenzieren zu können.

Das Hinzuziehen des gemessenen Tryptasewertes in Bezug auf die schubassoziierten Beschwerden stellte die größten Herausforderungen bei der Diagnosestellung dar. Entweder seien diese Werte aus Patientensicht aufgrund möglicherweise zu gering ausgeprägter Beschwerden nicht repräsentativ genug gewesen. Andererseits waren für viele Patienten die Barrieren für eine Blutabnahme im Schub zu groß. Um uns ein genaueres Bild über die schubassoziierten Tryptaseerhöhungen zu machen, erweiterten wir das bekannte Kriterium des für die Diagnose notwendigen Tryptaseanstieges um 2 ng/ml + 20% verglichen zum Basalwert, indem wir mit 1 ng/ml + 5% einen neuen Schwellenwert für eine relevante Tryptaseveränderung im Schub definierten. Dies empfanden wir als angemessen, da eine Blutentnahme zum genauen Zeitpunkt des maximalen Tryptaseanstiegs aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten in der Regel nicht garantiert war. Zudem ist im Rahmen von Anaphylaxien bekannt, dass der Tryptaseanstieg nach nahrungsmittelassoziertem Anfall geringer ausfällt als medikamentös assoziiert im perioperativen Setting (29) – es ist also denkbar, dass MCAS-Schübe generell mit einer geringeren Freisetzung von Tryptase verbunden sind. Hierbei fiel auf, dass insgesamt 12 Patienten dieses neue Kriterium erfüllten.

Die von Afrin und Molderings *et al.* publizierte Auffassung, Chromogranin A (CgA) sei spezifisch für die Mastzelle und daher ein Marker zur Bestätigung eines MCAS (44), unterstützen unsere Ergebnisse nicht. Bei keinem unserer untersuchten Patienten mit

Verdacht auf MCAS oder sogar in Kliniken gesichertem MCAS konnten erhöhte Werte für CgA festgestellt werden, es sei denn es wurden zum Abnahmezeitpunkt Protonenpumpenhemmer oder H2-Blocker eingenommen. Folglich unterstützen unsere Ergebnisse die Empfehlung des AAAAI-Arbeitsgruppenberichtes (20) sowie die Untersuchungsergebnisse von Hanjra *et al.* (49), dass CgA kein spezifischer Marker für Mastzellaktivierung darstellt. Bei unseren zwei Patienten mit gesichertem MCAS nach Valent *et al.* (1) wurden keine CgA-Werte ermittelt, da eine Patientin bereits bei Visite 1 Protonenpumpenhemmer aufgrund einer Refluxösophagitis bzw. Gastritis einnahm. Bei dem anderen Patienten wurde die Bestimmung dieses Wertes an Visite 1 und Visite 2 akzidentiell nicht durchgeführt, woraufhin nach Visite 3 durch die Einnahme von H2-Antihistaminika und einer dadurch resultierenden möglichen Beeinflussung dieses Wertes darauf verzichtet wurde.

#### 6.2.5 Patienten mit Verdacht auf MCAS und Tryptaseerhöhungen im Schub geben andere Beschwerden an als diejenigen ohne Tryptaseerhöhungen

Im Allgemeinen sind die von Afrin, Molderings *et al.* angegebenen Kriterien mit 111 möglichen Beschwerden (44) im Vergleich zu denjenigen von Valent *et al.* (14 verschiedene (1)) nochmals deutlich vielfältiger und unspezifischer. Dies stellt somit eine Herausforderung für Ärzte dar, eine Mastzellerkrankung als Differentialdiagnose nach der Anamneseerhebung in Erwägung zu ziehen. Aufgrund dieser Problematik haben wir einen Top 5-Fragebogen im Abklärungsprogramm angewendet, um Patienten zu einem frühen Zeitpunkt dazu anzuhalten, selbstständig ihre häufigsten Beschwerden anzugeben. Das Ergebnis, dass 100 Patienten 87 verschiedene Symptome in dem Top 5-Fragebogen angegeben haben, die sie im Rahmen eines möglichen MCAS vermuten, reflektiert dabei ein Kernproblem - die Einordnung von richtungsweisenden Symptomen für MCAS - sehr gut. Erwartungsgemäß waren die geäußerten Beschwerden sehr heterogen, wobei bei gewissen aufgeführten Begriffen wie „Augenringe“ oder „verklebte Faszien“ der Zusammenhang mit einer möglichen Mastzellaktivierung bereits zu Anfang recht unwahrscheinlich erschien. Im Unterschied zur 24-jährigen Patientin beschrieb der männliche Patient mit gesichertem MCAS und Tryptaseerhöhung um 2 ng/ml + 20% im Top 5-Symptomfragebogen neben Fatigue, Durchfall, Juckreiz und Konzentrationsstörungen mit „Kribbelgefühl auf der Haut“ ein (unspezifisches) Symptom, das nur ein weiterer der eingeschlossenen Patienten angegeben hatte. Diese Symptome gab der Patient zudem nochmal in zwei

Situationen im Schub-Fragebogen an. Angesichts der Beobachtung, dass die Bestimmung der Tryptase im Schub aufgrund vieler unterschiedlicher Gegebenheiten (Zeitpunkt, Allgemeinzustand, Öffnungszeiten, Arztpraxen, etc.) einen limitierenden Faktor darstellte, machten wir uns ein differenziertes Bild von den ermittelten Tryptasewerten. Hierbei zeigte sich, dass bei der Mehrheit der Patienten mit vorhandenen Tryptasewertenmessungen im Schub keinerlei Veränderungen zu finden waren, insgesamt 12 Patienten jedoch Erhöhungen um mindestens 1 ng/ml + 5% des Basalwerts vorzuweisen hatten. Diese 12 Patienten unterschieden sich im Top 5-Fragebogen in der Häufigkeit der geäußerten Symptome zwar nicht von den anderen, gaben im Schubbogenfrage jedoch signifikant häufiger „Husten“ und „Atembeschwerden“ an. Husten und Atembeschwerden können hinweisend auf eine Mastzellbeteiligung im Rahmen der geäußerten Beschwerden (27) sein, treten jedoch auch häufig bei chronisch-entzündlichen Atemwegserkrankungen wie Asthma auf. Eine Häufung von bestehenden Asthma-Diagnosen bei Patienten mit Tryptaseerhöhungen um mindestens 1 ng/ml + 5% des Basalwerts konnte in unserer Kohorte nicht nachgewiesen werden. Sicherlich muss dieses Ergebnis nochmals an einer größeren Patientenzahl eruiert werden, um genauere Aussagen treffen zu können. Diejenigen Patienten mit gleichbleibenden Tryptasewerten berichteten signifikant häufiger über „Übelkeit“. Widersprüchlich bleibt jedoch, dass Patienten mit Tryptaseerhöhungen um mindestens 1 ng/ml + 5% verglichen zum Basalwert nicht häufiger auf die Antimedatortherapie ansprachen. Hierbei bleibt zu diskutieren, inwiefern die empfohlene Antimedatortherapie allgemein über eine ausreichende Potenz verfügt, die Beschwerden im Rahmen von Mastzellaktivierung zu kontrollieren. Auf der anderen Seite muss insgesamt der nicht untersuchte Placeboeffekt in den Therapieergebnissen berücksichtigt werden.

6.2.6 Bei Patienten mit vorbekanntem Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie und Ehlers-Danlos-Syndrom ergeben sich keine sicheren Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von MCAS als bei anderen Patienten

Insgesamt gaben unter den teilnehmenden Patienten im MCAS-Abklärungsprogramm 15 Patienten an, an einem diagnostiziertem Chronic Fatigue Syndrome (CFS) zu leiden, bei 15 Patienten war eine Fibromyalgie bekannt und 6 Patienten hatten ein vorbekanntes Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS). Keine dieser Patientengruppen sprach signifikant häufiger auf eine Antimedatortherapie an, noch waren signifikant häufiger

Erhöhungen der Tryptase im Schub um mindestens 1 ng/ml + 5% nachweisbar. Folglich unterstützen unsere Ergebnisse die in einzelnen Publikationen und Fallberichten (3-5) sowie verschiedenen Laienmedien berichtete Assoziation dieser Erkrankungen zu MCAS nicht. Hierbei ist anzumerken, dass sich unter den Patienten mit EDS eine befand, bei der im Verlauf des Abklärungsprogramm ein MCAS nach den durch Valent *et al.* definierten Kriterien (1) festgestellt wurde. Eine Assoziation der Krankheitsbilder EDS und MCAS ist somit nicht gänzlich auszuschließen, anhand der niedrigen Fallzahlen aktuell jedoch nicht mit statistischer Signifikanz belegbar.

#### 6.2.7 Patienten mit Verdacht auf MCAS und sehr geringer initialer Krankheitskontrolle können ihre Beschwerden auch durch eine Antimediatorthherapie schlecht kontrollieren

Insgesamt 31 Patienten wurden von uns als Therapieansprecher gewertet. Bei 24 davon konnte dies als Vollansprechen in mindestens einem der Fragebögen SCT, QoL oder SAS objektivierbar dargestellt werden. Mit 20 Vollansprechern im SCT zeigte sich dieser Score als am sensitivsten. 9 Patienten sprachen gemäß QoL voll auf die empfohlene Antimediatorthherapie an; von diesen waren alle auch im SCT und alle bis auf einen auch im SAS Vollansprecher. Somit ist der QoL als spezifischster der drei Fragebögen einzuschätzen.

Der Cut-Off-Wert von 12 für ein Ansprechen im SCT wurde direkt vom UCT übernommen, welcher in der Diagnostik der CSU Anwendung findet (57). Dies erachteten wir als angemessen, insofern es sich auch bei der CSU um eine mastzellvermittelte Erkrankung handelt und die pathophysiologischen Vorgänge am ehesten vergleichbar sind., obgleich es sich beim SCT um einen nicht-validierten Fragebogen handelt

Bei 81 Patienten mit vollständiger Absolvierung des Abklärungsprogramms sowie Beurteilbarkeit der Therapiewirkung zeigte unsere Studie somit eine Ansprechrate von 38,3% (bzw. 29,6% für ausschließlich mittels Fragebögen objektivierbare Ansprecher). Diese ist höher als die Rate an Ansprechern unter Placebo in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis (72) und vergleichbar mit jenen von placebokontrollierten Studien bei Mastozytose (73). In unserem Setting ist ein Placeboeffekt nicht auszuschließen, da auch Patienten mit einer Tryptaseerhöhung im akuten Schub um mindestens 1 ng/ml + 5%, anders als erwartet, nicht signifikant häufiger ansprachen als jene ohne.



