

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Mastzellerkrankungen in Deutschland und die Rolle der Gesundheitskompetenz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Tobias Jürgen Schmidt

aus Bonn

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Mücke
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Lukas Radbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 03. Februar 2023

Aus dem Zentrum für seltene Erkrankungen Aachen (ZSEA)
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Mücke

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methoden	17
1.3 Ergebnisse	20
1.4 Diskussion	22
1.5 Zusammenfassung	26
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
2. Veröffentlichung	
Abstract	34
Introduction	34
Results	36
Discussion	41
Materials and Methods	42
References	44
3. Danksagung	46

Abkürzungsverzeichnis

MCAD	engl. Mast cell activation disease
MCAS	Mastzellaktivierungssyndrom
SM	Systemische Mastozytose
ISM	Indolente systemische Mastozytose
MCL	Mastzelleukämie
SCF	Stammzellefaktor
HRQoL	Health Related Quality of Life
WHO	World Health Organization
EORTC	European Organization for Research and Treatment
QLQ	Quality of Life questionnaire
CFS	Chronisches Müdigkeitssyndrom
EDS	Ehlers Danlos Syndrom
SFN	Small fiber neuropathy
POTS	Posturales Tachykardie-Syndrom

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Im Rahmen dieser Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. health-related quality of life, HRQoL) von Patienten mit einer systemischen Mastzellerkrankung – entweder der systemischen Mastozytose (SM) oder dem systemischen Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) – anhand eines Fragebogens erhoben und im Anschluss untereinander sowie mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich wurde anhand eines weiteren Fragebogens die Gesundheitskompetenz der jeweilig Betroffenen bzw. die Informiertheit über ihre Erkrankung ermittelt. Dazu wurde anhand des Fragebogens das Informationslevel bzgl. der eigenen Erkrankung durch die behandelnden Ärzte abgefragt. Die Ergebnisse wurden anschließend ebenfalls zwischen beiden Erkrankungen verglichen. Die Ergebnisse beider Fragebögen wurden anschließend durch eine lineare Regressionsanalyse auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität Betroffener und deren Informationslevel überprüft.

Nachfolgend werden zunächst die Begriffe Lebensqualität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitskompetenz und die beiden in dieser Studie untersuchten Mastzellerkrankungen genauer beschrieben, bevor die verwendeten Methoden und die Ergebnisse der Studie vorgestellt und diskutiert werden.

Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Definition des Begriffs Lebensqualität gestaltete sich lange Zeit als schwierig, was dazu führte, dass viele verschiedene Ansätze zur Definition verfolgt wurden und bis heute keine einheitliche Definition existiert. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierte 1997 Lebensqualität als „subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“ (WHO, 1997). Nach dieser Definition beschreibt Lebensqualität ein

multimodales Konstrukt, bestehend aus einer physischen, psychischen, sozialen sowie ökologischen Komponente, die unter dem Gesichtspunkt subjektiv erlebten Wohlbefindens und Funktionsfähigkeit zusammengefasst werden. Dabei werden auch der kulturelle Hintergrund und Wertesysteme berücksichtigt (Renneberg und Lippke, 2006). In Abgrenzung zur allgemeinen Lebensqualität beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ebenfalls ein multimodales Konstrukt, welches jedoch auf den gesundheitlichen Aspekt der Lebensqualität aus der Perspektive des Individuums beschränkt ist, einschließlich der körperlichen Gesundheit, des psychischen Wohlbefindens und der sozialen Integration, welche alle durch z.B. Krankheit oder medizinische Behandlung beeinträchtigt sein können (Cella, 1994).

Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen

Bessere Lebensbedingungen, präventive Maßnahmen und eine sich ständig weiterentwickelnde medizinische Versorgung haben in den letzten Jahrzehnten insgesamt kontinuierlich zu einer Erhöhung der Lebenserwartung des Menschen geführt. Durch die verbesserte medizinische Diagnostik wurden neue, z.T. äußerst seltene und chronisch verlaufende Erkrankungen diagnostiziert und bereits bekannte Erkrankungen in ihrem Verlauf eher erkannt, sodass in Kombination mit der erhöhten Lebenserwartung und der Zunahme älterer Menschen insgesamt die Prävalenz chronischer Krankheiten in der Bevölkerung zunimmt (Güthlin et al, 2020). Chronische Krankheiten können sich in unterschiedlichem Ausmaße dauerhaft negativ auf die vom jeweilig Betroffenen wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Die Erhebung und Bewertung der HRQoL von Patienten, die an einer chronischen Krankheit leiden, ist nicht nur für die Forschung wichtig, um z.B. den Erfolg oder Nutzen einer Therapie für das subjektive Empfinden des Betroffenen besser einschätzen zu können, sondern auch für die Betroffenen selbst, um z.B. den zum Teil schwerwiegenden und möglicherweise schädigenden Einfluss der Krankheit auf ihr Leben belegen zu können. Für den Außenstehenden und selbst für den behandelnden Arzt kann es schwierig sein, das genaue Ausmaß der Beeinträchtigung für den Erkrankten selbst nach zu vollziehen, da dies nicht immer mit klinischen Untersuchungsbefunden, laborchemischen Markern oder radiologischen Aufnahmen korreliert. Über die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann so u.a.

die Dringlichkeit weiteren Handlungsbedarfes wie z.B. weitere Forschung zu Therapiemöglichkeiten aufgezeigt werden.

Gesundheitskompetenz – durch höheres Informationslevel und deren Einfluss auf die Lebensqualität

Für den Begriff Gesundheitskompetenz (engl. Health literacy) existieren ebenso eine Vielzahl verschiedener Definitionen. Nach der aktuellen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) umfasst die Gesundheitskompetenz das Wissen, die Motivation und die notwendigen Kompetenzen um Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen und sie anzuwenden, um im Alltag Entscheidungen in Bezug auf die eigene Gesundheitsversorgung, Krankheitsprävention und Gesundheitsförderung treffen zu können und somit zur Erhaltung oder Verbesserung der eigenen Lebensqualität beitragen zu können (Kickbusch et al., 2013). Durch kompetente, spezifische und detaillierte Informationsvermittlung seitens des behandelnden Arztes u.a. bezüglich der eigenen Erkrankung, der durchgeführten Diagnostik, der erbrachten Ergebnisse und möglicher Therapiekonzepte, lässt sich die Gesundheitskompetenz sowie die aktive Teilnahme des Betroffenen am Behandlungsprozess steigern und, wie bereits in verschiedenen Studien nachgewiesen, dadurch die Lebensqualität positiv beeinflussen. Die Gesundheitskompetenz als solche rückt daher in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund der Gesellschaft und der medizinischen Forschung (Kickbusch et al., 2013).

Mastzellerkrankungen

Der Begriff Mastzellaktivierungserkrankung (engl. MCAD) umfasst eine Gruppe von Erkrankungen unterschiedlichen Ausprägungsgrades und Prävalenz, mit sich zum Teil jedoch erheblich überschneidender Symptomatik. Die klinische Symptomatik von Mastzellerkrankungen kann sich z.B. in Form von allergieartigen Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, Flush, Juckreiz, plötzlichen Tachykardien und Blutdruckschwankungen mit häufig schubförmigem Verlauf äußern (Afrin et al., 2020).

Zu den primären Mastzellaktivierungserkrankungen zählen unter anderem die systemische Mastozytose (SM) mit ihren einzelnen Unterformen und das systemische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS). Sekundäre Mastzellerkrankungen treten im

Rahmen anderer zu Grunde liegender Erkrankungen auf, wie z.B. Allergien, Autoimmunerkrankungen oder bestimmten bakteriologischen Infektionen (Afrin et al., 2020).

Der Ursprung aller Mastzellerkrankungen liegt, wie der Name bereits vermuten lässt, in den physiologisch im menschlichen Körper vorhandenen Mastzellen. Im Falle einer Mastzellerkrankung sind diese allerdings aufgrund einzelner oder der Kombination einer Vielzahl zum großen Teil noch unbekannter Mutationen pathologisch verändert. In der Folge kommt es zu einer gestörten Proliferation und Apoptose der mutierten Mastzellen und/oder einem erhöhten Aktivitätszustandes mit erleichterter Erregbarkeit.

Was sind Mastzellen?

Mastzellen sind ~20µm große, runde Zellen des Immunsystems, welche durch Paul Ehrlich Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt wurden (da Silva et al., 2014). Sie gehen aus pluripotenten Vorläuferzellen im Knochenmark hervor und werden in unreifer Form aus dem Knochenmark freigesetzt. Anschließend verteilen sie sich im Organismus und reifen Zytokin-gesteuert im peripheren Gewebe aus. Wichtigster Wachstumsfaktor ist hierbei der Stammzellfaktor (SCF), welcher an den Tyrosinkinase-rezeptor KIT (CD117) der Mastzelle bindet und durch dessen Aktivierung viele verschiedene Zellfunktionen wie z.B. Proliferation, Differenzierung, Überleben und Mediatorfreisetzung induziert werden (Stone et al., 2010). Reife Mastzellen finden sich in fast allen Geweben, v.a. aber in solchen mit engerem Kontakt zur Umwelt, die somit häufiger Angriffspunkt für Infektionen durch Bakterien, Viren und Parasiten sind, wie z.B. der Haut und der Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes und der Atemwege. Hier führen sie vor Ort ihre physiologische Funktion u.a. im Rahmen der Immunabwehr und allergischen Reaktionen aus. Nach Aktivierung durch z.B. IgE, Antigene, physikalische oder chemische Reize, sowie diverse nicht-immunologische bzw. pharmakologische Substanzen, wie z.B. Morphin, kommt es zur Freisetzung einer Vielzahl von vasoaktiven, pro-inflammatorischen Mediatoren (Marshall, 2004; Stone et al., 2010). Zu den freigesetzten Mediatoren, welche in zytoplasmatischen Granula in Mastzellen gespeichert werden, oder auf Reiz hin produziert werden, zählen u.a. Histamin und Heparin und viele weitere Mediatoren. Bis zum heutigen Zeitpunkt sind viele Funktionen von Mastzellen noch nicht vollständig verstanden (Stone et al., 2010).

Die systemische Mastozytose

Die systemische Mastozytose (SM), als proliferative Erkrankung der Mastzellen, gehört zu den neoplastischen Erkrankungen und genauer zur Gruppe der primären Mastzellerkrankungen. Mit einer Prävalenz zwischen 0,3 und 13 Erkrankten auf 100.000 Einwohnern in Europa zählt sie des Weiteren zu den seltenen Erkrankungen (Molderings, 2016). Es wird jedoch gerade bei den leichter verlaufenden Formen wie z.B. der indolenten systemischen Mastozytose (ISM) eine deutlich höhere Dunkelziffer vermutet (Homann et al., 2010).

