

## 8.2 Allergie vom Soforttyp (Typ I) – Mastzellen und Frühphasenreaktion

M. Maurer

### 8.2.1 Allgemeine Übersicht

Mastzellen (MZ) sind Schlüsselzellen der Induktion und Regulation allergischer Entzündungsprozesse, besonders Typ-I-allergischer Reaktionen. Letztere sind für die Auslösung und Unterhaltung atopischer Erkrankungen mitverantwortlich.

#### Mastzellaktivierung und Mediatorenausschüttung

Das Erkennen eines Allergens durch spezifische IgE-Antikörper, die bei entsprechender Sensibilisierung an hochaffine Rezeptoren auf der MZ-Membran (FcεRI) gebunden vorliegen, führt zu einer raschen und umfassenden Aktivierung der Mastzelle. Dies hat zunächst eine Degranulation zur Folge, d. h. es kommt zur Exozytose zytoplasmatischer MZ-Granula, die mit großen Mengen zahlreicher proinflammatorischer Produkte beladen sind, u. a. biogenen Aminen, Proteoglykanen, Proteasen und Zytokinen.

Außerdem wird durch die FcεRI-vermittelte Aktivierung die Produktion weiterer Entzündungsmediatoren in der Mastzelle induziert. Zu diesen gehören:

- Lipidmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene sowie
- proentzündliche Zytokine und Chemokine.

#### Zielstrukturen und Symptome

Zu den Zielstrukturen der von Mastzellen freigesetzten Produkte gehören insbesondere Gefäße, Nerven und glatte Muskulatur. Die IgE-abhängige Aktivierung von Mastzellen führt deshalb zu den **typischen** „allergischen“ Symptomen wie:

- Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut,
- Bronchokonstriktion und Atemnot sowie
- gastrointestinale Beschwerden.

Dies geschieht nicht zuletzt, weil Mastzellen präferenziell dort lokalisiert sind, wo besonders häufig Kontakt mit Allergenen besteht (Haut, Atemwege, Darm).

Im Folgenden sind wesentliche Erkenntnisse der Biologie und Pathophysiologie von Mastzellen und besonders die Mechanismen ihrer Aktivierung und Funktionen im Rahmen allergischer Reaktionen dargestellt.

### 8.2.2 Verteilung der Mastzellen im Organismus

Mastzellen kommen bei allen bisher untersuchten Vertebraten vor. Bei allen Säugetieren einschließlich des Menschen sind sie besonders häufig dort anzutreffen, wo eine direkte Auseinandersetzung mit der Umwelt stattfindet, also in der Haut sowie in den Schleimhäuten des Gastrointestinaltrakts und der Atemwege. Parenchymatöse Organe wie die Leber oder Niere weisen deutlich weniger Mastzellen auf, in Knochen und Knorpel finden sich unter physiologischen Bedingungen so gut wie keine Mastzellen.

#### Haut-Mastzellen

Mastzellen der Haut sind präferenziell in der Nähe von Blut- und Lymphgefäßen, sensorischen Nerven, Haarfollikeln sowie der Basalmembran lokalisiert; in der Epidermis gesunder Haut sind keine Mastzellen nachweisbar. In der humanen Dermis wächst ihre Anzahl mit zunehmender Entfernung von der Körpermitte und liegt bei 20–60 MZ/mm<sup>2</sup>, das entspricht ca. 5 % aller dermalen Zellen.

### 8.2.3 Eigenschaften und Heterogenität der Mastzellen

Allen Mastzellen sind unabhängig von Spezies und Lokalisation charakteristische Merkmale gemeinsam (Tab. 8.3):

- Sie exprimieren die membranständigen Rezeptoren FcεRI (für IgE) und Kit (für stem cell factor, SCF).
- Sie produzieren metachromatische zytoplasmatische Granula, die präformierte Mediatoren wie Histamin, Proteasen und Proteoglykane enthalten.

#### ■ Detailwissen: Mastzellheterogenität

Andere MZ-Membranmoleküle und -Produkte werden spezies- oder organspezifisch exprimiert. MZ-Populationen verschiedener Spezies und Organe weisen auch eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich Lebensdauer, Aktivierbarkeit, Mediatorengehalt und Folgen einer Aktivierung auf. Auf der Basis solcher Unterschiede werden Mastzellen bei Mäusen und Menschen, den hier am besten untersuchten Spezies, jeweils 2 Untergruppen zugeordnet:

Tab. 8.3 Allgemeine Merkmale von Mastzellen.