Mit Ausnahme des Symptoms Erbrechen, über welches im Allgemeinen über den ganzen diagnostischen Zeitraum praktisch kaum berichtet wurde (durchschnittlich < 2,5% vom Gesamtscore) und daher unverändert blieb, verbesserten sich bei den Therapieansprechern alle Symptome im SAS signifikant zwischen Visiten 2 und 3. Besonders ausgeprägt war die Änderung für die Beschwerden Bauchschmerzen, Durchfall und Juckreiz. Die Korrelation von Bauchschmerzen und Darmmotilität (und somit Durchfall) mit der Mastzellwirkung auf gastrointestinale Nervenfasern wird bei verschiedenen Erkrankungen wie dem Reizdarmsyndrom vermutet (74) und wäre eine mögliche Erklärung für die positive Wirkung der empfohlenen Antimediatorthherapie auf diese Symptome.

Der Zusammenhang zwischen Mastzellaktivität und Juckreiz ist gut erforscht (16) und wird auch mit der Pathophysiologie von Juckreizerkrankungen wie der Prurigo nodularis in Verbindung gebracht (75).

Weiter fällt auf, dass die SCT-Scores für Therapieansprecher im Vergleich zu Patienten ohne Therapieansprechen bereits vor Therapie signifikant höher lagen. Somit kann geschlossen werden, dass Patienten mit einem relativ guten Ausgangszustand und Werten nahe des Cut-Offs von 11 Punkten diese Schwelle durch medikamentöse Therapie auch eher überschritten. Umgekehrt können Patienten mit V.a. MCAS und einem stark eingeschränkten Allgemeinzustand weniger wahrscheinlich von der untersuchten mastzellspezifischen Antimediatorthherapie profitieren.

6.2.8 Patienten mit Verdacht auf MCAS und auffälligem HADS-D/-A-Score haben häufiger eine bekannte psychiatrische Nebendiagnose und sprechen schlechter auf eine Antimediatorthherapie an

Unsere Ergebnisse konnten aufzeigen, dass mehr als ein Viertel der eingeschlossenen Patienten (n=26) auffällige Werte für Angst bzw. Depressivität im Fragebogen HADS-D aufwiesen, einem etablierten Fragebogen zum Screening von Depression und Angstsymptomen. Zudem war bei insgesamt 24 eingeschlossenen Patienten eine psychiatrische Vorerkrankung wie Depression, Angst- und/oder Panikstörung vorbekannt, von denen wiederum 19 Patienten positive HADS-D-Werte aufwiesen. Unter den 5 Patienten mit psychiatrischer Nebendiagnosen und unauffälligen HADS-D-Werten standen 3 Patienten bereits unter einer psychiatrischen Dauertherapie.

Mögliche Erklärungen für diese Beobachtungen müssen vielschichtig diskutiert werden, wobei die genauen Ursachen weiterhin unklar bleiben werden. Aus den Patientengesprächen konnten wir entnehmen, dass bei vielen Patienten die Verdachtsdiagnose MCAS nach einer Odyssee von Arztkonsultationen verschiedener Fachdisziplinen ohne weiterführende Ergebnisse gleichzeitig mit einer sehr starken psychischen und emotionalen Belastung einhergeht - „Wie soll man sich fühlen, wenn keiner weiß was man hat, einem schon seit Jahren nicht geholfen werden kann oder will und man deshalb irgendwann die Hoffnung verliert?“ Umso besser aufgehoben fühlten sich die Patienten in dem 12-wöchigen Abklärungsprogramm, in dem sie sich und ihre Beschwerden teilweise zum ersten Mal als ernst- und wahrgenommen fühlten. Dennoch mussten wir zu einem späteren Zeitpunkt von einem Angehörigen erfahren, dass dieses Gefühl der allgemeinen Hoffnungslosigkeit verbunden mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik bei einer Patientin (einer ärztlichen Kollegin) dazu führte, dass sie sich das Leben nahm. Diese Patientin war zuvor im HADS-D unauffällig und hatte auch keine Suizidgedanken geäußert. Ein anderer Patient, in beiden HADS-D-Werten auffällig, berichtete bei Visite 2 von einem gescheiterten Suizidversuch in den vorangegangenen Wochen., woraufhin wir eine akutpsychiatrische Versorgung veranlassten.

Auf der anderen Seite zeigen unsere Ergebnisse, dass Patienten mit auffälligem HADS-D bezogen auf die Beschwerdeaktivität (SAS) und Lebensqualität (QoL) signifikant schlechter auf eine Antimediationstherapie ansprechen und sich zudem mit einer signifikant schlechteren Symptomkontrolle bei Erstvisite präsentieren. Möglicherweise kann dies mit einem primären und sekundären Krankheitsgewinn (76) begründet werden, den manche Teilnehmer aus ihrem Leiden ziehen und der einen eigentlich positiven Effekt der Therapie verschleiert. Unserer Erfahrung nach war jedoch eher das Gegenteil der Fall: Trotz weder objektiv in den Fragebögen noch aus ärztlich-subjektiver Sicht vorhandenem nachvollziehbarem Ansprechen auf die Therapie beharrten manche Patienten auf einem positiven Effekt der eingenommenen Medikamente, um ihre Überzeugung von einer MCAS-Diagnose zu untermauern. Aus unserer Sicht spricht dies für einen psychischen bzw. psychosomatischen Hintergrund der als MCAS-verdächtig eingestuften Beschwerden HADS-D-positiver Patienten. Diese Annahme unterstützt unser Ergebnis, dass beide Patienten mit nach Valent *et al.* (1) gesicherten MCAS weder Auffälligkeiten im HADS-D aufzeigten noch eine bekannte psychiatrische Nebendiagnose hatten. Daneben konnte der männliche

Patient klar zwischen Beschwerdeschüben und Symptomfreiheit differenzieren, wohingegen die Patientenpopulation mit HADS-D-auffälligen Werten im Allgemeinen häufiger, wenn auch nicht signifikant, über kontinuierliche Beschwerden als über ein schubweises Auftreten berichtete. Dies könnte weiter hinweisend dafür sein, dass bei HADS-D-auffälligen Patienten eher andere Erkrankungen wie aus dem psychosomatischen bzw. psychiatrischen Formenkreis mit Imitation vermeintlicher MCAS-Symptome zugrunde liegen könnten. So handelt es sich beispielsweise bei der unipolaren Depression im Vergleich zu schubweise auftretenden Erkrankungen aus dem allergologisch-dermatologischen Formenkreis (z.B. Urtikaria, atopische Dermatitis, Anaphylaxie) eher um ein beständiges Erkrankungsbild; die Kriterien zur Diagnose einer unipolaren depressiven Episode fordern eine anhaltende Symptomatik über mindestens zwei Wochen (77). Weiterhin ist bereits seit längerer Zeit bekannt und bereits vielfach veröffentlicht, dass auch somatische Beschwerden im Rahmen von Depressionen auftreten können (*larvierte Depression*). Zuletzt konnte eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigen, dass körperliche Beschwerden wie Kopf- und Gliederschmerzen oder gastrointestinale Symptome häufige klinische Manifestationen bei schweren depressiven Episoden darstellen (78). Auch im Rahmen von generalisierten Angst- oder Panikstörungen sind ähnliche somatische Beschwerden beschrieben; so gehören unter anderem Übelkeit mit Verdauungsproblemen, Herzrasen, Schwitzen oder Hitzewallungen zu den typischen Manifestationen einer akuten Panikattacke (79). Diese Symptome ähneln häufig den beschriebenen Beschwerden mastzellvermittelter Erkrankungen und können als solche fehlinterpretiert werden, weshalb Erkrankungen des psychiatrischen und psychosomatischen Spektrums als wichtige Differenzialdiagnosen in Erwägung gezogen werden sollten. Bei Patienten mit positiven HADS-D-Werten lässt ein fehlendes Ansprechen auf Antimediationstherapie sowie ausbleibendes Ansteigen der Serumtryptase in akuten Schüben daher eher eine psychosomatische/psychiatrische Grundlage der Symptomatik vermuten oder sollte zumindest nicht außer Acht gelassen werden. Nicht zuletzt trägt die vom „Consensus-2“ um die Forscher Molderings und Afrin vertretene Auffassung und in den Laienmedien vielfach replizierte Annahme, dass affektive Störungen und Angststörungen Zeichen für Mastzellaktivierung bzw. mastzellvermittelter Erkrankungen seien, weiterhin zu der stetigen Diskussion um dieses Thema bei (44). Evidenzbasierte Daten in Bezug auf die Diagnose Mastzellaktivierungssyndrom sind nicht bekannt. Bei der CSU, einer nachweislich

durch Mastzellen verursachten Erkrankung, sind Assoziationen zu psychiatrischen Erkrankungen schon vielfach beschrieben und in systematischen Literaturrecherchen bestätigt worden (80). Eine Assoziation beider Erkrankungsgruppen lässt sich also zweifelsfrei beobachten - unklar bleibt jedoch, ob und inwieweit sie sich insbesondere bei MCAS gegenseitig bedingen oder miteinander verwechselt werden.

Die häufig berichtete Assoziation von MCAS-verdächtigen Symptomen mit dem Konsum bestimmter Nahrungsmittel sollte zudem an die Differenzialdiagnose einer IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie denken lassen. Diese kann sich ebenso wie ein MCAS auf vielfältige Weise und mit möglicher Beteiligung von Haut, Verdauungs-, Respirationstrakt oder Kreislauf äußern (81). Dennoch betont die S2k-Leitlinie für IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien, dass bei nicht klar reproduzierbaren Ereignissen von berichteten Unverträglichkeiten auch von anderen Ursachen (psychosomatische Erkrankungen) ausgegangen werden kann (82).