In Europa versteht man unter einer seltenen Erkrankung eine Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:2000. Derzeit wurden bereits mehr als 6000 seltene Erkrankungen entdeckt und aufgrund der wissenschaftlichen Entwicklung mit verbesserter Diagnostik kommen immer weitere hinzu. Allein in Deutschland leben schätzungsweise vier Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung (Bundesgesundheitsministerium, 2022; Orphanet, 2012).

Die systemische Mastozytose kann grundsätzlich in jedem Alter auftreten, vorwiegend jedoch im Erwachsenenalter nach dem 20. Lebensjahr mit einer leichten Tendenz zum männlichen Geschlecht. Sie wird anhand festgelegter Kriterien der WHO diagnostiziert (s. Tab. 1) (Homann et al., 2010) und aufgrund von Unterschieden im histologischen Befund und in ihrem Verlauf grob in fünf Hauptvarianten weiter unterteilt: der indolenten systemischen Mastozytose, der schwelenden systemischen Mastozytose, der systemischen Mastozytose mit assoziierter klonaler hämatologischer Nicht-Mastzelllinienerkrankung, der aggressiven systemischen Mastozytose und der äußerst seltenen Mastzelleukämie (MCL) (Akin und Boyce, 2020; Reiter et al., 2020; Valent et al., 2001). Die mit Abstand häufigste Form im Erwachsenenalter ist mit bis zu 65 % der Fälle die indolente systemische Mastozytose (Reiter et al., 2020).

Eine rein auf die Haut beschränkte Form der Mastozytose, also ohne systemische Ausprägung der Beschwerden, ist die kutane Mastozytose. Sie tritt vorwiegend im Kinder- und Jugendalter auf und heilt i.d.R. im Erwachsenenalter zu ~90 % aus, kann jedoch in bis zu 10 % auch in eine systemische Form mit Knochenmarksbeteiligung übergehen (Akin, 2017).

Tab. 1: WHO-Kriterien für die Diagnose einer systemischen Mastozytose

Hauptkriterium	WHO - Kriterien für eine systemische Mastozytose
1.	der Nachweis multifokaler, dichter Mastzelleninfiltrate (mehr als 15 zusammenliegende Mastzellen) in der Knochenmarkbiopsie oder in Biopsien aus anderen Organen als der Haut.
Nebenkriterium	
1.	ein Anteil atypischer Mastzellen von mehr als 25 % der Mastzellen im Knochenmarkausstrich oder in anderen Organen
2.	eine c-Kit-Punktmutation in Codon 816 in Mastzellen aus dem Knochenmark oder aus anderen Organen als der Haut
3.	eine Exprimierung der Antigene CD2 oder CD25 durch Mastzellen aus dem Knochenmark oder anderen Organen als der Haut
4.	eine basale Tryptasenkonzentration von mehr als 20 ng/ml im Blutserum, nur bei Patienten ohne eine myeloische Neoplasie
Die Diagnose SM gilt als gesichert, wenn: 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium, oder 3 Nebenkriterien erfüllt sind, (Homann et al., 2010)	

Als Ursache der systemischen Mastozytose werden eine Vielzahl verschiedener aktivierender Mutationen in Kinasen und Rezeptorproteinen der Mastzelle vermutet – am häufigsten wurde eine aktivierende Punktmutation des Tyrosinkinase-Rezeptors im KIT-Gen in Codon 816 (KIT^{816V}) von A zu T (dadurch Austausch von Asparaginsäure gegen Valin in der zweiten katalytischen Domäne) nachgewiesen – aufgrund welcher es zu einer gesteigerten Proliferation und/oder verminderten Apoptose sowie einem erhöhten Aktivitätszustand der betroffenen Mastzellen kommt (Horny et al., 2009). In der Folge akkumulieren diese pathologisch veränderten Mastzellen in Geweben wie z.B. dem Knochenmark, der Leber, Milz, Haut sowie im Gastrointestinal- oder Respirationstrakt und setzen aufgrund ihres erhöhten Aktivitätszustandes plötzlich vermehrt und unkontrolliert die in ihnen gespeicherten Mediatoren frei. Je nach freigesetztem Mediator und betroffenem Organsystem kann die resultierende Symptomatik sehr variabel ausfallen (s. Tab. 2) (Homann et al., 2010; Molderings et al., 2005; Reiter et al., 2020; Weiler et al., 2018). Bei bis zu 80% der Fälle treten auffällige Hautveränderungen (so wie bei der kutanen Mastozytose) in Form von braunroten, makulopapulösen Hautläsionen mit einem Durchmesser von ~0,5cm auf, welche sich durch physischen Reiz zu einer Freisetzung von Mastzellmediatoren provozieren lassen und dadurch zu einer lokalen Rötung, urtikariellen Schwellung und Juckreiz führen (Darier-Zeichen). Diese können aber auch vollständig fehlen (Akin und Boyce, 2020; Horny et al., 2009).

Tab. 2: Durch Mediatorfreisetzung betroffene Organsysteme und entsprechende Symptomatik

Organsystem	Symptomatik
Haut	Flush, Urtikaria, Juckreiz, rotbraune makulopapulöse bis knotige Effloreszenzen
Lunge	Schleimhautödeme, Bronchokonstriktion, Dyspnoe
Herz/Kreislauf	Tachykardie, Palpitationen, Hypotonie, Anaphylaxien
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominelle Koliken, brennende Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, Nahrungsmittelunverträglichkeiten
Nervensystem	Parästhesien, Schwindel, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen
Bewegungsapparat	Arthralgien, Osteopenie, Osteoporose
Psyche	Fatigue, allg. Schwächegefühl, Depression
Sonstiges	Gewichtsverlust, Reflux, Anämie, Organvergrößerungen (Leber/Milz)

Die Prognose ist abhängig von der Form der Mastozytose und kann von einer normalen Lebenserwartung bei der kutanen und ISM bis hin zu Monaten oder wenigen Jahren bei der Mastzellleukämie reichen (Homann et al., 2010). Ein Progress der Mastozytose in eine schwerer Form ist eher selten und wird für die ISM in ~5-10% der Fälle beschrieben. Der Übergang einer fortgeschrittenen Mastozytose in eine Mastzellleukämie mit infauster Prognose kommt dagegen bei bis zu 30% der Betroffenen vor (Reiter et al., 2020).

Das Mastzellaktivierungssyndrom

Das systemische Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) als weitere Variante der primären Mastzellerkrankungen ist in vielen Teilen noch nicht vollständig verstanden (Afrin et al., 2020). Nach derzeitigem Stand der Forschung kommt es im Rahmen einer Vielzahl von möglichen Mutation in Proteinen, Kinasen und Rezeptoren von Mastzellen zu einer pathologisch erhöhten Mastzellaktivität im Organismus mit der Folge von erhöhter, episodisch auftretender und unkontrollierter Freisetzung von Mastzellmediatoren und sekundärer Aktivierung gesunder Mastzellen. Zwischenzeitlich kann es dabei zu asymptomatischen Phasen kommen, welche sich häufig mit Fortschreiten der Erkrankungen zunehmend verkürzen. Eine aktivierende KIT^{D816V}-Mutation wie bei der systemischen Mastozytose zeigt sich dabei nicht (Afrin et al., 2020;

Molderings et al., 2014). Die Symptomatik des MCAS zeigt sich abhängig vom freigesetzten Mediator und vom jeweils betroffenen Organsystem sehr vielfältig und ähnelt stark dem der systemischen Mastozytose (s. Tab. 2), was rein klinisch eine Unterscheidung beider Erkrankungen äußerst schwer macht (Molderings et al., 2014; Valent et al., 2020).

Derzeit bestehen noch Uneinigkeiten bzgl. der diagnostischen Kriterien des MCAS. Es gibt bisher keine einheitlichen Diagnosekriterien, was die Diagnosestellung für behandelnde Ärzte und ihre Patienten erheblich erschwert (Afrin et al., 2020). Es gibt mehrere mögliche Ansätze der Diagnostik mit bestimmten klinischen, laborchemischen und histologischen Kriterien für die Diagnose eines MCAS, von denen sich zwei Vorschläge von jeweils unterschiedlichen Forschergruppen durchgesetzt haben. Diese werden nachfolgend als Consensus-1- (s. Tab. 3) und Consensus-2-Kriterien (s. Tab. 4) bezeichnet (Valent et al., 2012; Wirz und Molderings, 2017). Beide Ansätze überschneiden sich zum Teil, zeigen jedoch deutliche Unterschiede in der durch ihre Anwendung entstehenden Prävalenz der diagnostizierten Personen. Je nachdem welchen Consensus-Kriterien man folgt, besteht die Gefahr einer Unter- (Consensus-1) oder Überdiagnostizierung (Consensus-2) (Afrin et al., 2020).

Tab. 3: Consensus-1-Kriterien zur Diagnose eines systemischen MCAS

Hauptkriterium	Consensus-1 Kriterien
1.	Mastzellmediator vermittelte, episodisch auftretende und wieder rückläufige Symptomatik, die zwei oder mehr Organsysteme betrifft (z.B. über MCAS-Fragebogen)
2.	Ansprechen auf eine antihistaminerge / mastzellstabilisierende Therapie; Abschwächung der Symptomatik bzw. selteneres Auftreten der Symptomatik
3.	Nachweisbarkeit von erhöhten Mastzellmarkern im Serum oder Urin (am spezifischsten ist hierbei eine Erhöhung der Serumtryptase als Aktivitätsmarker von Mastzellen; eine basale Erhöhung auf über 20ng/ml zählt auch als eines der Minor-Kriterium der SM), wenn möglich mit reproduzierbaren Ergebnissen während rezidivierender Schübe; Histamin- /Prostaglandinmetabolite im Urin (Fehleranfälliger, da evtl. beeinflusst durch eine Diät oder bakterielle Verunreinigung; bisher existieren keine cutoff-Werte für MCAS)

Diagnose MCAS kann gestellt werden, wenn: alle 3 Kriterien erfüllt sind, Valent et al. 2012 criteria

Tab. 4: Consensus-2-Kriterien zur Diagnose eines systemischen MCAS

Hauptkriterium	Consensu-2-Kriterien
1.	Beschwerdekonstellation, die die Folge einer pathologisch gesteigerten Mastzellaktivität ist (Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom)
2.	Disseminierte Infiltration von Mastzellen in Knochenmarksbiopsien und/oder in Gewebeproben anderer extrakutaner Organe (z.B. in Magen-Darm-Biopsien >19 Mastzellen/HPF; mit CD117-, Tryptase- und CD25-Antikörpern angefärbt)
Nebenkriterium	
1.	Mehr als 25% der Mastzellen im Knochenmarksausstrich oder in der Gewebebiopsie sind spindelförmig oder zeigen eine atypische Morphologie
2.	Abnormale Mastzellexpression mit CD2 und/oder CD25
3.	Nachweis genetischer Veränderungen in Mastzellen aus Blut, Knochenmark oder extrakutanen Organen, bei denen ein Einfluss auf den Aktivitätszustand betroffener Mastzellen im Hinblick auf eine erhöhte Aktivität nachgewiesen wurde.
4.	Erhöhte Spiegel an Mastzellmediatoren, einschließlich: Tryptase, Heparin oder Chromogranin A im Blut (nach Ausschluss potenzieller Störfaktoren für Herz- oder Nierenversagen, neuroendokrine Tumoren oder neuere Verwendung von Protonenpumpenhemmern), Histamin oder seine Metaboliten (z. B. N-Methylhistamin) im Urin oder andere relativ mastzellspezifische Mediatoren (z. B. Eicosanoide, einschließlich Prostaglandin PGD ₂ , dessen Metabolit 11- β -PGF ₂ α oder Leukotrien E ₄)
5.	Besserung der Beschwerden durch eine antihistaminerge bzw. mastzellspezifische Therapie (s.u.)