Aspekt	Mastzelltypische Befunde
Zellmorphologie	mononukleär mit metachromatischen zytoplasmatischen Granula
Membranrezeptoren	hochaffiner IgE-Rezeptor (FcεRI), Kit
Syntheseleistung	Histamin, Proteoglykane, Tryptase

Tab. 8.4 Humane Mastzell-Populationen.

	TC-MZ <sup>1</sup>	T-MZ <sup>2</sup>
<b>Mediatorenprofil</b>		
Heparin, Histamin	+	+
Tryptase	+	+
Chymase	+	-
<b>Verteilung</b>		
Haut	+++	(+)
intestinale Submukosa	+++	++
Bronchien	+++	++
Lunge	+	+++
Alveolenwand	(+)	+++

<sup>1</sup> Tryptase-/Chymase-positive Mastzellen; <sup>2</sup> Tryptase-positive Mastzellen.

- Humane Mastzellen lassen sich in Tryptase- und/oder Chymase-positive Populationen aufteilen (Tab. 8.4).
- Murine Mastzellen werden in Bindegewebs-MZ (connective tissue type mast cells, CTMC) und Mukosa-MZ (mucosa type mast cells, MMC) unterteilt.

Entscheidend für die Entwicklung zu CTMC oder MMC ist der Einfluss lokal produzierter Faktoren, denn Mastzellen einer Untergruppe können, das haben Translokationsexperimente gezeigt, auch nach vollständiger Ausreifung transdifferenzieren, d.h. den Phänotyp der jeweils anderen MZ-Subpopulation annehmen (Galli 1997). ■

## 8.2.4 Morphologie der Mastzellen

### Merkmale im lichtmikroskopischen Bild

Lichtmikroskopisch zeichnen sich Mastzellen aus durch:

- zahlreiche charakteristische zytoplasmatische Granula,
- unsegmentierte ovale und oft exzentrisch gelegene Kerne und
- dünne Ausläufer der Zellmembran.

Der Durchmesser reifer humaner Mastzellen beträgt 9–12 µm.

### Merkmale im elektronenmikroskopischen Bild

In der elektronenmikroskopischen Darstellung imponieren die zytoplasmatischen Granula als elektronendicht (Abb. 8.5) und zeigen, zumindest beim Menschen, neben amorphen Strukturen kristalline Spiral- und Gitterstrukturen, die als Korrelat der gespeicherten Proteasen-Proteoglykan-Komplexe angesehen werden.

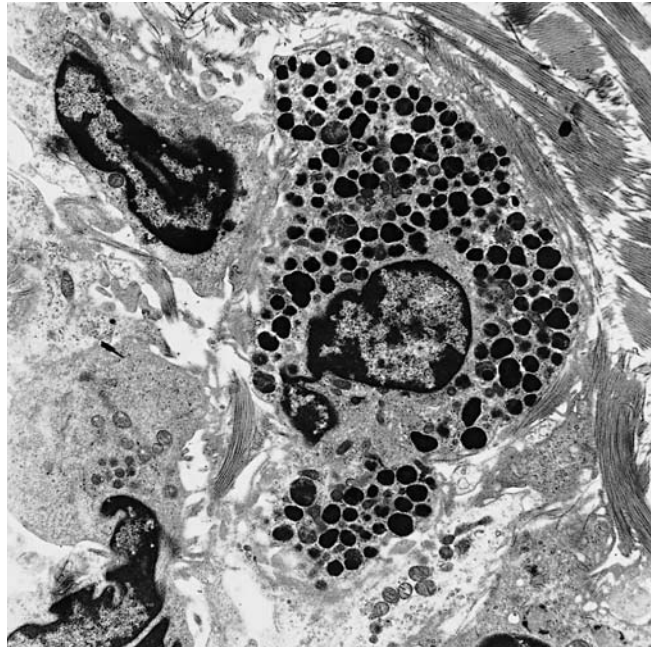


Abb. 8.5 Mastzelle im elektronenmikroskopischen Bild.