Eine weitere Beobachtung, die wir im Zuge der Durchführung des ambulanten Abklärungsprogrammes machten, ist, dass 16 Patienten, trotz mitgeteilter unauffälliger Laborwerte und offensichtlichem Nicht-Ansprechen auf die Antimediatorthapie mit resultierenden ärztlichen Ausschlussärztlichem der Diagnose MCAS, weiterhin an der Verdachtsdiagnose MCAS festhielten bzw. daran glaubten. Auch hierfür können die Gründe vielfältig sein. Einerseits geht aus zahlreichen Berichten in der Laienpresse nicht selten das Bild hervor, dass viele Ärzte unwissend über die vielfältige klinische Präsentation eines MCAS seien, keinen Überblick über die multiplen diagnostischen Möglichkeiten hätten und zudem auch nicht alle therapeutischen Möglichkeiten ausschöpfen würden. Diese Annahmen sind nicht vollkommen ungerechtfertigt, denn bisher ist unklar, ob Tryptase der einzige Mastzellmarker mit ausreichender Spezifität und die empfohlene Antimediatorthapie ausreichend ist. Auf der anderen Seite müssen hierbei aber auch gewisse Parallelen zu wahnhaften bzw. schizophrenen Störungen als mögliche Einflussfaktoren diskutiert werden, die beispielsweise ohne objektivierbare Befunde durch die Überzeugung Parasiten unter der Haut zu tragen (83) gekennzeichnet sein können. Wie genau hierbei die Mastzelle zur Projektionsfläche für eine Vielzahl unspezifischer Beschwerden erklärt werden konnte, ist nicht immer komplett nachvollziehbar. Womöglich ist dies dem Umstand geschuldet, dass diese Zellen mit ihren multiplen Rezeptoren und vielfältigen Botenstoffen in den unterschiedlichsten menschlichen Geweben vorkommen, auch für Laien recht einfach in ihrer Funktion bildlich dargestellt werden können und daher –

mal plausibel, mal weniger plausibel – mit vielfältigen unspezifischen Symptomen in Verbindung gebracht werden.

### 6.3 Limitationen und methodische Einschränkungen dieser Arbeit

#### 6.3.1 Rekrutierung von Patienten und untersuchte Patientenpopulation

Die vorliegende Promotionsarbeit weist einige methodische Limitationen und Einschränkungen auf.

Erstens wurde mit 100 Patienten eine relativ kleine Patientenkohorte in die Studie eingeschlossen. Dies lag zum einen daran, dass das ambulante Abklärungsprogramm in Art und Umfang sehr aufwendig war. So stellten sich die Patienten jeweils in einem Zeitraum von 12 Wochen in 3 Visiten (à 0,5 - 1h) vor, füllten zahlreiche Fragebögen zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus und hatten zudem dreimalig die Möglichkeit der Vorstellung zur Blutabnahme auf Tryptase während akuter Schübe. Aufgrund räumlicher, zeitlicher sowie personeller Kapazitäten konnten daher maximal 6-8 Patienten an einem Sprechstundenvormittag in der Woche parallel zur Regelversorgung zu den jeweiligen Visiten gesehen werden.

Zweitens stellen die eingeschlossenen 100 Patienten nicht das vollständige Abbild der Patienten dar, die sich im benannten Zeitraum von Februar 2019 bis November 2020 mit dem Verdacht auf MCAS in unserer Sprechstunde für mastzellvermittelte Erkrankungen und deren Differentialdiagnosen, zumeist über E-Mail, vorgestellt haben. So konnten einige Patienten aufgrund ihres entfernteren Wohnortes nicht teilnehmen, zudem berichten einige über einen zu schlechten Allgemeinzustand und konnten daher eine ambulante Vorstellung nicht ermöglichen. Patienten mit geäußertem Verdacht auf MCAS, die anhand ihrer Beschreibungen bzw. zugesandten Fotos aus Sicht unseres Team von dermatologisch-allergologisch weitergebildeten Ärzten über Beschwerden klagten, die offensichtlich anderen etablierten Diagnosen aus dem Fachbereich zugeordnet werden konnten (z.B. atopische Dermatitis, Rosazea, Follikulitiden, Akne, CSU mit Angioödemem etc.) wurden bewusst nicht eingeschlossen und auf die jeweiligen Sprechstunden innerhalb der Klinik verwiesen. Patienten mit von überweisenden Ärzten geäußertem Verdacht auf eine Mastozytose wurden im Rahmen der Mastozytose-Sprechstunde gesehen. Weiterhin wurden Patienten, bei denen aus den Beschreibungen klare Anzeichen für Foci aus der Zuständigkeit anderen Fachdisziplinen hervorgingen, z.B. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde oder Neurologie, wurden, insofern noch nicht geschehen, zunächst an diese

verwiesen. Es ist nicht zu bestreiten, dass dadurch die eingeschlossenen Patienten einem Selektionsbias (84) unterworfen waren. Andererseits verfolgte dieser Ansatz vor allem gesundheitsökonomische Aspekte und sparte Ressourcen ein, indem Patienten mit einem nun in den Hintergrund gerückten MCAS-Verdacht noch vor Durchlaufen unseres Abklärungsprogramms einer erfolgsversprechenderen Diagnostik anderer Fachrichtungen zugewiesen werden konnten.

### 6.3.2 Blutabnahme zur Bestimmung der Tryptase in Schüben

Die Organisation und praktische Durchführung einer Blutabnahme zur Bestimmung des Tryptasewertes im Schub stellte aus Patientensicht eine der größten Herausforderungen und somit eine Limitation dieser Arbeit dar. Laut Valent *et al.* sollte diese innerhalb von vier Stunden nach Beschwerdebeginn erfolgt sein. 31 Patienten konnten drei Mal Tryptasewerte in Schüben bestimmen lassen, 24 Patienten zwei Werte und 24 Patienten einen Wert. Allerdings fehlen bei insgesamt 21 Patienten Tryptasewerte aus unterschiedlichen Gründen. So berichteten 4 Patienten, in dem meist 6-wöchigen Zeitraum zwischen den Visiten 1 und 2 gar keine nennenswerten Schübe erlebt zu haben. 10 Patienten hingegen hatten zwar Schübe, scheiterten jedoch an der praktischen Durchführung einer Blutentnahme innerhalb des geforderten Zeitraums von vier Stunden – sei es aufgrund fehlender Möglichkeiten (zum Beispiel bei Schüben an Wochenenden oder am Abend) oder ihres eigenen Allgemeinzustands, welche laut Angaben der Patienten eine Anreise zum Arzt unmöglich machte. Auch die Kostenübernahme der Bestimmung des Tryptasewertes stellte für einige Patienten eine Hürde dar, die ihre Blutabnahme nicht über unser Zentrum, sondern z.B. über ihren Hausarzt organisierten. Eine weitere Limitation der durchgeführten Diagnostik besteht in der Nicht-Berücksichtigung von möglichen Metaboliten einer Mastzellaktivierung im Urin zum Zeitpunkt der Schübe, wie z.B. ULTE4 und PGD2. Verfügbare Urinröhrchen zu den einzelnen Attacken der Patienten sowie deren Urinproben zu einem neutralen Zeitpunkt wurden jedoch weggefroren und werden zu einem späteren Zeitpunkt analysiert und mit dem bisherigen Ergebnis in Bezug gesetzt werden.

### 6.3.3 Einschränkungen bei der Durchführung des empfohlenen Therapieversuchs

Die Auswertung des Therapieversuchs mittels der empfohlenen Antimediatorthapie ist als eine entscheidende Limitation für die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit

anzusehen. Einerseits fehlten eine Placebokontrolle bzw. Vergleichsgruppe, um das genaue Ansprechen näher zu untersuchen. Gleichzeitig erfolgte keine kontrollierte Verabreichung der Medikamente, sodass die korrekte Einnahme von der Compliance der Patienten abhängig war. Hinzu kommt, dass aufgrund der Heterogenität der sich vorstellenden Patienten einige schon teilweise eines oder mehrere der zu der Antimediatorthherapie gehörenden Medikamente, z.B. ein H1-Antihistaminikum, bereits vor Programmbeginn einnahmen und nicht darauf verzichten konnten. Einzelne Patienten hatten in der Vergangenheit bereits viele verschiedene Medikamente, einschließlich Omalizumab, ausprobiert. Folglich konnte der Effekt der empfohlenen Antimediatorthherapie nicht vollumfänglich im Vergleich zu einem nicht therapierten Zustand analysiert werden und die Therapie wurde entsprechend zu Visite 2 durch die anderen Medikamente ergänzt bzw. die Dosierungsschemata angepasst oder verändert. Für alle Patienten war neu, dass innerhalb der 6 Wochen hochdosiert H1-Antihistaminika in 4-facher Dosierung, Montelukast, H2-Antihistaminika und Cromoglicinsäure gemeinsam eingenommen werden sollten. Ein weiterer Faktor, der bei der Auswertung des Therapieversuchs berücksichtigt werden muss, sind die von den Patienten berichteten Nebenwirkungen unter der Therapie. Diese führten in einigen Fällen zum Absetzen der Therapie bzw. Pausieren der Therapie. Manche Patienten verzichteten bereits zu Beginn auf ein oder mehrere Medikamente wie z.B. Montelukast oder Cromoglicinsäure, da sie in der Vergangenheit schon schlechte Erfahrung damit gemacht hätten. Andere gaben an, dass sie im Allgemeinen auf verschiedenste Medikamente mit „Unverträglichkeitsreaktionen“ reagieren würden. Dies führte dazu, dass einzelne Patienten nacheinander die Medikamente „testeten“, um Wirkungen und Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente für sich persönlich zu untersuchen. Dabei fiel es einigen Patienten schwer, zwischen potenziellen Nebenwirkungen der Medikation und ggf. Nicht-Ansprechen zu differenzieren, was sich laut deren Angaben auch auf die Beantwortung der Fragebögen ausgewirkt habe. Nicht zuletzt musste durch den Verkaufstopp von Ranitidin im Jahre 2019 auf andere H2-Antihistaminika wie Famotidin oder Cimetidin ausgewichen werden, bei denen es in den Apotheken im Verlauf des Programmes zu Lieferengpässen kam, sodass bei manchen Patienten auf die Einnahme dieser Klasse an Medikamenten verzichtet werden musste. Letztendlich wurden die Rückmeldung und Ergebnisse der Fragebögen von Patienten in die Auswertung des Therapieansprechens einbezogen,

wenn mindestens konstant ein H1-Antihistaminikum in der Standarddosierung eingenommen wurde.

Angesichts des Umstands, dass 5 Patienten trotz nachgewiesenem Tryptaseanstieg im Schub um mindestens 1 ng/ml + 5% des Basalwerts kein Ansprechen auf die empfohlene Therapie zeigten, muss auch eine unzureichende Wirksamkeit derselben diskutiert werden.

#### 6.3.4 Auswertung von Therapieansprechen mittels Fragebögen

Zur Beurteilung des Therapieansprechens der empfohlenen Antimediatortherapie sind bisher keine vergleichbaren Studienergebnisse vorhanden und es existiert keine standardisierte Definition, was Therapieansprechen bei dieser untersuchten Patientenpopulation genau bedeutet. Im Kriterium 3 nach Valent *et al.* (1), aber auch bei Molderings und Afrin *et al.* (44), wird jeweils von „Therapieansprechen“ bzw. „Besserung der Symptomatik unter Therapie“ gesprochen, ohne dabei auf objektivierbare Messinstrumente zu verweisen. Die in dieser Arbeit verwendeten, aber nicht für MCAS validierten, PROMs mit SAS, SCT und QoL stellten einen ersten Versuch der standardisierten Beurteilung eines Therapieansprechens dar. Einige Patienten gaben uns allerdings die Rückmeldung, dass die Fragebögen ihren Gesundheitszustand und ihre Beschwerdeaktivität nur unzureichend abbilden würden. Hierbei orientierte man sich bei der Definition der Krankheitskontrolle beim SCT an Validierungsstudien des UCT bei der Urtikaria (57), beim SAS und QoL orientierte man sich an den Erfahrungen und Festlegungen zum Therapieansprechen aus multizentrischen Placebo-kontrollierten Studien (56-58) zu mastzellvermittelten Erkrankungen wie z.B. der Urtikaria und Mastozytose.