Diagnose MCAS kann gestellt werden, wenn: (1) beide Hauptkriterien; (2) ein Hauptkriterium und ein Nebenkriterien; oder (3) drei Nebenkriterien erfüllt sind, Molderings et al. 2017 criteria

Verschiedene Differentialdiagnosen, wie z.B. eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, ein neuroendokriner Tumor, eine Porphyrie, ein Morbus Fabry oder eine Vaskulitis und andere, sollten zudem vor einer endgültigen Diagnosestellung ausgeschlossen werden. Häufig scheinen diverse weitere Erkrankungen mit einem MCAS vergesellschaftet zu sein, so z.B. das Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS), die Fibromyalgie (FMS), das Ehlers Danlos Syndrom (EDS), die Small fiber neuropathy (SFN) oder ein Posturales Tachykardie-Syndrom (POTS), wobei bisher nicht

abschließend geklärt werden konnte, ob das MCAS die Ursache dieser Erkrankungen ist, oder lediglich damit assoziiert ist (Afrin et al., 2017).

Für unsere MCAS-Gruppe wurden die Consensus-2-Kriterien (s. Tab. 4) verwendet, welche zwar das Risiko bergen, Patienten mit ähnlicher Symptomatik zunächst fehl zu diagnostizieren, allerdings auch den Vorteil bieten, bei gewissenhaftem Untersuchen und Einhalten der vorgegebenen diagnostischen Kriterien, möglichst keinem Betroffenen eine lebensqualitätsverbessernde Therapie vorzuenthalten. Gerade vor dem Hintergrund einer prognostisch normalen Lebenserwartung von Patienten mit MCAS und teilweise schon Jahrzehnte bestehender Symptomatik vor endgültiger Diagnosestellung, sollte eine weitere Verzögerung beim Zugang zu einer beschwerdelindernden Behandlung verhindert werden. So wurden bei allen Teilnehmern histologische und labordiagnostische Kriterien für eine pathologische Mastzellaktivität hinzugezogen und neben der klinischen Symptomatik nachgewiesen und wichtige Differentialdiagnosen ausgeschlossen.

Therapie der Mastzellerkrankungen

Nach dem heutigen medizinischen Wissensstand sind primäre Mastzellerkrankungen inklusive der systemischen Mastozytose und des Mastzellaktivierungssyndrom nicht heilbar (Molderings et al., 2014). Therapeutische Ansätze bestehen bei beiden Erkrankungen aus einer Kombination von Meiden individuell relevanter Triggerfaktoren (z.B. histaminhaltige Nahrungsmittel wie gereifter Käse, geräuchertes Fleisch, Rotwein, bestimmte Fischarten, Alkohol, etc.. / bestimmte Arzneimitteln, Chemikalien, Duftstoffe, psychischer sowie physischer Stress, Temperatur-/ Luftdruckschwankungen, Infektionen, hormonelle Störungen, etc....) und einer medikamentösen Therapie (Akin, 2017).

Hierfür stehen als sogenannte Basistherapie u.a. Mastzellstabilisatoren (retardiertes Vitamin C, Cromoglicinsäure, Ketotifen) zur Stabilisierung der Membran gesunder Mastzellen mit der Folge einer geringeren Reizbarkeit, sowie H1-/H2- Rezeptorblocker zur Blockade von Histamin-Rezeptoren mit dem Ziel einer Wirkungsminderung der bereits freigesetzten Mediatoren, zu Verfügung (Molderings et al., 2014). Ein erster Therapieerfolg sollte sich nach 4 Wochen einstellen. Essentiell sind eine engmaschige

Verlaufskontrolle sowie bei Bedarf eine individuelle Anpassung der Dosis und/oder Wechseln der zu Verfügung stehenden Medikamente. Einen prädikativen Marker für das Ansprechen der Therapie gibt es bisher nicht (Molderings et al., 2014).

Zusätzlich besteht die Möglichkeit einer symptomorientierten Therapie mit z.B. Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (Montelukast), Protonenpumpenhemmern bei gastrischen Beschwerden aufgrund der erhöhten Magensäuresekretion sowie in möglichst geringen Dosen Glucocorticoide oder Flunitrazepam (Molderings et al., 2014). Des Weiteren zeigte bei dem primären und sekundären MCAS der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Omalizumab positive Effekte (Akin, 2017). Lässt sich trotz medikamentöser Basistherapie kein zufriedenstellender Erfolg erreichen, besteht v.a. beim primären Mastzellaktivierungssyndrom die Möglichkeit einer zytoreduktiven Therapie z.B. mit Interferon alpha, Glucocorticoiden, Methotrexat, Ciclosporin oder dem Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin (Molderings et al., 2014).

Des Weiteren sollten Betroffene (v.a. bei Vorliegen einer Hypertryptasämie) wegen der erhöhten Gefahr eines anaphylaktischen Schocks mit einem Notfallkit (bestehend aus einem H1-Antihistaminikum und einem Glucocorticoid in Tropfenform sowie Adrenalin als Fertigspritze) und einem Notfallpass ausgestattet werden (Molderings et al., 2014).

Fehlende Forschung

Die zum heutigen Zeitpunkt veröffentlichte Datenlage zur Lebensqualität von Betroffenen mit einer Mastzellerkrankung ist im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen wie z.B. Krebserkrankungen sehr gering. Lediglich zur systemischen Mastozytose gibt es bereits einzelne Veröffentlichungen, welche einen deutlichen negativen Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität Betroffener im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufzeigen (Pulfer et al., 2021; Siebenhaar et al., 2016; van Anrooij et al., 2016; Vermeiren et al., 2020). Leider gibt es bis dato zum systemischen Mastzellaktivierungssyndrom keine vergleichbaren Studien, sodass hier, trotz der wahrscheinlich weiten Verbreitung der Erkrankung – eine Prävalenz von bis zu 17% wird in der deutschen Bevölkerung vermutet (Molderings, 2016) – bisher keine eindeutigen Aussagen zur deren Einfluss auf die Lebensqualität Betroffener gemacht werden können. Aufgrund der ähnlichen Ausprägung der Symptomatik liegt allerdings die

Vermutung nahe, dass es beim MCAS ebenfalls zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität kommen kann.

Intention der Studie

Das Ziel dieser Studie ist es daher unter anderem vergleichbare Daten für das systemische Mastzellaktivierungssyndrom zu erheben und den Einfluss beider Mastzellerkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Betroffenen im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung aufzuzeigen, sowie möglicherweise Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen zu erkennen. Insbesondere lag hier die Vermutung nahe, dass sich die monogenetische SM aufgrund ihres Ausprägungsgrades im menschlichen Organismus im direkten Vergleich mit dem sehr heterogenen MCAS, dessen auslösende Mutationen und deren Einfluss noch nicht endgültig definiert sind, wo möglicherweise begünstigende Umwelt- oder individuelle Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen und bei dem es sehr variable Verläufe mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung gibt, eindeutiger auf die HRQoL auswirkt. Von besonderem Interesse war hierbei, ob sich speziell Fatigue, welches häufig eines der Hauptsymptome von Betroffenen chronischer und neoplastischer Erkrankung ist (z.B. schweren Leber-/Nieren/Herz- und Lungenerkrankungen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems, sowie Tumorerkrankungen), sich auch bei Mastzellerkrankungen als Hauptsymptom und ggf. auch unterschiedlich ausgeprägt bei Betroffenen mit SM vs. MCAS zeigt (Batista und Pereira, 2016; Hansen et al., 2010; Janssen et al., 2011; Jhamb et al., 2013; Radbruch et al., 2008). In einem zweiten Schritt wollten wir den Informationsstatus bzw. die Zufriedenheit Betroffener mit den Informationen bzgl. ihrer Erkrankung - vermittelt durch die behandelnden Ärzte - und damit einen Teilaspekt der Gesundheitskompetenz ermitteln. Hier wurde vermutet, dass sich Betroffene mit MCAS, welches als Erkrankungsform in der Wissenschaft erst deutlich kürzer erforscht, weniger gut verstanden, und z.T. unter der Ärzteschaft noch nicht vollständig als definierte Erkrankung anerkannt und damit wahrscheinlich auch unter den behandelnden Ärzten weniger bekannt ist, insgesamt schlechter informiert fühlen. Abschließend wollten wir den Einfluss der Gesundheitskompetenz – anhand der erhaltenen Informationen – auf die zuvor erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchen und damit die Ergebnisse beider Studienteile miteinander kombinieren. Ein kausaler Zusammenhang

diesbezüglich wurde bereits für verschiedene neoplastische Erkrankungen nachgewiesen und wurde daher auch für beide Mastzellerkrankungen vermutet (Halverson et al., 2015; Husson et al., 2011; Lamers et al., 2016).

Für die Studie wurden folgende sechs Hypothesen formuliert, welche anhand statistischer Analysen nach Erhebung der Daten untersucht werden sollten:

Tab. 5: Studien-Hypothesen

1.	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von MCAS/SM ist signifikant schlechter im Vergleich mit der Kontrollgruppe.
2.	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von SM ist signifikant schlechter im Vergleich mit MCAS.
3.	Fatigue als eines der Hauptsymptome von neoplastischen Erkrankungen ist signifikant ausgeprägter bei SM/MCAS im Vergleich zur Kontrollgruppe.
4.	Fatigue fällt signifikant ausgeprägter bei SM im Vergleich zu MCAS aus.
5.	MCAS-Patienten fühlen sich im Vergleich mit SM-Pat. durch ihre behandelnden Ärzte deutlich schlechter bzgl. Ihrer Erkrankung informiert.
6.	Die Gesundheitskompetenz auf Basis erhaltener Informationen zeigt einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

1.2 Material und Methoden

Vor Beginn der Patientenrekrutierung wurde die Studie nach positivem Bescheid der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn vom 02.08.2018 (Lfd. Nr. 202/18) über das Deutsche Register klinischer Studien (DRKS) mit der Studien-ID DRKS00015691 am 02.09.2019 registriert.