### ■ Detailwissen: Nachweismethoden

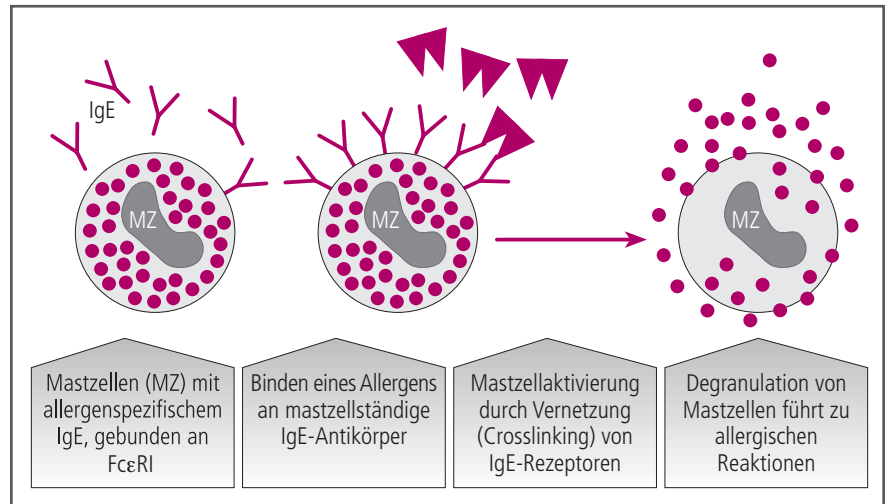
Mastzellen lassen sich mithilfe zahlreicher histologischer Nachweismethoden in Geweben einfach darstellen:

- Häufig werden histochemische Verfahren unter Verwendung basischer Farbstoffe wie Toluidinblau oder Giemsa eingesetzt. Diese binden an saure Proteoglykane in den zytoplasmatischen Granula und führen so zu der charakteristischen Metachromasie. Allerdings lassen sich mit diesen Methoden besonders an formaldehydfixiertem Gewebe nicht alle MZ-Populationen darstellen, und die Darstellung degranulierter Mastzellen ist schwierig.
- Alternativ eignen sich immunhistochemische Verfahren, besonders die Darstellung mit Antikörpern gegen granulaständige Mediatoren wie Tryptase oder gegen membranständige Rezeptoren wie Kit oder FcεRI.
- Auch Färbungen mit Avidin-FITC oder Berberinsulfat/Chloracetat gehören zu den etablierten Verfahren der histologischen Visualisierung von Mastzellen. Degranulierte Mastzellen lassen sich von ruhenden mithilfe einer alkalinen Giemsa-Färbung an in Plastik eingebetteten Semidünnschnitten unterscheiden. Als Parameter für eine stattgefundenen Degranulation sind mit dieser Technik die Exozytose sowie die intrazelluläre Fusion und Entleerung von MZ-Granula quantifizierbar. ■

## 8.2.5 Entwicklung der Mastzellen

### Abstammung und Reifungsschritte

Mastzellen stammen von pluripotenten CD34-positiven Stammzellen im Knochenmark ab und werden als monozytenähnliche Vorläuferzellen in die Zirkulation freigesetzt.



**Abb. 8.6** FcεRI-vermittelte Mastzellaktivierung.

Von dort wandern sie als unreife Vorläuferzellen nach kurzer Zeit in das Gewebe ein und differenzieren dort unter dem Einfluss gewebespezifischer lokaler Wachstumsfaktoren zu reifen Mastzellen aus.

#### Einflüsse von Kit und SCF

Einer der frühesten Marker für Mastzellen ist der Tyrosinkinase-Rezeptor Kit (CD117), der auch von reifen Mastzellen exprimiert wird. Andere hämatopoetische Zellen, einschließlich der verwandten Basophilen, verlieren diesen Marker während ihrer Differenzierung. Die fehlende oder fehlerhafte Expression von Kit oder dessen Liganden stem cell factor (SCF) führt zu einer stark beeinträchtigten Entwicklung und zu einer Reduktion oder Abwesenheit differenzierter Mastzellen in zahlreichen Geweben einschließlich der Haut. SCF und Kit regulieren darüber hinaus:

- Das Auswandern von MZ-Vorläufern und deren initiale Expansion im Gewebe.
- Die Ausdifferenzierung zu reifen Gewebe-MZ.