#### 6.3.5 Beurteilung des Therapieansprechens

Nicht zuletzt muss diskutiert werden, ob die empfohlene Antimediatortherapie tatsächlich über die Potenz verfügt, Aussagen zu Ansprechen und Nicht-Ansprechen zuzulassen. Es bleibt unklar, ob die eingesetzten Medikamente, hauptsächlich Antihistaminika und Leukotrien-Antagonisten, tatsächlich die in einem möglichen MCAS für die Symptome verantwortlichen Mastzellmediatoren blockieren. Aus diesem Grund wurde ergänzend Cromoglicinsäure hinzugenommen, um eine Stabilisation von Mastzellen zumindest im Gastrointestinaltrakt zu bewirken (85). Dennoch wissen wir aus zahlreichen Beispielen anderer Erkrankungen, dass einige Patienten weniger gut



auf bewährte Therapieoptionen ansprechen. So zum Beispiel bei der CSU: Auf die First-Line Medikation, H1-Antihistaminika 2. Generation in der Standarddosierung, sprechen weniger als die Hälfte der Patienten an. Im Rahmen einer Dosisescalation auf die maximal vierfache Tagesdosis berichten immer noch bis zu einem Drittel der Patienten über Beschwerden. Bei diesen Patienten ist leitliniengemäß die Einleitung von Omalizumab indiziert, welches in klinischen Anwendungsstudien Erfolgsraten von >80% zeigt – was umgekehrt jedoch bedeutet, dass bis zu 20% auch unter Omalizumab weiterhin nicht komplett beschwerdefrei sind (86). Dies führte in den vergangenen Jahren dazu, dass weitere Medikamente wie Ligelizumab und BTK-Antagonisten für bessere Beschwerdekontrolle bei der Urtikaria entwickelt und im Rahmen von placebokontrollierten Studien getestet werden (87, 88). Aufgrund der Schwierigkeiten und unterschiedlichen Ansichten zur Definition und Pathogenese der postulierten Krankheitsentität MCAS sind wir von diesen Entwicklungen aktuell noch weit entfernt.

#### 6.4 Besonderheiten im Rahmen der COVID-19-Pandemie

Der durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 verursachte weltweite COVID-19-Ausbruch verlangte aufgrund der behördlich angeordneten Kontakt- und Reisebeschränkungen von Ende März bis Anfang Mai 2020 Anpassungen im Ablauf des MCAS-Abklärungsprogramms. Da in diesem Zeitraum aufgrund der gesetzlich angeordneten Sicherheits- und Hygienemaßnahmen viele ambulante Sprechstunden an unserer Klinik untersagt wurden, mussten wir auf eine telefonische Durchführung der Sprechstunde ausweichen. Fragebögen wurden zu den entsprechenden Zeitpunkten vorgängig elektronisch via E-Mail an die Patienten verschickt. Diese schickten dann zu den entsprechenden Zeitpunkten die ausgefüllten Fragebögen vor Beginn der Konsultation zurück. Die Zustellung der Rezepte mit der entsprechenden Medikation erfolgte postalisch. Diagnostische Maßnahmen wie Blutabnahmen und klinische Untersuchungen mit benötigter Anwesenheit des Patienten wurden auf die jeweils folgende Visite (meist Visite 2 oder 3) verschoben. Die Blutabnahmen zur Tryptasebestimmung konnten jedoch weiterhin im Rahmen der Notfallversorgung in unserem Studienzentrum stattfinden. Dennoch äußerten einige Patienten ihre Bedenken, während dieser Kontaktbeschränkungen Blutentnahmen im Schub durchführen zu lassen. Ihnen boten wir an, zwischen Visiten 2 und 3, also auch nach dem eigentlich dafür vorgesehen Zeitraum, im Fall von akuten Beschwerden vorstellig

zu werden. Da diese dann trotz begonnener Einnahme der empfohlenen Antimediatortherapie auftreten würden, war in solchen Schüben von einer besonders starken Mastzellaktivierung und somit einem umso deutlicheren Tryptaseanstieg auszugehen.

Dank dieser Anpassungen und Flexibilität der eingeschlossenen Patienten konnte das diagnostische Abklärungsprogramm in dem begrenzten Zeitraum des „Lockdowns“ planmäßig weitergeführt werden, ohne dass weitere Anpassungen notwendig waren.

## 6.5 Stärken dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist zahlreiche Stärken auf. Unseres Wissens nach handelt es sich bei dieser Arbeit um die erste Studie, die mittels eines standardisierten ambulanten Abklärungsprogrammes prospektiv Patienten mit Verdacht auf MCAS untersucht und Daten zur Epidemiologie, zu diagnostischen Ergebnissen und zum therapeutischen Ansprechen liefert. Gleichzeitig wurde insbesondere die Anwendung der Konsensuskriterien von Valent *et al.* (1) im klinischen Alltag an Patienten mit Verdacht auf MCAS untersucht. Die Tatsache, dass derartige Studien bisher in der Fachliteratur fehlen, unterstreicht den hohen wissenschaftlichen Stellenwert der vorliegenden Arbeit.

Bisherige Erkenntnisse zu MCAS beruhen größtenteils auf Veröffentlichungen zu Einzelfällen, Expertenmeinungen, Konsensus-Empfehlungen oder retrospektiven Datenanalysen über Patienten, die der Diagnose MCAS zugeordnet worden sind. Ergebnisse evidenzbasierter diagnostischer Untersuchungen und Berichte zum therapeutischen Ansprechen sind jedoch nur selten zu finden, da die klinischen Präsentation und adäquaten Diagnostik dieses propagierten Erkrankungsbildes in der Fachwelt kontrovers diskutiert werden.

Eine große Stärke unserer Arbeit ist, dass Patienten mit MCAS Verdacht kontinuierlich jeweils über einen Zeitraum von 12 Wochen durch das gleiche ärztliche Team (Dr. med. Thomas Buttgerit und Sophie Gu) unter Supervision von PD Dr. med. Frank Siebenhaar und dem Sprechstudententeam betreut wurden. So erfolgte nicht nur die Anamneseerhebung in einer äußerst standardisierten Art und Weise, sondern auch die Aussagen der Patienten und geschilderten Symptome wurden jeweils genauer hinterfragt und auf Richtigkeit des verwendeten Fachterminus überprüft. So stellte sich in der ärztlichen Konsultation nicht selten heraus, dass einige Patienten unter den aus der Dermatologie bekannten Effloreszenzen z.B. Pusteln, Quaddeln oder Bläschen

häufig andere Dinge verstanden oder diese miteinander verwechselten. Ähnliches galt für den Begriff Flush, der von einzelnen Patienten mit einer kontinuierlichen Rötung des Gesichtes gleichgesetzt wurde.

Mit dem MCAS-Abklärungsprogramm ergab sich erstmals die Möglichkeit dazu, die berichteten Beschwerden, deren Aktivität sowie die Lebensqualität und Kontrolle über die Beschwerden in dieser Patientenpopulation über einen längeren Zeitraum standardisiert zu erfassen. Hierbei zeigte sich erwartungsgemäß ein stark heterogenes Bild. Neben den geäußerten Beschwerden liefert die vorliegende Arbeit zudem erstmals Einblicke in die ermittelten Tryptasewerte zum Zeitpunkt von Schüben in Assoziation mit den jeweils berichteten Beschwerden. Hierbei zeigte sich, dass bei nur verhältnismäßig wenigen der untersuchten Patienten, bei denen Tryptasewerte im Schub verfügbar waren, überhaupt Schwankungen der Tryptase feststellbar waren. Nicht zuletzt liefert die vorliegende Arbeit erstmals durch die standardisierte Verwendung von PROMs und dazugehörigen Grenzwerten einen Ansatz, um ein Therapieansprechen zu objektivieren. Hierbei zeigte sich insbesondere der Fragebogen QoL, der die Einschränkung der Lebensqualität bezogen auf die vergangenen 2 Wochen abfragt, am spezifischsten sowie der SCT am sensitivsten, um ein Therapieansprechen zu beurteilen.

## 6.6 Fazit

Der Begriff MCAS hat in den letzten Jahren stark an Popularität gewonnen, wobei die genaue Definition, Pathogenese und charakteristischen diagnostischen Merkmale weiterhin unklar bleiben. Unsere Arbeit konnte aufzeigen, dass Patienten mit V.a. MCAS mehrheitlich Frauen mittleren Alters sind und häufig selbstständig auf den Begriff MCAS durch Eigenrecherche im Internet kommen. So finden diese Patienten nach einer langen Odyssee an Arztvorstellungen ohne weiterführende Erkenntnisse in MCAS eine Erklärung für ihre multiplen unspezifischen Symptome. Die häufigsten genannten Beschwerden der 100 untersuchten Patienten mit Verdacht auf MCAS stellten Fatigue/Abgeschlagenheit, Bauchmerzen, Durchfall, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Juckreiz dar. Nicht alle Patienten durchliefen das Programm vollständig, dennoch zeigen unsere Ergebnisse auf, dass sich bei den meisten Patienten die Diagnose MCAS nicht anhand der aktuell gültigen drei Konsensuskriterien bestätigen lassen. Während alle Patienten über unterschiedliche Symptome aus mindestens zwei verschiedenen Organsystemen berichten, fanden

sich assoziiert zu Schüben nur bei 12 Patienten Tryptaseerhöhungen um 1 ng/ml + 5% verglichen zum Basalwert, darunter bei 2 Patienten eine Erhöhung um 2 ng/ml + 20% des Basalwerts. Patienten mit Tryptaseerhöhungen berichteten zum Abnahmezeitpunkt häufiger über Atembeschwerden und Husten, Patienten mit konstanten Tryptasewerten über das unspezifische Symptom Übelkeit. Zudem zeigten nur 29,6% der Patienten ein Ansprechen auf eine nicht placebokontrollierte Antimediatorthherapie, was zusätzlich anhand der in dieser Studie verwendeten PROMs (SCT, QoL und SAS) objektiviert wurde. Propagierte Assoziationen zwischen MCAS und anderen Erkrankungen wie CFS, EDS oder Fibromyalgie konnten nicht dargestellt werden. Hervorzuheben ist, dass 24 Patienten an einer oder mehreren psychiatrischen Begleitdiagnosen wie Depression und Angststörungen litten, die sich bei 79,2% (N=19) auch durch pathologische Werte im verwendeten Fragebogen HADS-D widerspiegelte. Gleichzeitig berichteten Patienten mit positivem HADS-D-Score häufiger über kontinuierliche Beschwerden, während bei HADS-D-negativen Patienten die Beschwerden häufiger schubweise auftraten. Patienten mit schlechter Kontrolle über ihre Beschwerden vor Therapiebeginn und positiven HADS-D-Werten sprachen seltener auf die Antimediatorthherapie an. Bei Patienten mit dokumentiertem Ansprechen konnte bei den Symptomen Juckreiz, Bauchschmerzen und Durchfall die größte Verbesserung erzielt werden.