Für die Studie wurden insgesamt drei Gruppen rekrutiert: jeweils eine Gruppe bestehend aus Patienten mit gesicherter systemischer Mastozytose, eine Gruppe mit einem systemischen Mastzellaktivierungssyndrom und eine weitere Gruppe als Kontrollgruppe, bestehend aus gesunden Probanden. Als Einschlusskriterien dienten zum einen ein Alter über 18 Jahre zum Zeitpunkt der Befragung, erfüllte Consensus-2-Kriterien (s.o.) für die MCAS-Gruppe, bzw. die WHO-Kriterien (s.o.) für die SM-Gruppe, sowie zum Zeitpunkt der Befragung das Fehlen einer medikamentösen Dauertherapie bzgl. der Mastzellerkrankung. Betroffene mit einem MCAS wurden im Rahmen einer ambulanten Spezialsprechstunde in der Hausarztpraxis Dr. Mücke in Bonn diagnostiziert und vor Einleiten einer Therapie befragt. Betroffene mit einer systemischen Mastozytose

wurden, geschuldet der deutlich niedrigeren Prävalenz, zum Teil über die Spezialsprechstunde und zusätzlich über einen Internet-Aufruf über den Verein für Mastozytose und Mastzellerkrankungen (Mastozytose e.V.) erreicht und im Anschluss postalisch Kontakt zu ihnen aufgenommen. Für die Kontrollgruppe galt das Einschlusskriterium eines Alters von über 18 Jahren zum Zeitpunkt der Befragung und als Ausschlusskriterium das Vorhandensein lebensqualitätseinschränkender akuter oder chronischer Erkrankungen. Die gesunde Kontrollgruppe wurde im Rahmen von Checkup-Untersuchungen in der Hausarztpraxis und im Bonner Umfeld rekrutiert.

Für die Befragung wurden zwei validierte Fragebögen (QLQ-C30 und dessen ergänzendes Modul QLQ-INFO25), welche von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurden, verwendet. QLQ steht dabei für Quality of Life Questionnaire. Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), welche 1962 von bedeutenden Onkologen aus Staaten der Europäischen Union und der Schweiz unter dem Namen Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse (GECA) gegründet und im Jahr 1968 zur heutigen EORTC umbenannt wurde, ist eine internationale, gemeinnützige Organisation mit Sitz in Brüssel, die u.a. Studien zu Krebstherapien durchführt und koordiniert – „Patient survival and quality of life are at the heart of EORTC’s research“ (Aaronson et al., 1993; EORTC, 2022). Eine ihrer Arbeitsgruppen, die EORTC Quality of Life Group, entwickelte die in dieser Studie verwendeten lebensqualitätsspezifischen Fragebögen. Beide Fragebögen sind bereits in eine Vielzahl von Sprachen übersetzt worden und haben sich in diversen anderen Studien als äußerst effektiv zum Erheben der Lebensqualität und des Informationsstatus von Patienten mit malignen Erkrankungen erwiesen. Außerdem passt das abgefragte Symptompektrum gut zur Symptomatik von Patienten mit Mastzellerkrankungen.

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der QLQ-C30-Fragebogen (aktuelle Version 3.0 – deutsche Fassung) und für Erhebung des Informationsstatus wurde der QLQ-INFO25 (deutsche Fassung) verwendet (für den Aufbau der beiden Fragebögen und ihrer einzelnen Skalen bzw. Items siehe Tab. 6) (Aaronson et al., 1993; Arraras et al., 2010).

Tab. 6: Aufbau Fragebögen

	QLQ-C30 (Version 3.0)	QLQ-INFO25
Fragen/Items	30	25
Skala	28 x Likert-Skala (1 – überhaupt nicht; 2 – wenig; 3 – mäßig; 4 – sehr); 2x Likert-Skala (1 – sehr schlecht; 2 – ...; 7 – ausgezeichnet)	21 x Likert-Skala (1 – gar keine; 2 – wenig; 3 – mäßig; 4 – sehr viel) 4 x JA/NEIN mit der Möglichkeit der Angabe individueller Wünsche
Auswertung-Unterskalen	5 funktionale Skalen (Körperliche, Emotionale & Kognitive Belastbarkeit, Belastbarkeit bei Arbeit/Freizeit & Familie/Freunde); 1 globaler Score Lebensqualität/ Gesundheitszustand; 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerz)	INFODIS, INFOMEDT, INFOTREAT, INFOTHSE, GLOBAL SCORE
Auswertung-Einzelitems	Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten	INFODIFP, INFOHELP, INFOWRIN, INFOCD, SATINFO, RECMORE, RECLESS, OVERHELP
Auswertung-Score	0 - 100	0 - 100

INFODIS (Informationen zur Erkrankung), INFOMEDT (.. zur Diagnostik) , INFOTREAT (.. zur Therapie), INFOTHSE (.. zu anderen Dienstleistern), INFODIFP (.. zur Diagnostik), INFOHELP (.. zur Diagnostik), INFOWRIN/INFOCD (schriftliche/digitale Infos), SATINFO/OVERHELP (Zufriedenheit mit Menge/Qualität an Infos), RECMORE/RECLESS (Wunsch nach mehr/weniger Infos), Global score (errechnet aus allen Scores)

Die beantworteten Fragen beider Fragebögen wurden jeweils nach Vorgaben eines von der EORTC freigegebenen Manuals zu Unterskalen zusammengefasst oder als einzelnes Item belassen (s. Tab. 6) und anschließend in einen Auswertungsscore mit einem Punktwert von 0-100 umgerechnet. Je höher der Wert der funktionalen Skalen und der globalen Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustand des QLQ-C30, sowie aller Skalen/Items des INFO25 desto besser sind die physische/ psychische Funktion, die Lebensqualität insgesamt und der Informationsstand des Betroffenen zu werten. Bei den Symptom-Skalen des QLQ-C30 verhält es sich dagegen genau andersherum: je höher der Wert, desto ausgeprägter bzw. häufiger treten die jeweiligen Beschwerden auf.

Im Rahmen der Befragung wurden von Betroffenen mit einer Mastzellerkrankung jeweils beide Fragebögen (QLQ-C30 & QLQ-INFO25) ausgefüllt; der Kontrollgruppe wurde zum

späteren Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lediglich der QLQ-C30 ausgehändigt.

Statistische Auswertung

Nach Auswertung beider Fragebögen anhand der von der EORTC vorgegebenen Manuals erfolgte eine statistische Analyse. Hierzu wurde SPSS Statistics, Version 26.0 für Windows von IBM SPSS, Chicago, IL, USA verwendet. In einem ersten Schritt wurden im Rahmen einer Welch-ANOVA mit Games-Howell als post-hoc Test die Ergebnisse des QLQ-C30 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter den drei Gruppen verglichen, um mögliche signifikante Unterschiede aufzudecken. Als nächstes wurde ein Welch-Test durchgeführt, um mögliche signifikante Unterschiede im Informationsstatus, erhoben durch den QLQ-INFO25, zwischen beiden Erkrankungen aufzudecken. Als letzter Schritt erfolgte eine lineare Regressionsanalyse, um den Einfluss des Informationsstatus (QLQ-INFO25) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30) Betroffener nachweisen zu können.

1.3 Ergebnisse

Für diese Studie wurden 66 Patienten (83 % Frauen, Altersdurchschnitt 44,2 Jahre) mit systemischem Mastzellaktivierungssyndrom und 32 Patienten (78 % Frauen, Altersdurchschnitt 53,1 Jahre) mit einer systemischen Mastozytose für diese Studie rekrutiert. Für die gesunde Kontrollgruppe wurden 52 Personen (67 % Frauen, Altersdurchschnitt 47,8 Jahre) befragt (s. Tab. 1 Schmidt et al., 2022). Alle Fragebögen wurden vollständig und korrekt ausgefüllt, sodass kein Teilnehmer von der Auswertung ausgeschlossen werden musste. Insgesamt standen also 150 Datensätze für die Auswertung zu Verfügung.

Aufgrund der leicht unterschiedlichen Alters- und Geschlechterverteilung zwischen den drei Gruppen führten wir zunächst einen Chi²-Test durch, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede bzgl. Alter und Geschlecht zwischen den drei Gruppen bestehen. Dieser Test zeigte sich aber für die beiden geprüften Variablen Alter ($p = 0,171$) und Geschlecht ($p = 0,169$) nicht signifikant.

Auswertung QLQ-C30

Nach statistischer Auswertung der Daten des QLQ-C30-Fragebogen zeigte sich in der durchgeführten Welch-ANOVA mit post-hoc-Test ein signifikanter Einfluss der beiden Mastzellerkrankungen auf alle 5 funktionalen Skalen, die Symptomskalen und alle Einzelitems sowie auf den globalen Gesundheitsstatus im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,001$, s. Tab. 2 und 3 in der Veröffentlichung der Studie Schmidt et al., 2022). Betroffene mit einem MCAS oder mit einer SM erreichen hierbei ähnlich schlechte Werte. Im direkten Vergleich beider Mastzellerkrankungen fällt jedoch auf, dass MCAS-Patienten tendenziell in fast allen Skalen und Einzelitems höher belastet sind als Patienten mit SM (s. Fig. 1 und 2 Schmidt et al., 2022). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich hierbei allerdings nur bei der Symptomskala Fatigue ($p 0,041$) und bei der funktionalen Skala bzgl. Belastbarkeit in Arbeit und Familie ($p 0,038$) (s. Tab. 2 und 3 Schmidt et al., 2022). Als Hauptbeschwerden bei beiden Erkrankungen stechen Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit heraus. Bei der gesunden Kontrollgruppe sind dies Fatigue und Schlaflosigkeit, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß (s. Tab. 3 Schmidt et al., 2022).

Auswertung QLQ-INFO25

Im Rahmen der Auswertung des QLQ-INFO25-Fragebogen zum Informationsstatus – vermittelt durch die jeweils behandelnden Ärzte – fällt zunächst einmal auf, dass sich beide Patientengruppen insgesamt unzureichend bzgl. ihrer Erkrankung informiert fühlen. Bis auf einen Betroffenen mit SM wünschen sich alle Befragten mehr Informationen von ihren behandelnden Ärzten. Insbesondere Informationen zu den Themen Ursache, Therapie und Vererbung der jeweiligen Erkrankung wurden hierbei am häufigsten von den Betroffenen genannt. Nach statistischer Auswertung mittels Welch-Test stellte sich ein signifikant besserer Informationsstatus bei Betroffenen mit SM im Vergleich zu MCAS in fast allen Unterskalen, Einzelitems und dem abschließenden Gesamtscore dar ($p < 0,001$). Keine signifikante Unterschiede stellten sich lediglich in den Skalen/Items INFOTHSE, INFODIFP, RECLESS, and RECMORE und letztlich grenzwertig bei INFOWRIN mit einem p von 0,05 heraus. Das Item INFOCD fiel hierbei aus der Wertung heraus, da kein Patient digitale Medien als Information von seinem behandelnden Arzt erhalten hatte (s. Tab. 4 und Fig. 3 Schmidt

et al., 2022). Betroffene mit SM fühlen sich im Vergleich zum Betroffenen mit MCAS insgesamt also deutlich besser über ihre Erkrankung informiert.