Spezies- und lokalisationsabhängig wird die Ausreifung von zahlreichen weiteren Faktoren wie NGF, IL-3, IL-4, IL-9 sowie IL-10 moduliert.

#### ■ Detailwissen: Auswirkung eines Kit-Defekts bei Mäusen

In der Haut und anderen Organen von Kit<sup>W</sup>/Kit<sup>W-v</sup>-Mäusen und weiteren Mäusen, die aufgrund natürlicher Mutationen des für Kit kodierenden Protoonkogens **c-kit** kein funktionelles Kit exprimieren, finden sich so gut wie keine Mastzellen (Galli et al. 1994). Praktisch MZ-defizient sind auch Mäuse mit funktionell relevanten SCF-Mutationen. ■

### 8.2.6 Mastzellaktivierung, De- und Regranulation

Abhängig von Spezies und Lokalisation sind Mastzellen durch eine große Vielfalt und Anzahl von Mechanismen stimulierbar, von denen die Aktivierung des membranständigen hochaffinen IgE-Rezeptors FcεRI am besten untersucht und für die Induktion Typ-I-allergischer Reaktionen durch Mastzellen entscheidend ist.

#### Membranrezeptor FcεRI

FcεRI wird neben Mastzellen und Basophilen auch von humanen Langerhans-Zellen, Neutrophilen und Eosinophilen exprimiert. MZ-FcεRI besteht aus 4 transmembranösen Polypeptidketten mit jeweils einer α- und β-Kette sowie 2 γ-Ketten. Die α-Kette bindet den Fc-Anteil des IgE, den anderen Ketten kommen Funktionen in der Signaltransduktion und -modulation nach FcεRI-Aktivierung zu.

Die sehr hohe Affinität ( $K_a = 10^{-10}/M$ ) des FcεRI für monomeres IgE hat zur Folge, dass IgE lange, d. h. mit einer Halbwertszeit von bis zu über 100 Stunden, an FcεRI gebunden bleibt. Da IgE, das von FcεRI freigegeben wird, von derselben oder anderen Mastzellen erneut gebunden werden kann, wird die biologische Halbwertszeit von IgE in der Haut auf 2 Wochen geschätzt.

#### IgE-induziertes Signal

Minimale Voraussetzung für eine IgE-induzierte MZ-Degranulation ist die Kreuzvernetzung von mindestens 2 FcεRI (Dimerisierung; Abb. 8.6). Neuere Arbeiten weisen darauf hin, dass auch monomeres IgE zu einer Aktivierung von Mastzellen führen kann.

Die Stärke der FcεRI-vermittelten MZ-Aktivierung ist bis zum Erreichen eines Plateaus direkt von der Anzahl an kreuzvernetzten FcεRI abhängig, d. h. je mehr FcεRI aggregieren, desto mehr Granula entleeren sich.

Mastzellen exprimieren unter physiologischen Bedingungen ca.  $10^4$ – $10^6$  FcεRI und zeigen bei der Aggregation von 1–15 % die erwähnte dosisabhängige Aktivierung. Da die Expression von FcεRI u. a. durch IgE reguliert wird, indem es die Rezeptoren auf der Zelloberfläche stabilisiert, zeigen Mastzellen von atopischen Patienten, die hohe Serum-IgE-Spiegel aufweisen, häufig eine deutlich heraufregulierte FcεRI-Expression.

### Abläufe bei der Typ-I-Reaktion

Für allergische Soforttypreaktionen wird die MZ-Aktivierung via FcεRI während der Sensibilisierungsphase vorbereitet, indem spezifische IgE-Antikörper mit ihren Fc-Anteilen an FcεRI auf der Oberfläche von Mastzellen binden. Zur Degranulation und damit zur Initiation der allergischen Entzündungsreaktion kommt es dann, wenn die MZ-ständigen IgE-Antikörper relevante multivalente oder an Trägermoleküle gebundene kleinere Allergene erkennen und binden. Dies führt zur Polymerisierung von FcεRI auf der MZ-Membran, was wiederum komplexe intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen einleitet: Neben der Freisetzung von präformierten, in Granula gespeicherten Mediatoren kommt es zur einer Neusynthese und Exozytose von Lipidmediatoren und zahlreichen proinflammatorischen sowie regulatorischen Zytokinen.