Unseres Wissens nach liefert die vorliegende prospektive Studie erstmals systematisch klinische Daten zu Patienten, die sich mit V.a. MCAS in einem Zentrum für mastzellvermittelten Erkrankungen in Deutschland vorstellen. Gleichzeitig ist es die erste Studie, die anhand eines standardisiert durchgeführten Abklärungsprogramms das Vorliegen der Diagnose untersucht und dabei die praktische Umsetzung im klinischen Alltag überprüft. Das durchgeführte Programm war durch seine Konzeption organisatorisch äußerst aufwendig für Ärzte und Sprechstundenteam, konnte jedoch durch seine Erkenntnisse einen wichtigen Beitrag für zukünftige Untersuchungen von Patienten mit V.a. MCAS leisten. Mit dem HADS-D-Fragebogen steht ein gutes Tool zur Verfügung, um Patienten mit Verdacht auf MCAS auf das Vorliegen einer psychiatrischen/psychosomatischen Erkrankung zu screenen, welche in manchen Fällen auch eine mögliche Erklärung für vorhandene Beschwerden darstellen kann. Da zudem Patienten mit Tryptaseveränderungen im Schub mit Atembeschwerden und Husten ein anderes Beschwerdeprofil hatten als Patienten mit stabilen Werten, könnte man sich zukünftig auch zur Schonung von Ressourcen auf Patienten mit solchen

schubweise auftretenden Symptomen für die Diagnostik bezüglich MCAS konzentrieren und an weiteren Therapiemöglichkeiten arbeiten.

## 6.7 Ausblick und Anregungen für die zukünftige Forschung

### 6.7.1 Verbesserung von Screening und Fragebögen für Patienten mit V.a. MCAS

Aufgrund der zu Beginn des Programms stark eingeschränkten Erkenntnisse zur klinischen Präsentation von Patienten mit Verdacht MCAS wurde mit dem Top-5-Fragebogen ein Tool entwickelt, um die fünf am häufigsten auftretenden Beschwerden sowie deren Art des Auftretens systematisch zu erfassen. Eine Einordnung nach Wichtigkeit und Intensität dieser Beschwerden erfolgte durch diesen Fragebogen nicht und sollte bei der Weiterentwicklung dieses Fragebogens mitberücksichtigt werden, um Patienten und ihre Beschwerden noch besser einordnen zu können.

In dieser Studie erfolgte erstmals bei einer Kohorte von Patienten mit Verdacht auf MCAS eine kontrollierte Untersuchung des Ansprechens auf eine Antimediatortherapie. Aufgrund fehlender spezifischer PROMs für MCAS haben wir uns bei der Entwicklung der Fragebögen zur Krankheitsaktivität, Lebensqualität und Krankheitskontrolle vorrangig an den Fragebögen für Urtikaria (UCT) und Mastozytose (MAS, MC-QoL) orientiert. Wir konnten dabei aufzeigen, dass sich ein Therapieansprechen mit Abwandlungen dieser validierten Fragebögen auch bei dieser sehr heterogenen Patientengruppe hinreichend gut untersuchen lässt. Dennoch kam vermehrt von Patienten das Feedback, dass die Fragebögen nicht ausreichend ihren Ist-Zustand reflektieren würden und sie sich andere Fragen bzw. Fragebogendesigns gewünscht hätten. Auf der einen Seite könnte hier argumentiert werden, dass bei den meisten Patienten ein MCAS nicht diagnostiziert werden konnte und daher die verwendeten (an die Mastozytose angelehnten) Fragebögen unpassend waren. Auf der anderen Seite bleibt die genaue Definition eines MCAS weiterhin Gegenstand steter Diskussionen. Als Lösungsansatz sollten Patienten mit gesichertem MCAS und Ärzte zukünftig zusammenarbeiten, um bessere Fragebögen zu entwickeln, die die Beschwerden und die Lebensqualität dieser Patientenpopulation besser repräsentieren können. Diesbezüglich wurde an unserer Klinik bereits ein Projekt initiiert, das Patienten mit gesicherter Mastozytose und Patienten mit gesichertem bzw. wahrscheinlichem MCAS aus diesem Programm in die Entwicklung von Fragen im Rahmen eines krankheitsspezifischen Symptomkontrolltests einbezieht.

### 6.7.2 Durchführung placebokontrollierter Medikamentenstudien

Eine große Limitation der vorliegenden Arbeit stellt die eingeschränkte Beurteilbarkeit des Therapieansprechens auf die Antimediatorthherapie dar, weil diese nicht doppelblind-placebokontrolliert durchgeführt wurde. Doppelblind-placebokontrollierte Studien stellen aktuell den Goldstandard für Studien dar, in denen ein Therapieansprechen mit einer spezifischen Therapie in einer spezifischen Erkrankung untersucht werden soll (89). Aufgrund der fehlenden Akzeptanz des Erkrankungsbildes MCAS in der medizinischen Fachwelt, der Heterogenität der sich vorstellenden Patienten, des sehr aufwendigen Studiendesigns sowie des zunehmenden Patientenaufkommens wurde im Rahmen dieser Studie zunächst auf eine Placebokontrolle verzichtet. Zukünftige Studien zum Therapieansprechen sollten placebokontrolliert durchgeführt werden, z.B. zweiarmig oder auch im Cross-Over-Design, um ein besseres Verständnis über tatsächliche Ansprechraten zu erhalten.

### 6.7.3 Einbezug weiterer diagnostischer Untersuchungen bei der Diagnosestellung

In Anlehnung an die aktuell gültigen Konsensus-Empfehlungen wurde in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf die Bestimmung der basalen Tryptase im Serum und deren Veränderungen in Assoziationen mit berichteten Schüben gelegt. Uns ist bewusst, dass es sich bei der Tryptase nicht um den einzigen Marker handeln könnte, der hinweisend auf das Vorliegen eines MCAS ist. Dennoch handelt es sich hierbei nachweislich um einen sehr spezifischen Marker für Mastzellaktivierung. Einer der Hauptgründe für die zunächst alleinige Einbeziehung dieses Wertes für die weitere Beurteilung des Vorliegens eines MCAS war die einfache praktische Umsetzung mittels einer Blutabnahme, die in sehr vielen Laboren Deutschlands standardisiert ausgewertet werden kann. Dennoch wurden häufig gleichzeitig zu den Bestimmungen der Tryptase im Blut bei Schüben auch Urin gesammelt und eingefroren. Eine Untersuchung und Einbeziehung der diskutierten Marker für Mastzellaktivierung im Urin, wie z.B. PGD2 und LTE4, erfolgte jedoch bisher nicht. Ein Grund dafür ist, dass es sich hierbei um Werte handelt, deren Aussagekraft zur Beurteilung einer Mastzellaktivierung noch nicht standardisiert und validiert ist. So existieren beispielsweise keine validen Referenzbereiche für diese Parameter. In einem weiterführenden Projekt im Jahr 2021 wollen wir den Urin der Patienten standardisiert auf diese Marker untersuchen und mit den Ergebnissen der Tryptasewerte und dem Therapieansprechen in Bezug setzen. Wir erhoffen uns hierbei weitere Erkenntnisse

zu diesen Parametern als mögliche Biomarker für eine Mastzellaktivierung zu gewinnen.

#### 6.7.4 Erweiterte Tryptasemessungen und Untersuchung von Patienten auf das Vorhandensein einer HcT

Die von Valent *et al.* festgelegte, zur MCAS-Diagnose notwendige Erhöhung des Tryptasewertes im akuten Schub um 2 ng/ml + 20% im Vergleich zum Basalwert (1) wird sowohl in der Laienliteratur als auch in der Fachwelt kritisch diskutiert. Diese mag für anaphylaktische Reaktionen mit systemischer Ausprägung zutreffend sein, erwies sich jedoch in unseren Untersuchungen für die Diagnosestellung möglicherweise zu restriktiv. Um näher zu verstehen, ob es sich um Schwankungen vom individuellen Normalwert handeln könnte, untersuchten wir auch, wie viele Patienten einen niedrigeren Tryptaseanstieg aufweisen und verglichen diese mit dem Therapieansprechen. Hierbei zeigte sich, dass 12 Patienten den Cut-Off eines Mindestanstiegs von 1 ng/ml + 5% im Schub erreichten; davon sprachen 6 Patienten zusätzlich auf die empfohlene Antimediatortherapie an.

Um ein genaueres Verständnis zu Schwankungen des Tryptasewertes zu erlangen, sollten auch bei gesunden Vergleichspopulationen Tryptasewerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert werden.

Zudem konnten unsere Ergebnisse zeigen, dass bei 5 Patienten über den Normwert erhöhte basale Tryptasewerte vorhanden waren, wobei sich keine Hinweise für das Vorliegen einer Mastozytose ergaben. Obwohl es keine Unterschiede zwischen den berichteten Beschwerden im Vergleich zu den anderen Patienten gab, sollte diese Patientenkohorte auf die Diagnose einer HcT untersucht werden, welche die (leicht) erhöhten Tryptasewerte erklären könnte. Zu beachten ist hierbei die in der Literatur beschriebene Quote für erhöhte basale Tryptasewerte von 5-10% in der beschwerdefreien Normalbevölkerung (38), welche sich somit gut mit der von uns ermittelten Rate unter unseren Patienten deckt. Eine 2020 veröffentlichte Studie konnte erhöhte Kopienzahlen des mit HcT assoziierten TPSAB1-Gens in 5-6% der 125 gesunden Probanden nachweisen (90).