Einfluss Informationslevel auf HRQoL

Das lineare Regressionsmodell, jeweils für beide Gruppen separat gerechnet, mit dem Globalscore des QLQ-INFO25 als unabhängige Variable und der globalen Lebensqualität/ dem Gesundheitszustand als abhängige Variable, erreicht für die MCAS-Gruppe eine Güte von 0,75 (korrigiertes R^2) und für die SM-Gruppe 0,59. Dies entspricht jeweils einem sehr guten Modell (s. Tab. 5 Schmidt et al., 2022). Der Globalscore, welcher sich aus den Unterskalen und Einzelitems des INFO25 errechnet, zeigt den Modellen einen signifikanten Einfluss ($p < 0,001$) auf die Lebensqualität der Betroffenen. Rechnerisch korreliert eine Verbesserung des Globalscores um 1 Punkt mit einer Verbesserung der globalen Lebensqualität / dem Gesundheitszustand von Betroffenen mit MCAS um 1,143 und SM um 1,107 Punkte (nicht-standardisierter Regressionskoeffizient B – s. Tab.5 Schmidt et al., 2022). Dementsprechend korreliert eine Verringerung des Globalscores mit einer Verringerung der Lebensqualität/ dem Gesundheitszustand des Betroffenen.

1.4 Diskussion

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigt zunächst einmal eine leicht schiefe Verteilung der Patienten bzgl. der Variablen Alter und Geschlecht. Die Gruppe der SM zeigt einen etwas höheren Altersdurchschnitt als die MCAS-Gruppe, während insgesamt bei beiden Gruppen deutlich mehr weibliche Betroffene teilgenommen haben (s.o.). Für die MCAS-Gruppe entspricht das in etwa der Verteilung die sich bereits in anderen Studien gezeigt hat (Afrin et al., 2017; Bauzhadze, 2019; Molderings et al., 2013). Über die SM dagegen wird meist eher eine Tendenz zum männlichen Geschlecht berichtet (Cohen et al., 2014; Lim et al., 2009). Eine Ursache für diese Verzerrung könnte darin liegen, dass weibliche Betroffene möglicherweise mehr an ihrer Erkrankung interessiert sind und sich eher für eine Teilnahme an einer Studie aktiv melden, was sich mit generellen Beobachtungen zu geschlechterspezifischen Unterschieden beim Interesse an Gesundheitsinformationen deckt (Stefan, 2015). Bzgl. des Alters tritt die SM vorwiegend erst nach dem 20. Lebensjahr in Erscheinung, wird meist erst einige Jahre

später diagnostiziert und lässt sich häufig gerade zu Beginn nur schwer von einer kutanen Mastozytose unterscheiden (Akin, 2017; Magliacane et al., 2014). Diese lokale Form der Mastzellerkrankungen wurde jedoch nicht in die Studie aufgenommen.

Hypothese 1: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von MCAS/SM ist signifikant schlechter im Vergleich mit der Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse der Auswertung des QLQ-C30-Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen für beide Mastzellerkrankungen erwartungsgemäß eine deutliche Lebensqualitätsreduktion im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe. Aufgrund ihrer chronischen, schubförmigen Verläufe und ihrer multisystemischen Erscheinungsbilder wurde davon ausgegangen, dass Betroffene im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe durchweg schlechter abschneiden, was die Ergebnisse tatsächlich bestätigen. Betroffene beider Erkrankungen schneiden in allen Skalen, Einzelitems und dem Gesamtscore signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppe. Die erste Hypothese ist damit bestätigt.

Hypothese 2: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von SM ist signifikant schlechter im Vergleich mit MCAS.

Eine niedrigere HRQoL bei SM wurde aufgrund der histologisch nachweisbaren pathologischen Mastzellvermehrung in verschiedenen Organsystemen erwartet, welche bei MCAS nicht auftreten muss. Im direkten Vergleich beider Mastzellerkrankungen zeigt sich jedoch wider Erwarten ein tendenziell schlechteres Ergebnis von Betroffenen mit MCAS. Ein signifikanter Unterschied fällt allerdings nur im psycho-sozialen Bereich bei Fatigue und dem alltäglichen Leben und der Arbeit auf. Eine mögliche Ursache für die psychische Komponente könnte in dem für MCAS typischen, häufig Jahre bis Jahrzehnte lang andauernden Diagnoseprozess mit unzähligen medizinischen Untersuchungen von verschiedensten Ärzten und Heilpraktikern, z.T. vielen Krankenhausaufenthalten, Fehldiagnosen einschließlich Fehltherapien inklusive einer letztlich psychosomatischen Ausschlussdiagnose als Ursache bei vielen MCAS-Patienten liegen, welcher insgesamt ohne Zweifel eine hohe psychische Belastung nach

sich zieht. Unsere zweite Hypothese ist damit widerlegt und es wird deutlich, wie wichtig weitere Forschung auf dem Gebiet der Mastzellerkrankungen ist.

Hypothese 3: Fatigue als eines der Hauptsymptome von neoplastischen Erkrankungen ist signifikant ausgeprägter bei SM/MCAS im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Wie Schmidt et al., 2022 – Fig. 2 verdeutlicht, zählen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit bei beiden Mastzellerkrankungen zu den drei Hauptsymptomen. Diese Ausprägung zeigen auch andere neoplastischen Erkrankungen, wie z.B. das Ovarial- oder das Pankreaskarzinom, ebenfalls mit ähnlich signifikant ausfallender Lebensqualitätsreduktion (Marinova et al., 2018; Teng et al., 2014; Weidema et al., 2020). Fatigue ist beim MCAS das Symptom mit der deutlichsten Ausprägung; bei der SM ist dies der Schmerz, gefolgt von Fatigue auf Platz 2. Auch wenn Fatigue selbst in der gesunden Kontrollgruppe mit als häufigstes Symptom angegeben wird, ist sie im direkten Vergleich bei beiden Mastzellerkrankungen signifikant ausgeprägter, was unsere dritte Hypothese bestätigt.

Hypothese 4: Fatigue fällt signifikant ausgeprägter bei SM im Vergleich zu MCAS aus.

Bei der Auswertung des QLQ-C30 fällt des Weiteren auf, dass Fatigue nicht nur als Hauptsymptom von Betroffenen mit MCAS angegeben wird, sondern dass diese, ebenso wie eine reduzierte *Role function* (Einschränkungen im alltäglichen Leben und im Arbeitsumfeld), im Vergleich mit Betroffenen mit SM sogar signifikant ausgeprägter ist. Dies widerspricht unserer eingangs aufgestellten vierten Hypothese. Als mögliche Ursache könnte auch hier der bereits oben diskutierte lange Diagnoseprozess, sowie eine u. U. stärkere Funktionseinschränkung der Mastzellen durch z.B. epigenetische Faktoren diskutiert werden. Des Weiteren könnte durch die stärkere Ausprägung der Fatigue beim MCAS die ebenfalls signifikant reduzierte *Role function* erklärt werden. Ein kausaler Zusammenhang hierbei wurde bereits in Studien bei anderen Erkrankungen mit u.a. Fatigue als eines der Symptome nachgewiesen (Mochamat et al., 2021; Radbruch et al., 2008).

Hypothese 5: MCAS-Patienten fühlen sich im Vergleich mit SM-Pat. durch ihre behandelnden Ärzte deutlich schlechter bzgl. Ihrer Erkrankung informiert.

Die Ergebnisse der Auswertung des QLQ-INFO25 zeigen, dass sich Patienten mit SM zwar insgesamt auf niedrigem Niveau, aber dennoch besser als Patienten mit MCAS informiert fühlen. Sie schneiden in fast allen Skalen (v.a. denen zur Erkrankung selber, der Diagnostik und der Therapiemöglichkeiten) deutlich besser ab. Ursächlich hierfür könnte u.a. der deutlich frühere Entdeckungszeitpunkt der systemischen Mastozytose (Mitte des 20. Jahrhunderts) sein (Horny, 2008). Sie ist bereits länger erforscht und als Erkrankung anerkannt, es existieren klar definierte diagnostische Kriterien (WHO), es handelt sich um eine monogenetische Erkrankung mit bekannter Mutation, und sie ist aufgrund dieser Faktoren wahrscheinlich bei vielen behandelnden Ärzten trotz ihres insgesamt selteneren Auftretens bekannter als das systemische Mastzellaktivierungssyndrom. Dieses ist erst in den beiden letzten Jahrzehnten zunehmend Gegenstand der aktuellen Forschung geworden, als Erkrankung jedoch immer noch nicht vollständig anerkannt. Es besitzt keinen eigenen Diagnoseschlüssel im aktuellen ICD10, es existiert noch kein einheitlicher Diagnoseprozess (Consensus-1-vs. Consensus-2-Kriterien) und es ist daher insgesamt vielen Ärzten wahrscheinlich noch unbekannt. Die Ergebnissen der Studie bestätigen die fünfte Hypothese und unterstreichen, wie wichtig weitere Forschung auf dem Gebiet der Mastzellerkrankungen ist, speziell des Mastzellaktivierungssyndroms, um dieses besser verstehen und letztlich die Betroffenen besser über ihrer Erkrankung informieren zu können. Dies kann natürlich nur gelingen, wenn die behandelnden Ärzte selber über die nötigen Informationen verfügen.

Hypothese 6: Die Gesundheitskompetenz auf Basis erhaltener Informationen zeigt einen positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Auf Basis der Ergebnisse der linearen Regression zur Korrelation der Items Global health status (QLQ-C30) und Global score (QLQ-INFO25) lässt sich ein eindeutiger Einfluss der Gesundheitskompetenz auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Betroffenen mit Mastzellerkrankung festhalten. Eine Verbesserung der Gesundheitskompetenz durch eine bessere Versorgung der Betroffenen mit

Informationen u.a. bezüglich der Erkrankung selber, des diagnostischen Prozesses und der Therapiemöglichkeiten hat einen nicht zu unterschätzenden positiven Einfluss auf die Lebensqualität. Das Ergebnis bestätigt also die letzte Hypothese. Ein Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Gesundheitskompetenz wurde bereits für andere chronische Erkrankungen nachgewiesen (Halverson et al., 2015; Husson et al., 2011; Lamers et al., 2016). Mit diesem Ergebnis zeigt sich also - bei bisher fehlenden kurativen und lediglich symptomatischen Therapiemöglichkeiten für Mastzellerkrankungen - ein möglicher Ansatzpunkt, um die Lebensqualität Betroffener trotzdem verbessern zu können.