### Weitere Aktivierungsmechanismen

Eine FcεRI-vermittelte MZ-Aktivierung ist auch möglich durch:

- Anti-IgE-Antikörper,
- Superantigene und
- Antikörper gegen den Rezeptor selbst.

Letztgenanntem Mechanismus wird eine pathogenetische Relevanz für die MZ-Degranulation bei manchen Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria zugesprochen (Niimi et al. 1996).

Darüber hinaus sind zahlreiche Signale bekannt, die rezeptorvermittelt und/oder über direkte Interaktionen mit der Zellmembran zu einer FcεRI-unabhängigen MZ-Aktivierung führen können. Hierzu gehören besonders:

- Neuropeptide wie Substanz P, die von sensorischen Nerven freigesetzt werden, und
- aktivierte Komponenten des Komplementsystems, z. B. C3a und C5a.

Während alle bisher untersuchten MZ-Populationen via FcεRI stimulierbar sind, zeigen Mastzellen unterschiedlicher Spezies und Lokalisation oft erhebliche Unterschiede in ihrer Aktivierbarkeit durch FcεRI-unabhängige Mechanismen. Dies ist in einigen Fällen durch die An- oder Abwesenheit der entsprechenden Zellmembranrezeptoren erklärbar, wie beispielsweise für C5a: Es aktiviert humane Haut-MZ, die CD88, also den C5a-Rezeptor, exprimieren, während CD88-negative menschliche Lungen- und Darm-MZ durch C5a nicht stimuliert werden.

### Aktivierungsabhängige Effekte

Die FcεRI-vermittelte Degranulation von Mastzellen unterscheidet sich – zum Teil erheblich – von der durch FcεRI-unabhängige Mechanismen induzierten MZ-Aktivierung bezüglich:

- ihrer intrazellulären Signaltransduktionswege,
- ihrer Kinetik und
- des Spektrums der dabei freigesetzten Mediatoren.

So kommt es bei der Aktivierung durch Neuropeptide, ebenso wie bei der IgE-vermittelten Stimulation, zu einer raschen Freisetzung von präformierten Mediatoren (innerhalb von wenigen Sekunden); die Produktion von Leukotrienen oder Prostaglandinen wird durch Neuropeptide dagegen nicht induziert.

### Regranulation

Eine Degranulation und dabei freigesetzte Mediatoren sind für die Mastzelle selbst nicht notwendigerweise toxisch. Sie kann also auch eine fast vollständige anaphylaktische Degranulation überleben und multiple Zyklen von De- und Regranulation durchlaufen. Mit der Regranulation, das zeigen ultrastrukturelle Untersuchungen, beginnen Mastzellen unmittelbar nach einer Degranulation. Hierbei werden zunächst neue zytoplasmatische Granula produziert, die zu einem großen Teil aus wieder verwendeten Zellmembranbestandteilen bestehen. Danach folgen Produktion und Speicherung von Histamin und anderen Mediatoren. Nach einer **Refraktärphase** von mehreren Tagen bis Wochen, in der am Ort der zuvor erfolgten Degranulation keine oder nur eine deutlich abgeschwächte mastzellabhängige Entzündungsreaktion ausgelöst werden kann, stehen Mastzellen für eine erneute Aktivierung, Degranulation und Freisetzung von Mediatoren zur Verfügung.

## 8.2.7 Mediatoren

Traditionell werden die Produkte, die von aktivierten Mastzellen freigesetzt werden können (Abb. 8.7), in **3 Gruppen** eingeteilt:

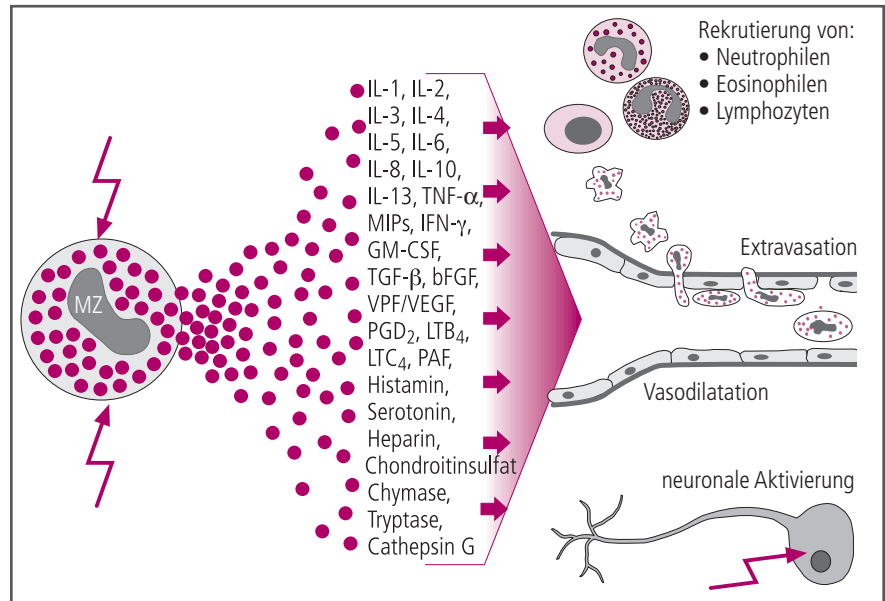


Abb. 8.7 Mastzellprodukte und ihre Wirkungen.

- präformiert in Granula vorliegende Mediatoren, wie Histamin, Proteoglykane und Proteasen,
- de novo synthetisierte Lipidmediatoren, wie Prostaglandine und Leukotriene, sowie
- Zytokine und Chemokine.

Eine solche Einteilung darf jedoch nicht vergessen lassen, dass granulaständige Mediatoren und neu synthetisierte Lipidmediatoren praktisch zeitgleich nach der MZ-Aktivierung freigesetzt werden. Außerdem liegen verschiedene Zytokine wie TNF, IL-4 und vascular endothelial growth factor (VEGF), die von Mastzellen nach Aktivierung neu produziert werden, auch präformiert in Granula gespeichert vor und können somit per Degranulation unmittelbar nach der Aktivierung von Mastzellen freigesetzt werden.

Eine besondere Bedeutung in der mastzellvermittelten Auslösung akuter allergischer Entzündungsreaktionen kommt der Freisetzung von **Histamin** zu.

## Histamin

### Synthese

Histamin wird in der Haut und in der Lunge so gut wie ausschließlich von Mastzellen produziert (MZ-defiziente Mäuse weisen in diesen Organen weniger als 2 % der normalen Histaminspiegel auf) und dort fast ausschließlich durch Decarboxylierung von Histidin synthetisiert und gemeinsam mit aufgenommenem exogenem Histamin in die zytoplasmatischen Granula transportiert. Hier wird es von den sau-

ren Gruppen des Heparins oder anderer Proteoglykane in inaktiver Form gebunden und bis zur Degranulation gelagert. Humane Mastzellen der Haut und Lunge enthalten bis zu 10 pg Histamin pro Zelle, peritoneale Mastzellen der Ratte bis zu dreimal mehr.

### Freisetzung

Histamin kann durch mindestens 2 unterschiedliche Mechanismen von Mastzellen freigesetzt werden:

- Die sog. „**anaphylaktische**“ **Degranulation** ist klassisch FcεRI-vermittelt, kann alternativ jedoch durch zahlreiche weitere Signale induziert werden. Hier kommt es zu einer „explosionsartigen“ Freisetzung von Granulainhalt in die Umgebung von Mastzellen, aus deren Matrix Histamin und andere präformierte Mediatoren rasch in die Umgebung der Mastzelle dissoziieren.
- Bei der sog. „**piecemeal** (= **stückweise**) **degranulation**“ kommt es zu einer intrazellulären Fusion von Granula und nachfolgender Ausbildung von Kanälen, die mit der Zellmembran in Kontakt treten und über die Granulainhaltsstoffe in die Umgebung der Mastzelle freigesetzt werden (Dvorak 1998). Diese Form der Degranulation könnte für die konstitutive und spontane Freisetzung geringer Mengen von Histamin verantwortlich sein und physiologische Funktionen haben.

Von Mastzellen freigesetztes Histamin wird nach kurzer Zeit über 2 unterschiedliche enzymatische Mechanismen deaktiviert.