#### 6.7.5 Untersuchung weiterer Therapiemöglichkeiten für mastzellvermittelte Beschwerden

Es bleibt offen, ob die in dieser Studie nach Valent *et al.* (1) empfohlene Antimediatorthapie über das alleinige Potential verfügt, die Beschwerden im Rahmen eines MCAS vollständig zu kontrollieren. So handelte es sich hauptsächlich um Histamin-Rezeptorblocker und Leukotrien-Antagonisten. Dabei gibt es von Mastzellen bekanntlich viele weitere Mediatoren und Rezeptoren, die bei Mastzellaktivierung eine Rolle spielen könnten und in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. In der Literatur sind einige Fallberichte zu Therapieversuchen mit anderen Präparaten wie Omalizumab (91) zu finden. Kürzlich konnte bei Patienten mit gesicherter systemischer Mastozytose mit dem Siglec 8-Antikörper Lirentelimab (AK002), einem monoklonalen Antikörper mit spezifischer Hemmung der Mastzellaktivität, sehr gute Ansprechraten erreicht werden (92). Interessant wäre die Untersuchung des Therapieeffekts dieses Präparates bei Patienten mit gesichertem MCAS.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Nidoszytko M, Nidoszytko B, Siebenhaar F, Sperr WR, Oude Elberink JNG, Butterfield JH, Alvarez-Twose I, Sotlar K, Reiter A, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Gotlib J, Broesby-Olsen S, Orfao A, Horny HP, Triggiani M, Arock M, Schwartz LB, Metcalfe DD. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(4):1125-33.e1.
2. mcas - Search Results - PubMed: National Center for Biotechnology Information; 2020 [December 26, 2020]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=mcas>.
3. Theoharides TC, Papaliadis D, Tagen M, Konstantinidou A, Kempuraj D, Clemons A. Chronic fatigue syndrome, mast cells, and tricyclic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 25. United States 2005. p. 515-20.
4. Seneviratne SL, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):226-36.
5. Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:353.
6. Varricchi G, Raap U, Rivellese F, Marone G, Gibbs BF. Human mast cells and basophils-How are they similar how are they different? *Immunological reviews*. 2018;282(1):8-34.
7. Arthur G, Bradding P. New Developments in Mast Cell Biology: Clinical Implications. *Chest*. 2016;150(3):680-93.
8. Gonzalez-de-Olano D, Alvarez-Twose I. Mast Cells as Key Players in Allergy and Inflammation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(6):365-78.
9. Leru PM, Anton VF, Ureche C, Zurac S, Bratu O, Neagoe CD. Mast cell activation syndromes - evaluation of current diagnostic criteria and laboratory tools in clinical practice (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2348-51.
10. Elieh Ali Komi D, Wohrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019.
11. Frossi B, Mion F, Tripodo C, Colombo MP, Pucillo CE. Rheostatic Functions of Mast Cells in the Control of Innate and Adaptive Immune Responses. *Trends Immunol*. 2017;38(9):648-56.
12. Maurer M, Pucillo C. What we know (and don't know) about the biology and functions of mast cells and basophils. *Immunological reviews*. 2018;282(1):5-7.
13. Bucaite G, Kang-Pettinger T, Moreira J, Gould HJ, James LK, Sutton BJ, McDonnell JM. Interplay between Affinity and Valency in Effector Cell Degranulation: A Model System with Polcalcin Allergens and Human Patient-Derived IgE Antibodies. *J Immunol*. 2019;203(7):1693-700.
14. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunological reviews*. 2018;282(1):232-47.
15. Frossi B, Mion F, Sibilano R, Danelli L, Pucillo CEM. Is it time for a new classification of mast cells? What do we know about mast cell heterogeneity? *Immunological reviews*. 2018;282(1):35-46.
16. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunological reviews*. 2018;282(1):248-64.

17. Bulfone-Paus S, Nilsson G, Draber P, Blank U, Levi-Schaffer F. Positive and Negative Signals in Mast Cell Activation. *Trends Immunol.* 2017;38(9):657-67.
18. Redegeld FA, Yu Y, Kumari S, Charles N, Blank U. Non-IgE mediated mast cell activation. *Immunological reviews.* 2018;282(1):87-113.
19. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunological reviews.* 2018;282(1):121-50.
20. Weiler CR, Austen KF, Akin C, Barkoff MS, Bernstein JA, Bonadonna P, Butterfield JH, Carter M, Fox CC, Maitland A, Pongdee T, Mustafa SS, Ravi A, Tobin MC, Vliagoftis H, Schwartz LB. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2019;144(4):883-96.
21. Kabashima K, Nakashima C, Nonomura Y, Otsuka A, Cardamone C, Parente R, De Feo G, Triggiani M. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation. *Immunological reviews.* 2018;282(1):114-20.
22. Butterfield J, Weiler CR. The Utility of Measuring Urinary Metabolites of Mast Cell Mediators in Systemic Mastocytosis and Mast Cell Activation Syndrome. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2020.
23. Akin C. Mast cell activation syndromes. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2017;140(2):349-55.
24. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, Beaman G, Myers B, Grattan C, Briggs TA, Arkwright PD. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2020;8(10):3549-56.
25. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
26. Monticelli S, Leoni C. Epigenetic and transcriptional control of mast cell responses. *F1000Res.* 2017;6:2064.
27. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int.* 2014;23(3):96-112.
28. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Frontiers in immunology.* 2019;10:494.

29. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estesó O, Garriga T, Vicario M, Guilarte M. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *International archives of allergy and immunology*. 2013;160(2):192-9.
30. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
31. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;139(6):1772-81.e1.
32. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(1):3-11.
33. Urtikaria-Galerie: urtikaria network e.V.; [December 1, 2020]. Available from: <https://www.urtikaria.net/de/fuer-betroffene/galerie/album-urtikaria.html>.
34. Sun J, Pedersen M, Rönnstrand L. The D816V mutation of c-Kit circumvents a requirement for Src family kinases in c-Kit signal transduction. *J Biol Chem*. 2009;284(17):11039-47.
35. Valent P, Akin C. Doctor, I Think I Am Suffering from MCAS: Differential Diagnosis and Separating Facts from Fiction. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(4):1109-14.
36. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Lieberman P, Nedoszytko B, Orfao A, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Triggiani M, Valenta R, Horny HP, Metcalfe DD. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *International archives of allergy and immunology*. 2012;157(3):215-25.
37. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129(11):1420-7.
38. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, Triggiani M, Lyons JJ, Oude Elberink JNG, Arock M, Metcalfe DD, Akin C. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *International archives of allergy and immunology*. 2019;180(1):44-51.
39. Image of the Month 2019: European Competence Network on Mastocytosis, Medical University of Vienna; [December 1, 2020]. Available from: <https://ecnm.meduniwien.ac.at/about-the-ecnm/image-of-the-month/2019/>.
40. Wagner N, Staubach P. Mastocytosis - pathogenesis, clinical manifestation and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(1):42-57.

41. Roy S, Gupta K, Ganguly A, Ali H.  $\beta$ -Arrestin2 expressed in mast cells regulates ciprofloxacin-induced pseudoallergy and IgE-mediated anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;144(2):603-6.
42. Bonnekoh H, Scheffel J, Kambe N, Krause K. The role of mast cells in autoinflammation. *Immunological reviews*. 2018;282(1):265-75.
43. Butterfield JH. Survey of Mast Cell Mediator Levels from Patients Presenting with Symptoms of Mast Cell Activation. *International archives of allergy and immunology*. 2020;181(1):43-50.
44. Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, Cuni JR, Davey WP, Dempsey TT, Dorff SR, Dubravec MS, Guggenheim AG, Hindman KJ, Hoffman B, Kaufman DL, Kratzer SJ, Lee TM, Marantz MS, Maxwell AJ, McCann KK, McKee DL, Menk Otto L, Pace LA, Perkins DD, Radovsky L, Raleigh MS, Rapaport SA, Reinhold EJ, Renneker ML, Robinson WA, Roland AM, Rosenbloom ES, Rowe PC, Ruhoy IS, Saperstein DS, Schlosser DA, Schofield JR, Settle JE, Weinstock LB, Wengenroth M, Westaway M, Xi SC, Molderings GJ. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global "consensus-2". *Diagnosis (Berl)*. 2020.
45. Kuhlen JL, Virkud YV. Pathogenesis, newly recognized etiologies, and management of idiopathic anaphylaxis. *Discov Med*. 2015;19(103):137-44.
46. Ravi A, Butterfield J, Weiler CR. Mast cell activation syndrome: improved identification by combined determinations of serum tryptase and 24-hour urine  $11\beta$ -prostaglandin $2\alpha$ . *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(6):775-8.
47. Keyzer JJ, Breukelman H, Wolthers BG, van den Heuvel M, Kromme N, Berg WC. Urinary excretion of histamine and some of its metabolites in man: influence of the diet. *Agents Actions*. 1984;15(3-4):189-94.
48. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithel M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res*. 2008;57 Suppl 1:S73-4.
49. Hanjra P, Lee CR, Maric I, Carter M, Olivera A, Metcalfe DD, Komarow HD. Chromogranin A is not a biomarker of mastocytosis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(2):687-9.e4.
50. Lemal R, Fouquet G, Terriou L, Vaes M, Livideanu CB, Frenzel L, Barete S, Canioni D, Lhermitte L, Rossignol J, Arock M, Dubreuil P, Lortholary O, Hermine O. Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(7):2387-95.e3.
51. Molderings GJ, Brettner S, Homann J, Afrin LB. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol*. 2011;4:10.
52. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M, Molderings GJ. Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease--a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*. 2016;48(3):190-201.
53. Molderings GJ. Mastzellerkrankungen: Universitätsklinikum Bonn; [November 25, 2020]. Available from: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/forschung/forschungsprojekte/mastzellerkrankungen/mastzellerkrankungen>.