Erst durch eine bessere Aufklärung der behandelnden Ärzte selber, z.B. durch Sensibilisierung bzgl. Mastzellerkrankungen bereits während des Studiums oder der Facharztweiterbildung, können diese nachfolgend ihre Patienten besser bzgl. ihrer Erkrankung, diagnostischer Schritte und Therapiemöglichkeiten informieren. Hierüber lässt sich die Gesundheitskompetenz Betroffener und schließlich die Lebensqualität steigern. Hinzu kommt ein möglicherweise deutlich verkürzter Zeitraum bis zur Diagnosestellung, wenn Mastzellerkrankungen unter den behandelnden Ärzten bekannter werden und der Diagnoseprozess zukünftig im Idealfall vereinheitlicht wird. Dies könnte den Patienten viele Jahre der Unsicherheit, unzählige diagnostische Irrpfade und frustrane Therapieversuche, verbunden mit einer ausgeprägten psychischen Belastung und unnötigen Kosten (sowohl für den Patient, wie auch für das Gesundheitssystem), sowie ein langes Vorenthalten von zwar nicht kurativen, aber zumindest symptomatisch wirksamen Therapiemöglichkeiten ersparen.

1.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die beiden Mastzellerkrankungen, die systemische Mastozytose sowie das systemische Mastzellaktivierungssyndrom, einen signifikant negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Studienteilnehmer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe haben. Beide Erkrankungen unterscheiden sich in weiten Teilen nicht signifikant bezogen auf die Lebensqualität. Betroffene mit einem Mastzellaktivierungssyndrom schnitten hierbei – zwar meist nicht signifikant, aber

tendenziell – in allen Bereichen schlechter ab als Betroffene mit einer systemischen Mastozytose. In den Bereichen Fatigue und im alltäglichen Leben und der alltäglichen Arbeit fiel der Unterschied signifikant aus. Eine mögliche Erklärung speziell hierfür könnte zum einen in dem häufig langwierigeren Verlauf bis zur endgültigen Diagnose, zum anderen in noch ungeklärten epigenetischen Faktoren oder Umweltfaktoren bei einer noch in großen Teilen unerforschten Erkrankung liegen. Zusätzlich liefert der signifikant ausfallende Unterschied im Informationsstatus und der damit verbundenen Gesundheitskompetenz Betroffener zu Gunsten der Gruppe der systemischen Mastozytose eine weitere Erklärung für das insgesamt schlechtere Abschneiden der Gruppe des Mastzellaktivierungssyndrom, wie die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zeigen. Es konnte eine signifikante Korrelation des Informationsstatus mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden – ähnlich wie bereits in diversen Studien bei anderen Erkrankungen belegt (Halverson et al., 2015; Husson et al., 2011; Lamers et al., 2016). Dies verdeutlicht abschließend, wie wichtig es für Patienten ist, qualitativ und quantitativ gut durch ihre behandelnden Ärzte über ihre Erkrankung, diagnostische Verfahren, ihre Behandlungsmöglichkeiten und weitere Hilfsangebote informiert zu werden. Vor allem vor dem Hintergrund einer bisher lediglich symptomatischen Therapie und derzeit fehlender kurativer Therapiemöglichkeiten, wäre dies ein Ansatzpunkt zur Verbesserung der Lebensqualität Betroffener. Möglich ist eine bessere Aufklärung betroffener Patienten natürlich nur, wenn der behandelnde Arzt selber über die Erkrankung informiert ist. Bei einer Erkrankung wie dem Mastzellaktivierungssyndrom, welches der bisherigen Studienlage zufolge möglicherweise bis zu 17 % der deutschen Bevölkerung betreffen könnte, sollte daher das Ziel sein, zum einen durch weitere Forschung dieses besser verstehen zu können und es zum anderen besser unter der Ärzteschaft publik zu machen, bzw. bereits im Rahmen der ärztlichen Ausbildung darauf einzugehen. Dies sollte nicht zuletzt auch vor dem Hintergrund immer weiter steigender Kosten im medizinischen Bereich und begrenzter diagnostischer Ressourcen bedacht werden.

1.6 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JCJMd, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–376

Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Characterization of Mast Cell Activation Syndrome. *Am J Med Sci* 2017; 353: 207–215

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, Otto LM, 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* 2020; 8: 137–152

Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 349–355

Akin C, Boyce JA. Systemische Mastozytose. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg., *Harrisons Innere Medizin* 3 20. Auflage. Berlin: Thieme, 2020: 3107–3109

Arraras JI, Greimel E, Sezer O, Chie W-C, Bergenmar M, Costantini A, Young T, Vlastic KK, Velikova G. An international validation study of the EORTC QLQ-INFO25 questionnaire: An instrument to assess the information given to cancer patients. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2726–2738

Batista P, Pereira A. Quality of Life in Patients with Neurodegenerative Diseases. *J Neurol Neurosci* 2016; Vol.7 No.1:74

Bauzhadze EV, 2019: Phänotypische und histologische Charakterisierung von Mastzellaktivitätserkrankungen in einem rheumatologischen Patientenkollektiv. <http://hdl.handle.net/10900/87536> (Zugriffsdatum 15.07.2022)

Bundesgesundheitsministerium, 2022: Seltene Erkrankungen. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html> (Zugriffsdatum: 12.08.2022)

Cella DF, Quality of life: Concepts and definition. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 186–192

Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014; 166: 521–528

da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C, Mast Cell Function: A New Vision of an Old Cell. *J Histochem Cytochem* 2014; 62, Nr. 10: 698–738

EORTC, 2022: Our Mission. <https://www.eortc.org/our-mission/> (Zugriffsdatum: 16.09.2022)

Güthlin C, Köhler S, Dieckelmann M. Chronisch krank sein in Deutschland: Zahlen, Fakten und Versorgungserfahrungen. Frankfurt am Main: Goethe-Universität, Institut für Allgemeinmedizin, 2020

Halverson JL, Martinez-Donate AP, Palta M, Leal T, Lubner S, Walsh MC, Schaaf Strickland J, Smith PD, Trentham-Dietz A. Health Literacy and Health-Related Quality of Life Among a Population-Based Sample of Cancer Patients. *J Health Commun* 2015; 20: 1320–1329

Hansen L, Sasaki A, Zucker B. End-Stage Liver Disease: Challenges and Practice Implications. *Nurs Clin North Am* 2010; 45: 411–426

Homann J, Kolck UW, Ehnes A, Frieling T, Raithel M, Molderings GJ. Die systemische Mastozytose – Standortbestimmung einer internistischen Erkrankung. *Med Klin (Munich)* 2010; 105: 544–553

Horny H-P, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis – A disease of the hematopoietic stem cell: In reply. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 686-692

Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. *Ann Oncol* 2011; 22: 761–772

Janssen DJA, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JMGA, Wouters EFM. Symptoms, Comorbidities, and Health Care in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease or Chronic Heart Failure. *J Palliat Med* 2011; 14: 735–743

Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, Unruh M. Prevalence and Correlates of Fatigue in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Are Sleep Disorders a Key to Understanding Fatigue? *Am J Nephrol* 2013; 38: 489–495

Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD, World Health Organization, editors. Health literacy: the solid facts. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2013: 1-73

Lamers RED, Cuypers M, Husson O, Vries M, Kil PJM, Ruud Bosch JLH, Poll-Franse LV. Patients are dissatisfied with information provision: perceived information provision and quality of life in prostate cancer patients. *Psychooncology* 2016; 25: 633–640

Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RB, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 5727–5736

Magliacane D, Parente R, Triggiani M. Current concepts on diagnosis and treatment of mastocytosis. *Transl Med UniSa* 2014; 8: 65–74

Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, Conrad R, Ahmadzadehfar H. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 38–46

Marshall JS, Mast-Cell Responses to Pathogens. *Nat Rev Immunol* 2004; 4, Nr. 10: 787–799

Mochamat, Cuhls H, Sellin J, Conrad R, Radbruch L, Mücke M. Fatigue in advanced disease associated with palliative care: A systematic review of non-pharmacological treatments. *Palliat Med* 2021; 35: 697–709

Molderings GJ. Transgenerational transmission of systemic mast cell activation disease—genetic and epigenetic features. *Transl Res.* 2016; 174: 86–97

Molderings GJ, Brüss M, Raithel M, Wilken V, Hartmann K, Brockow K, Wardelmann E, Scheurlen C, Homann J. Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden: Praxisorientierte Hinweise zu Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2005; 17;102: A-1744

Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familial Occurrence of Systemic Mast Cell Activation Disease. *PLoS ONE* 2013; 8: e76241

Molderings G, Homann J, Brettner S, Raithel M, Frieling T. Systemische Mastzellaktivierungserkrankung: Ein praxisorientierter Leitfaden zu Diagnostik und Therapie. *Dtsch med Wochenschr* 2014; 139: 1523–1538

Orphanet, 2012: About Rare Diseases. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN (Zugriffsdatum: 12.08.2022)

Pulfer S, Ziehfrend S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K, Zink A. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis - A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; Volume 9, ISSUE 8: P3166-3175.e2

Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Løge J, Kaasa S, Nauck F, Stone P. Fatigue in palliative care patients — an EAPC approach. *Palliat Med.* 2008; 22: 13–32

Reiter A, Jawhar M, Balabanov S, von Bubnoff N, Panse J, Sperr WH, Valent P. Leitlinie Systemische Mastozytose; *Onkopedia Leitlinien*, Hrsg. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2020: 3-23

Renneberg B, Lippke S. Lebensqualität. In: Renneberg B, Hammelstein P, Hrsg. *Gesundheitspsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2006: 29–33

Schmidt TJ, Sellin J, Molderings GJ, Mücke M, Conrad R. Health-related quality of life and health literacy in patients with systemic mastocytosis and mast cell activation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17, 295

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: 869–877

Stefan Ek. Gender differences in health information behaviour: a Finnish population-based survey. *Health Promot Int* 2015; Volume 30, Issue 3: 736–745

Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125, Nr. 2: 73–80

Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of Quality of Life in Ovarian Cancer Survivors: A Pilot Study. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 708–715

Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, Castells M, Escribano L, Hartmann K, Liebermann 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. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 215–225

Valent P, Horny H-P, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nuñez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603–625

Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nidoszytko M, Brockow K, Siebenhaar F, Triggiani M, Arock M, Romantowski J, Górska A, Schwartz LB, Metcalfe DD. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *IJMS* 2020; 21: 9030

van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BMJ, Oude Elberink JNG. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy* 2016; 71: 1585–1593

Vermeiren MR, Kranenburg LW, van Daele PLA, Gerth van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 373-378

Weidema ME, Husson O, van der Graaf WTA, Leonard H, de Rooij BH, Hartle DeYoung L, Desai IME, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life and symptom burden of epithelioid hemangioendothelioma patients: a global patient-driven Facebook study in a very rare malignancy. *Acta Oncol* 2020; 59: 975–982

Weiler CR, Alhurani RE, Butterfield JH, Divekar R. Systemic Mastocytosis (SM) and Mast Cell Activation Syndrome (MCAS); How Do They Differ? *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: AB275

World Health Organization. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, 1997: WHOQOL: measuring quality of life. 362,0KB. WHO/MSA/MNH/PSF/97.4, 10 p.

Wirz S, Molderings GJ. A Practical Guide for Treatment of Pain in Patients with Systemic Mast Cell Activation Disease. *Pain Physician* 2017; 20: 849–861

2. Veröffentlichung

Schmidt *et al.*
Orphanet Journal of Rare Diseases (2022) 17:295
<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02439-x>

Orphanet Journal of
 Rare Diseases

RESEARCH

Open Access



Health-related quality of life and health literacy in patients with systemic mastocytosis and mast cell activation syndrome

Tobias Jürgen Schmidt¹, Julia Sellin^{2,3}, Gerhard J. Molderings⁴, Rupert Conrad^{5,6†} and Martin Mücke^{2,3*†} 

Abstract

Background: Systemic mastocytosis is a rare genetic disease characterized by aberrant proliferation and/or activation of mast cells, resulting in multi-organ, allergy-like symptoms. Mast cell activation syndrome (MCAS) is a clinically similar, but more prevalent disease with unclear etiology. In this study, the health-related quality of life (HRQOL) and health literacy of people suffering from SM and MCAS were assessed.

Results: Two validated questionnaires (QLQ-C30/QLQ-INFO25) from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) were used to analyze HRQOL and level of information of SM and MCAS patients. In addition, a control group without any health issues was included. Data were analyzed by ANOVA and linear regression to detect significant differences. Questionnaire data from 66 patients with MCAS (83% female, mean 44 years), 32 patients with SM (78% female, mean 53 years) and 52 healthy participants (67% female, mean 48 years) resident in Germany were analyzed. HRQOL as measured by the Global health status was significantly worse in patients suffering from MCAS or SM compared to control group. Individuals with MCAS showed a slightly, but insignificantly lower score on Global health status, and a significantly lower score with respect to role function and fatigue. Patients with the rare disease SM felt significantly better informed on their disease compared to MCAS patients. Linear regression performed separately for both groups showed a direct influence of the level of information on patients' HRQOL.

Conclusion: Overall, our study showed a significant negative impact on the HRQOL of both diseases, but only a small difference in quality of life and severity of symptoms between patients with MCAS and the supposedly more severe form, the rare disease SM. Our results demonstrate that the level of information patients receive impacts HRQOL, and that this is not only an issue in rare diseases, but also diseases with unclear etiology and pathology. Our data shows that even slight improvements in the patient's level of information can have a positive effect on their quality of life, further highlighting the importance of gaining more knowledge on rare and incompletely understood diseases and communicating these insights to patients.

Keywords: Systemic mastocytosis (ORPHA:2467), Mast cell activation syndrome, Health related quality of life, Health literacy

Introduction

Mast cell activation disease

The generic term mast cell activation disease (MCAD) encompasses a very heterogeneous group of primary mast cell diseases, including systemic mastocytosis (SM) and subtypes, the mast cell activation syndrome (MCAS), and mast cell leukemia (MCL) [1]. They are characterized

[†]Rupert Conrad and Martin Mücke shared senior authorship.

*Correspondence: mamuecke@ukaachen.de

² Institute for Digitalization and General Practice, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

by an aberrant release of mast cell mediators, mostly as the result of accumulation of either morphologically altered and immunohistochemically identifiable mutated mast cells from increased mast cell proliferation, or morphologically ordinary mast cells due to decreased apoptosis as well as an increased or prolonged state of activity [1]. As a result of inappropriate mediator release, allergy-reminiscent symptoms such as flushing, abdominal cramping, nausea, vomiting, pain as well as pruritus can occur [2].

Systemic mastocytosis

Systemic mastocytosis is a rare disease with a prevalence of 0.3–13: 100.000 people in Europe [3]. As a proliferative disease of mast cells, it belongs to the primary mast cell activation diseases, which have in common that mutations in mast cells lead to abnormal proliferation, apoptosis, as well as increased and prolonged activation of the mutated mast cells [4].

Functionally activating somatic mutations of mast cell kinases and receptor proteins are thought to be the cause of systemic mastocytosis. Most frequently described is a point mutation in the gene

coding for the KIT tyrosine receptor kinase CD117 (KIT^{D816V}) [5]. Systemic mastocytosis presents predominantly in adults and is broadly classified into five main variants based on differences in histological findings and etiopathology [5–7]. Indolent SM (ISM) is the far most common form with a moderate mast cell accumulation in the bone marrow and possibly other organs [5–7]. The prognosed life expectancy of patients depends on the form of mastocytosis and can range from a normal life expectancy in the case of cutaneous SM (a form of mastocytosis that is limited to the skin) and ISM, to a few years or just months as with mast cell leukemia [4].

The clinical presentation of systemic mastocytosis can show a variety of different symptoms depending on the form and severity of the disease [4, 5]. In up to 80% of the cases, noticeable skin lesions occur in the form of brown–red maculopapular skin lesions 0.5 cm in diameter, which can be provoked by physical stimulus as a result of mast cell mediator release, resulting in local redness, urticarial swelling, and pruritus (also known as Darier's sign) [5]. Gastrointestinal symptoms in the form of colic-like abdominal pain, nausea, vomiting, and sudden attacks of diarrhea, tachycardia, hypotension, or flushing due to mediator release can also occur in all types of systemic mastocytosis, along with pronounced reactions to insect venoms, up to and including allergic shock, allergic reactions to drugs, gastrointestinal ulcers and secondary osteoporosis [4, 8].

In addition, other unspecific symptoms are often reported, like speech difficulties, musculoskeletal

symptoms, fatigue, depression, unexplained weight loss, reflux, organ enlargement (like spleen and liver), anemia and eosinophilia [9].

For the diagnosis of systemic mastocytosis, the current WHO criteria apply for the fulfillment of which, among other tests, a bone marrow biopsy is essential. Further classification into subcategories of SM is based on additional histological criteria that will not be discussed in detail here [7].

Mast cell activation syndrome

The mast cell activation syndrome (MCAS), as a variant of primary mast cell activation diseases, is a clinically extremely heterogeneous disease, which is still not fully understood with respect to its etiology and pathology, with the consequence of a more difficult diagnostic process [2].

According to current knowledge, mast cell activation syndrome is most likely the result of a variety of possible mutations, for instance mutations in kinases, receptors and proteins of signal transduction, inducing pathologically activated mast cells in different organ systems [10]. In contrast to systemic mastocytosis, an activating *KIT* point mutation in codon 816 is absent [2].

MCAS symptoms occur episodically with subsequent remission and, as the disease progresses, symptom-free intervals often become shorter [10]. Depending on the organ system affected, the symptoms can vary and resemble those of systemic mastocytosis [10]. The mast cell-mediated symptoms may include sudden onset of tachycardia, hypotensive syncope, dizziness, flushing, urticaria, angioedema, pruritus, abdominal cramps, nausea, vomiting, diarrhea, rhinorrhea, sneezing, wheezing, impaired concentration, fatigue as well as inflammation of the mucosa of the gastrointestinal tract and the respiratory tract [10, 11]. The combination of several of these listed symptoms occurring in different organ systems indicates the presence of MCAS [11].

Due to the extremely heterogeneous symptomatology, depending on which organ system is affected, the diagnosis of MCAS proves rather difficult. Up to now, it has to be made primarily based on clinical findings and diagnostic criteria consisting of some laboratory parameters and immunohistochemical findings in biopsies. Currently, two approaches to diagnose MCAS are discussed, termed Consensus-1- [12] and Consensus-2-criteria [13] (containing some differences in the interpretation of the criteria) suggested by two different expert groups. Following the Consensus-2 criteria, up to 17% of the German population are suspected to suffer from MCAS [8]. It is therefore by no means a rare disease, but due to the lack of knowledge about etiology and pathology, in combination with often unspecific clinical presentation,

MCAS patients suffer from delayed diagnosis and misdiagnoses, often for decades. Further delay in access to effective, quality-of-life-improving treatment should therefore be prevented at all cost.

SM and MCAS and health-related quality of life

Assessing the Health-related quality of life (HRQOL) of patients suffering from SM and MCAS is important for the evaluation of therapy, but also to increase the awareness of the impact of these different variants of MCAD on daily life and well-being. So far, there are published data only on the HRQOL of patients suffering from SM, showing convincingly that SM does have a negative impact on the HRQOL of affected individuals [14–17]. Given that MCAS has similar symptoms as systemic mastocytosis, we hypothesized that MCAS also has a negative impact on health-related quality of life just as systemic mastocytosis. Due to the still very inconsistent definition of MCAS, the numerous suspected triggering or exacerbating mutations (whose exact influence on the clinical pattern is still unclear), potential environmental or individual factors, and the diverse clinical course of the disease, we assumed that MCAS is more variable in its presentation. With the significantly reduced HRQOL of patients with SM already demonstrated in other studies in mind, we therefore hypothesized that at least some of the MCAS patients show a milder influence on QoL in direct comparison with SM [14–17]. Therefore, the aim of this study was to compare the health-related quality of life and the specific symptom burden of both chronic mast cell diseases to one another as well as to healthy controls. In this context it was of particular interest to investigate whether fatigue, which is known to have a major impact on quality of life and activities of daily living in a vast spectrum of chronic diseases such as cancer, end-stage renal, liver, or lung diseases, as well as CNS pathologies and many others, would also be a more consistent factor in SM compared to MCAS [18–22].

As there is a lot of uncertainty and lack of information particularly regarding MCAS, even among physicians, we were interested in the impact of patients' level of information on HRQOL. Therefore we wanted to find out whether there is a difference between patients with systemic mastocytosis and patients with mast cell activation syndrome with regards to the level of information they have about their respective disease, with a focus on the information supplied by the treating physicians. Additionally, we wanted to analyze whether a higher level of information on these two mast cell disease variants is associated with a higher health-related quality of life, a fact that has already been proven to be true for patients with other chronic diseases [23–25].

Taken together, we formulated the following hypotheses:

1. SM and MCAS show a lower HRQOL compared to the healthy control group as measured with the Global symptom burden of the QLQ-C30.
2. There is lower HRQOL in SM compared to MCAS as measured with Global symptom burden of the QLQ-C30.
3. Regarding specific symptom burden, particularly fatigue as a major debilitating symptom is significantly higher in SM and MCAS compared to healthy controls.
4. Fatigue as a particular debilitating symptom is higher in SM compared to MCAS.
5. MCAS patients show a significantly lower MCAS-related global health literacy score compared to SM as measured by the INFO-25
6. The degree of disease-related health literacy as measured by the INFO-25 Global Score significantly predicts HRQOL in SM as well as MCAS in linear regression.