54. Vysniauskaite M, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Dreßen P, Brettner S, Homann J, Molderings GJ. Determination of plasma heparin level improves identification of systemic mast cell activation disease. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124912.
55. Kearns M. Petition. Help us Remove an Article which holds Controversial Statements and Insults MCAS Patients: [change.org](https://www.change.org); [December 26, 2020]. Available from: <https://www.change.org/p/the-journal-of-allergy-and-clinical-immunology-help-us-remove-this-article-which-holds-controversial-statements-and-insults-mcas-patients>.
56. Siebenhaar F, Sander B, Ho LHT, Ellrich A, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis activity score. *Allergy*. 2018;73(7):1489-96.
57. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(4):1185-90.e1.
58. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869-77.
59. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1365-72, 72.e1-6.
60. Weller K, Donoso T, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Staubach P, Martinez-Saguer I, Hawro T, Altrichter S, Krause K, Siebenhaar F, Metz M, Zuberbier T, Freier D, Maurer M. Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77.
61. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
62. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*. 1997;27(2):363-70.
63. Chromogranin A: MVZ Labor Dr. Limbach und Kollegen; 2017 [November 16, 2020]. Available from: <https://www.labor-limbach.de/fuer-aerzte/alle-informationen/chromogranin-a/>.
64. Bussa M, Guttilla D, Lucia M, Mascaro A, Rinaldi S. Complex regional pain syndrome type I: a comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(6):685-97.
65. Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):181-96.
66. Rémi J, Pollmächer T, Spiegelhalter K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(41):681-8.
67. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B,

- Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96.
68. Hiller J, Schatz K, Drexler H. Gender influence on health and risk behavior in primary prevention: a systematic review. *Z Gesundh Wiss*. 2017;25(4):339-49.
  69. Davis JL, Buchanan KL, Katz RV, Green BL. Gender differences in cancer screening beliefs, behaviors, and willingness to participate: implications for health promotion. *Am J Mens Health*. 2012;6(3):211-7.
  70. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*. 3712008. p. 1200-10.
  71. Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008;371(9614):760-70.
  72. Leshem YA, Bissonnette R, Paul C, Silverberg JI, Irvine AD, Paller AS, Cork MJ, Guttman-Yassky E. Optimization of placebo use in clinical trials with systemic treatments for atopic dermatitis: an International Eczema Council survey-based position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):807-15.
  73. 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(7):949-52.
  74. Ramsay DB, Stephen S, Borum M, Voltaggio L, Doman DB. Mast cells in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(12):772-7.
  75. Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):173-9.
  76. Zaudig M, Trautmann-Sponsel RD, Joraschky P, Rupperecht R, Möller H-J, Sass H. *Therapielexikon Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006. XIV, 892 p.
  77. Schneider F, Härter M, Schorr S. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression*: Springer-Verlag; 2017.
  78. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlinckx F, Borsboom D. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord*. 2016;189:314-20.
  79. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):617-24.
  80. Konstantinou GN. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:42.
  81. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
  82. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Nast A, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Watzl B, Werfel T, Zuberbier T, Kleine-Tebbbbe J. Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergo Journal*. 2015;24(7):38-77.

83. Mumcuoglu KY, Leibovici V, Reuveni I, Bonne O. Delusional Parasitosis: Diagnosis and Treatment. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(7):456-60.
84. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(2):c94-9.
85. Shapiro GG, König P. Cromolyn sodium: a review. *Pharmacotherapy*. 1985;5(3):156-70.
86. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, Ferrer M, Knulst A, Giménez-Arnau A. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol*. 2017;27(1):10-9.
87. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, Bernstein JA, Brehler R, Chu CY, Chung WH, Danilycheva I, Grattan C, Hébert J, Katelaris C, Makris M, Meshkova R, Savic S, Sinclair R, Sitz K, Staubach P, Wedi B, Löffler J, Barve A, Kobayashi K, Hua E, Severin T, Janocha R. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1321-32.
88. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.
89. Misra S. Randomized double blind placebo control studies, the "Gold Standard" in intervention based studies. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2012;33(2):131-4.
90. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, Bai Y, Kim J, Le QT, DiMaggio T, Schwartz LB, Komarow HD, Rijavec M, Carter MC, Milner JD, Bonadonna P, Metcalfe DD, Korošec P. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020.
91. Berry R, Hollingsworth P, Lucas M. Successful treatment of idiopathic mast cell activation syndrome with low-dose Omalizumab. *Clin Transl Immunology*. 8: © 2019 The Authors. *Clinical & Translational Immunology* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Australian and New Zealand Society for Immunology Inc.; 2019. p. e01075.
92. Siebenhaar F, Bonnekoh H, Hawro T, Hawro MO, Michaelis EG, Rasmussen HS, Singh B, Kantor AM, T. CA, Marcus M. Safety and efficacy data of AK002, an anti-siglec-8 monoclonal antibody, in patients with indolent systemic mastocytosis (ISM): Results from a first-in-human, open-label phase 1 study. *EAACI*; 2019.

## 8. Anhang

### Symptomkontrolle-Test

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

**Anleitung:** Mit den folgenden Fragen soll Ihre aktuelle Krankheitssituation erfasst werden. Bitte lesen Sie sich jede Frage sorgfältig durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie *am besten zutrifft*. Bitte beziehen Sie sich dabei auf die *vergangenen 2 Wochen*. *Überlegen Sie bitte nicht lange* und denken Sie daran, *alle Fragen* zu beantworten und für jede Frage *nur eine Antwort* auszuwählen.

1. Wie sehr haben Sie in den vergangenen 2 Wochen unter **körperlichen Beschwerden** gelitten?  
 sehr stark  stark  mittelmäßig  wenig  gar nicht
2. Wie sehr war Ihre **Lebensqualität** in den vergangenen 2 Wochen wegen Ihrer Beschwerden beeinträchtigt?  
 sehr stark  stark  mittelmäßig  wenig  gar nicht
3. Wie oft hat die **Therapie** für Ihre Beschwerden in den vergangenen 2 Wochen **nicht ausgereicht**, um diese zu kontrollieren?  
 sehr oft  oft  gelegentlich  selten  gar nicht
4. Wie gut hatten Sie Ihre Beschwerden in den vergangenen 2 Wochen **insgesamt unter Kontrolle**?  
 gar nicht  kaum  mittelmäßig  gut  vollständig

Wie viele Schübe/Attacken ihrer Beschwerden haben Sie in den letzten 2 Wochen gehabt?

- Ich habe prinzipiell kontinuierliche Beschwerden
- Ich hatte \_\_\_\_ Schübe/Attacken



Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

### Symptom-Aktivitäts-Score

**Anleitung:** Bitte schätzen Sie einmal täglich abends die Schwere Ihrer Beschwerden über die vergangenen 24 Stunden an 7 aufeinander folgenden Tagen ein. Bitte geben Sie für jede der Beschwerden nur eine Antwort pro Tag an.

|  |            | Wie schätzen Sie die Schwere Ihrer heutigen Beschwerden ein? |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  |            | Tag  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        |
| Juckreiz   | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Rötungen und Schwellungen der Haut (Quaddeln)          | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Erröten des Gesichtes mit Hitzegefühl (Flush-Episoden) | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Diarrhoe (Durchfall)                                   | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Bauchschmerzen   | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Gliederschmerzen (Muskel- oder Gelenkschmerzen)        | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Müdigkeit/Abgeschlagenheit                             | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Kopfschmerzen  | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
| Konzentrationschwierigkeiten                           | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| (0-28)   |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

|                           |            | Wie schätzen Sie die Schwere Ihrer heutigen Beschwerden ein? |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|---------------------------|------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                           |            | Tag  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        |
| Übelkeit                  | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Erbrechen                 | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Niedriger Blutdruck       | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Herzrasen                 | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Heiserkeit                | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Schwellung im Halsbereich | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Keuchen                   | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Verstopfte Nase           | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Rote Augen                | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Anderes Symptom 1:        | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |
| Anderes Symptom 2:        | gar nicht  | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | mild       | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | moderat    | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | stark      | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           | sehr stark | <input type="checkbox"/>                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|                           |            |  |                          |                          |                          |                          |                          |                          | (0-28)                   |

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## QoL

### Fragebogen zur Lebensqualität von Patienten

**Anleitung:** Liebe Patientinnen und Patienten, im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Fragen zu Ihrer Lebensqualität. Bitte lesen Sie sich jede Frage durch und wählen Sie aus den fünf Antworten diejenige aus, die für Sie am besten zutrifft. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, alle Fragen zu beantworten. Bitte geben Sie für jede Frage nur eine Antwort, d.h. kreuzen Sie bitte nur ein Kästchen pro Frage an.

|   | Gar nicht                | Wenig                    | Mittelmäßig              | Viel                     | Sehr viel                |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Wie sehr wurden Sie in den <b>vergangenen 2 Wochen</b> von folgenden Symptomen geplagt?   |                          |                          |                          |                          |                          |
| 1. Juckreiz   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Hautrötungen/-schwellungen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Plötzliche, aufsteigende Hitze und Rötung des Gesichtes (sog. Flushepisoden)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Durchfälle   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Müdigkeit/Abgeschlagenheit   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Kopfschmerzen  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Muskel- oder Gelenkschmerzen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Konzentrationsschwierigkeiten  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|   | Nie                      | Selten                   | Gelegentlich             | Oft                      | Sehr oft                 |
| Bitte geben Sie an, wie oft Sie während der <b>vergangenen 2 Wochen</b> , in den nachfolgend aufgeführten Bereichen des täglichen Lebens, durch Ihre Beschwerden eingeschränkt waren. |                          |                          |                          |                          |                          |
| 9. Schule/Studium/Beruf   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Sport/Körperliche Betätigung  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Schlaf  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Sexualität  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Freizeitgestaltung  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Soziale Beziehungen (Freunde, Familie, Partnerschaft)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

|  | Nie                      | Selten                   | Gelegentlich             | Oft                      | Sehr oft                 |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mit den nachfolgenden Fragen möchten wir näher auf Schwierigkeiten und Probleme eingehen, die mit Ihrer Beschwerden verbunden sein können. Bitte beziehen Sie Ihre Antworten auf <b>die vergangenen 2 Wochen</b> . |                          |                          |                          |                          |                          |
| 15. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen tagsüber müde, weil Sie nachts nicht richtig schlafen konnten?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Mussten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Beschwerden bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Haben Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Beschwerden weniger leistungsfähig gefühlt?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Haben Sie die Symptome Ihrer Beschwerden in den letzten 2 Wochen belastet?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Waren Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund der Beschwerden bei der Wahl Ihrer Kleidung eingeschränkt?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Beschwerden Angst einen allergischen Schock zu erleiden?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Beschwerden Angst es könnte im Fall einer Bewusstlosigkeit oder eines Unfalls eine falsche Therapie erfolgen?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Fühlten Sie sich in den vergangenen 2 Wochen aufgrund Ihrer Beschwerden in der Öffentlichkeit unwohl?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Hatten Sie in den vergangenen 2 Wochen Angst vor dem weiteren Verlauf Ihrer Beschwerden?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

|   | Nie                      | Selten                   | Gelegentlich             | Oft                      | Sehr oft                 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Fühlten Sie sich in den <b>vergangenen 2 Wochen</b> |                          |                          |                          |                          |                          |
| 24. ...antriebslos                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. ...allein mit Ihrer Erkrankung                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. ...beunruhigt?                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. ...traurig?                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## Symptom-Fragebogen

1. **Bitte nennen Sie die fünf häufigsten Beschwerden, die Sie an den meisten Tagen in der Woche haben?**

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Welche dieser Beschwerden treten gleichzeitig auf?

Bitte nennen Sie die entsprechenden Nummern: \_\_\_\_\_

2. **Haben Sie die Beschwerden in Schüben/Attacken? (Bitte ankreuzen)**

Nein, ich habe die Beschwerden kontinuierlich (*dann entfällt Frage 3*)

Ja, etwa 1x/Woche

Ja, mindestens 1x alle zwei Wochen

Ja, mindestens 1x pro Monat

Ja, und zwar in folgenden Abständen: \_\_\_\_\_

3. **Bitte nennen Sie die fünf häufigsten Beschwerden, die in Schüben bzw. Attacken auftreten**

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

Welche dieser Beschwerden treten gleichzeitig auf?

Bitte nennen Sie die entsprechenden Nummern: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## Screening-Fragebogen MCAS

Bitte lesen Sie sich jede Frage sorgfältig durch und setzen auf der rechten Seite in den vorgesehenen Kästchen entweder bei „Nein“ oder „Ja“ ein Kreuz.

Es ist wichtig, dass Sie jede Frage beantworten.

| <b>Herz-Kreislauf-System</b> |  | <b>Nein</b>           | <b>Ja</b>             |
|------------------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| <b>1</b>                     | Tragen Sie einen Stent am Herzen?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | Hatten Sie bereits eine Stent-Thrombose?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>2</b>                     | Hatten Sie bereits einen Herzinfarkt?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | Hatten Sie während des Herzinfarktes Hautausschlag?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>3</b>                     | Haben Sie Schwindel, wenn Sie schnell aus der liegenden oder sitzenden Position in den aufrechten Stand wechseln?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>4</b>                     | Haben Sie regelmäßig Flush-Episoden (Hitzewallungen mit Hautrötung)?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Magen-Darm-Trakt</b>      |  | <b>Nein</b>           | <b>Ja</b>             |
| <b>5</b>                     | Klagen Sie über Schluckstörungen oder Steckenbleiben von Speisebrei in der Speiseröhre?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>6</b>                     | Müssen Sie häufig Erbrechen?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>7</b>                     | Klagen Sie häufig über Sodbrennen oder Aufstoßen?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>8</b>                     | Haben Sie Blut im Stuhl?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>9</b>                     | Haben Sie häufig Bauchschmerzen?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>10</b>                    | Haben Sie immer wiederkehrenden Durchfall?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>11</b>                    | Haben Sie wiederkehrenden Durchfall, der auffällig wässrig ist?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>12</b>                    | Haben Sie häufig sehr intensive Bauchschmerzen oder ein unwohles Gefühl im Bauch, das sich durch Stuhlgang bessert oder immer auch auftritt, wenn sich die Form des Stuhlganges ändert?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>13</b>                    | Falls Sie regelmäßig über Durchfall oder Bauchschmerzen klagen, haben diese Beschwerden bestimmte Nahrungsmittel als Auslöser?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>a.</b> Sind Milchprodukte Auslöser?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>b.</b> Ist Obst ein Auslöser?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | Andere Auslöser:   |                       |                       |
| <b>Haut</b>                  |  | <b>Nein</b>           | <b>Ja</b>             |
| <b>14</b>                    | Haben Sie wiederkommende Quaddeln auf der Haut?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>a.</b> Halten die Quaddeln länger als 24h an derselben Stelle an?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>b.</b> Haben Sie Bauchschmerzen, Fieber oder Gelenkbeschwerden wenn Sie diese Quaddeln haben?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>15</b>                    | Haben Sie wiederkehrende Schwellungen z.B. der Augen, Zunge, Lippen?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>16</b>                    | Haben Sie in der Vergangenheit mehrfach Infektionen gehabt, die im Krankenhaus oder mittels Antibiotika behandelt werden mussten?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>17</b>                    | Haben Sie regelmäßig Abszesse der Haut?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>Allgemeine Symptome</b>   |  | <b>Nein</b>           | <b>Ja</b>             |
| <b>18</b>                    | Fühlen Sie sich tiefgreifend unwohl und abgeschlagen?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>a.</b> Auch insbesondere nach körperlicher Anstrengung?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>b.</b> Leiden Sie auch an nicht-erholsamen Schlaf?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>c.</b> Gibt es ein Ereignis, das die Abgeschlagenheit ausgelöst hat?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>19</b>                    | Haben Sie seit mindestens 3 Monaten kontinuierliche Schmerzen in mehreren Körperregionen zur gleichen Zeit (d.h. Nacken oder oberer oder mittlerer Rücken oder Brustkorb und mindestens einen ganz bestimmten Schmerzort in beiden Armen und beiden Beinen)? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <b>20</b>                    | Haben Sie häufig Kopfschmerzen?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>a.</b> die Ihre Aktivitäten in den letzten 3 Monaten eingeschränkt haben?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>b.</b> die mit Übelkeit und/oder Bauchbeschwerden einhergehen?  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>c.</b> die mit einer erhöhten Lichtempfindlichkeit einhergehen?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|                              | <b>d.</b> die einen verstärkten Bewegungsdrang auslösen?   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |



# HADS - D

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Code-Nummer: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

## Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

### Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

### Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

### Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

### Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

### Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

### Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

### Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

### Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

### Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

### Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

### Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

### Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

### Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

### Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

## Schub/Attacke

Bitte markieren Sie auf der unten angegebenen Skala, wie stark Ihre Beschwerden während Ihrer Attacke waren

keine Beschwerden  stärkste Beschwerden

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Datum:

### Symptome auf der Haut

**Juckreiz**  Nein  Ja, und zwar Beginn am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr und Ende am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr  
 gelegentlich  
 > 2 Minuten  
 Exkoriationen (aufgekratzt)

**Rötungen**  Nein  Ja, und zwar Beginn am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr und Ende am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr  
 vereinzelt  
 mäßig (weniger als 50% der Körperoberfläche)  
 generalisiert (mehr als 50% der Körperoberfläche)

**Quaddeln**  Nein  Ja, und zwar Beginn am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr und Ende am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr  
 < 3  
 3-10  
 > 10

**Angioödem/ Schwellungen**  Nein  Ja, und zwar Beginn am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr und Ende am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr  
 1  
 2  
 3 oder mehr

**Empfindungsstörungen**  Nein  Ja, und zwar Beginn am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr und Ende am \_\_\_ um \_\_\_ Uhr  
 Was ist passiert? \_\_\_\_\_

**Hitzegefühl**  Nein  Ja, und zwar Beginn \_\_\_h und Ende \_\_\_h nach Abschluss der Testung  
 Was ist passiert? \_\_\_\_\_

### Allgemeinsymptome

|  |                               |   |   |                               |   |
|--|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---|
| <b>Allgemeinbefinden</b><br>beeinträchtigt | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Husten</b>                                 | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Todesangst</b>                          | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Heiserkeit</b>                             | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Herzrasen</b>                           | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Schluckbeschwerden</b>                     | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Schwindel</b>                           | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Gelenkbeschwerden/<br/>Gelenkschmerzen</b> | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Atembeschwerden</b><br>(Luftnot/Asthma) | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Muskelbeschwerden/<br/>Muskelkrämpfe</b>   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Kopfschmerz</b>                         | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Blähungen</b>                              | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Niesen/Niesreiz</b>                     | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Durchfall</b>                              | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Nase</b><br>Sekretion                   | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Bauchschmerzen<br/>Krämpfe</b>             | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Augen</b><br>Jucken/Brennen             | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Übelkeit<br/>Erbrechen</b>                 | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |
| <b>Bindehaut</b>                           | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? | <b>Sehstörungen</b>                           | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Ja, Beginn nach ___h und Ende nach ___h<br>Was ist passiert? |

**Weitere Symptome:** (bitte schreiben) \_\_\_\_\_



## 9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophie Gu, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Charakterisierung von Patienten mit Verdacht auf idiopathisches Mastzellaktivierungssyndrom – Erkenntnisse eines Abklärungsprogramms / Characterization of Patients with Suspected Idiopathic Mast Cell Activation Syndrome – Insights from a Diagnostic Program selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg zu dieser Doktorarbeit – sei es fachlich, moralisch oder praktisch – unterstützt haben.

Insbesondere sind dies meine Betreuer Dr. med. Thomas Buttgereit, PD Dr. med. Frank Siebenhaar und Prof. Dr. med. Marcus Maurer, die mir stets tatkräftig zur Seite standen und an ihrem großen Erfahrungsschatz in der Forschung teilhaben ließen. Die Geschwindigkeit und Gründlichkeit, mit der trotz voller Terminkalender auf Fragestellungen eingegangen wurde, ist alles andere als selbstverständlich. Auf unsere unzähligen Meetings im Büro, auf dem Klinikflur, per Telefon oder Videokonferenz werde ich mit Nostalgie zurückblicken.

Des Weiteren geht mein Dank an das MAD<sup>3</sup>-Team und die gesamte Arbeitsgruppe Maurer an der Charité, ohne die eine derart gut funktionierende Durchführung des Diagnostikprogramms (trotz Pandemiejahr) nicht möglich gewesen wäre und durch die ich mich vom ersten Tag an wie zu Hause fühlte.

Danke an Annika Gutsche von der AG Maurer sowie Dörte Huscher und Robert Röhle von der Charité, welche mir die Welt der Statistik etwas näherbringen konnten.

Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern und Interessenten unseres MCAS-Abklärungsprogramms, die häufig viele Umstände in Kauf nahmen und mit ihrem Einsatz einen wichtigen Beitrag nicht nur für dieses, sondern auch viele zukünftige Forschungsprojekte leisteten.

Und schließlich spreche ich meiner Familie meinen Dank aus, die mir dieses Jahr in Berlin erst ermöglicht hat und die zwar nicht bei mir, aber immer für mich da war.

## 12. Statistik-Bescheinigung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

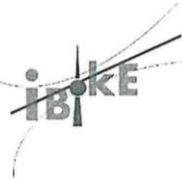
Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname:** Gu, Sophie  
**Emailadresse:** Sophie.gu@charite.de  
**Matrikelnummer:** [Matrikelnummer]  
**PromotionsbetreuerIn:** Prof. Dr. Frank Siebenhaar  
**Promotionsinstitution/ Klinik:** CC12 Klinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Sophie Gu innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei Herrn Robert Röhle und mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine im Rahmen der Statistikambulanz wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 15.06.2020
- Termin 2: 13.07.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Clusteranalyse mit Alter und Geschlecht
- Ausschluss oder Aggregation seltener Symptome in Analyse
- alternativ manuelle Selektionsverfahren über häufigste Symptom-Kombinationen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 28.09.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Dr. Dörte Huscher

[Unterschrift]

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5