Results

A total of 98 patients from Germany participated in the study, including 66 with mast cell activation syndrome and 32 patients with systemic mastocytosis (see Table 1). In addition, there was a control group consisting of 52 participants without any health issues (see Table 1). No incomplete or invalid questionnaires were provided by the participants; therefore the results of no participant had to be excluded from this study.

The χ^2 test did not reveal any significant differences with regard to gender (p 0.169) and age (p 0.171) between the three groups.

HRQOL differences between MCAS, SM, and control group

Comparing the global health status of the three groups revealed a clear difference between the two mast cell

Table 1 Group characteristics

	MCAS N = 66	SM N = 32	Control group N = 52
Sex			
Female	55 (83%)	25 (78%)	35 (67%)
Male	11 (17%)	7 (22%)	17 (33%)
Age			
Mean	44.18	53.12	47.82
Range	18–77	32–76	22–78

diseases and the healthy control group confirming our first hypothesis. Furthermore, the comparison between each of the disease groups and the control group showed for all five functional scales significant differences in the Games-Howell post hoc test. (see Table 2 and Fig. 1). The effect sizes as measured by Cohen's *d* when comparing the two mast cell diseases and the control group were markedly above 0.8, ranging from 2.21 to 3.89, corresponding to a very strong effect.

Directly comparing the results of the MCAS patient group with the SM patient group on global health status, there was no significant difference that could have confirmed our second hypothesis. As a matter of fact,

the overall influence of SM on the individual scales and symptoms showed a non-significant tendency towards a slightly less pronounced impact than for MCAS disease (see Figs. 1, 2—Spider plot). A statistically significant difference in the scales is only found in the Role function in the Games-Howell post-hoc test ($p < 0.038$) with a Cohen's *d* of 0.62, corresponding to a moderate effect size, indicating that MCAS patients report a higher impact of their disease on role function than SM patients. Both groups achieved their respectively highest values for physical function, as for instance with physical resilience (see Fig. 1—Spider plot).

Table 2 EORTC-QLQ-C30 scores

Variable	MCAS N = 66	SM N = 32	Control group N = 52	Welch's—F	MCAS vs. SM <i>p</i> Value*/Cohen's <i>d</i>	MCAS vs. C <i>p</i> Value*/Cohen's <i>d</i>	SM vs. C <i>p</i> Value*/Cohen's <i>d</i>
Global health status	21 ± 17	26 ± 19	85 ± 12	330.72*	0.413	< 0.001/4.32	< 0.001/3.89
Functioning scales							
Physical function	47 ± 24	59 ± 26	97 ± 6	156.37*	0.079	< 0.001/2.72	< 0.001/2.26
Role function	12 ± 20	27 ± 30	94 ± 14	353.97*	0.038/0.62	< 0.001/4.64	< 0.001/3.15
Emotional function	31 ± 24	28 ± 22	84 ± 18	116.90*	0.762	< 0.001/2.39	< 0.001/2.83
Cognitive function	33 ± 30	44 ± 27	90 ± 16	105.07*	0.192	< 0.001/2.30	< 0.001/2.21
Social function	18 ± 22	21 ± 28	94 ± 17	249.82*	0.844	< 0.001/3.85	< 0.001/3.31

Significant *p* values and corresponding Cohen's *d* are marked in bold type

Welch-ANOVA with *Games-Howell post-hoc test for calculation of *p* values between MCAS and SM, MCAS and control group, SM and control group; mean value ± standard deviation of the three groups; Cohen's *d* as effect size; *Welch's *F* $p < 0.001$; C = Control Group

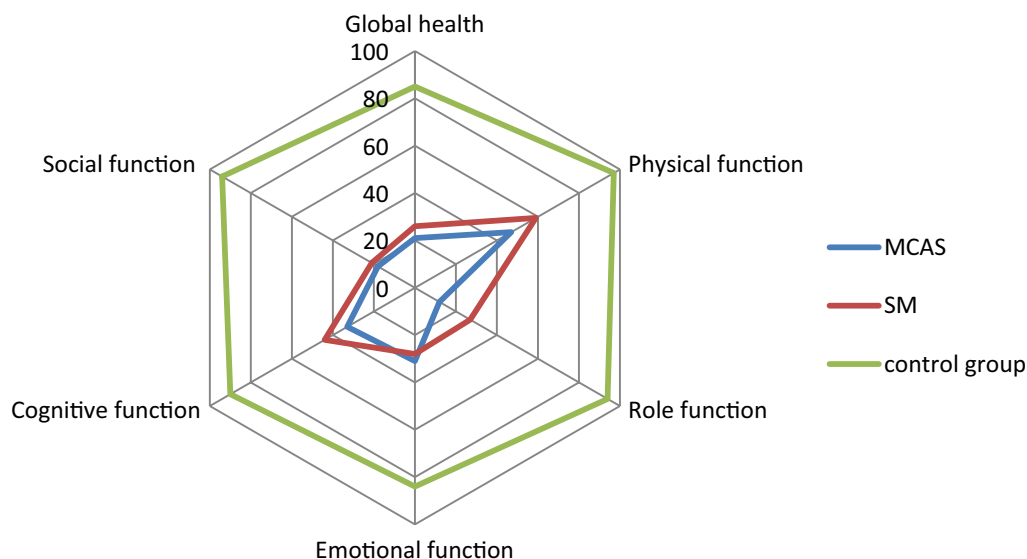
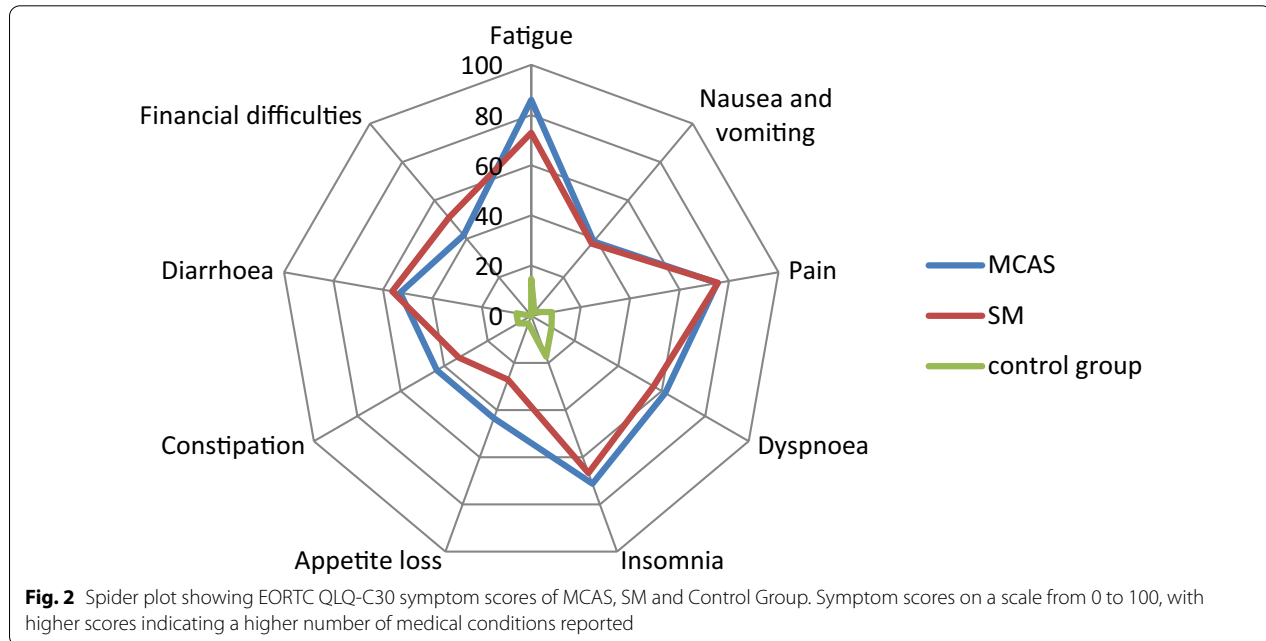


Fig. 1 Mean values of the individuals' functional scales and global health score (assessed with the EORTC QLQ-C30) of the MCAS, SM and Control Group. Functional scales on a scale from 0 to 100, with higher scores indicating a better the Health-Related Quality Of Life of the groups' participants in total



Symptom burden differences between MCAS, SM and control group

Comparing the results of the two patient groups with those of the control group consisting of healthy individuals, there were significant differences in all symptom scores ($p < 0.001$), confirming our third hypothesis on fatigue. Again, the Cohen's d effect size is shown to be significantly greater than 0.8 when comparing the two mast cell diseases and the control group in each case, indicating once again a strong effect (see Table 3). This and the results of the functional scales further demonstrate the

pronounced impairment on health-related quality of life of patients with mast cell disease.

The medical conditions reported by the MCAS patients as well as by the SM patients show a similar distribution: Fatigue, pain, and insomnia were by far the most frequently reported complaints, followed by dyspnea and diarrhea as other main complaints (see Table 3 and Fig. 2—Spider Plot). Interestingly, there is a non-significant tendency for individuals affected by MCAS to suffer slightly more of symptoms like constipation and appetite loss and from financial difficulties due to their disease than those with SM. (see Fig. 2—Spider Plot). Yet,

Table 3 EORTC-QLQ-C30 symptom scales/items

Symptom burden	MCAS N = 66	SM N = 32	Control Group N = 52	Welch's-F	MCAS vs. SM p Value*/Cohen's d	MCAS vs. C p Value*/Cohen's d	SM vs. C p Value*/Cohen's d
Fatigue	86 ± 20	73 ± 26	15 ± 19	193.60**	0.041/0.59	< 0.001/3.60	< 0.001/2.61
Nausea and vomiting	39 ± 25	38 ± 28	2 ± 9	75.92**	0.979	< 0.001/1.83	< 0.001/1.91
Pain	75 ± 30	76 ± 28	9 ± 15	168.56**	0.999	< 0.001/2.73	< 0.001/3.19
Dyspnoea	62 ± 32	56 ± 36	10 ± 19	70.27**	0.758	< 0.001/1.93	< 0.001/1.75
Insomnia	71 ± 32	67 ± 31	17 ± 21	71.98**	0.776	< 0.001/1.95	< 0.001/1.97
Appetite loss	43 ± 37	27 ± 32	3 ± 10	40.46**	0.072	< 0.001/1.40	< 0.001/1.12
Constipation	43 ± 37	33 ± 35	6 ± 19	27.75**	0.394	< 0.001/1.22	< 0.001/1.04
Diarrhoea	53 ± 34	56 ± 33	6 ± 19	60.24**	0.896	< 0.001/1.64	< 0.001/1.97
Financial difficulties	42 ± 42	51 ± 41	0 ± 0	—***	0.568	< 0.001/1.34	< 0.001/2.00

Significant p values and corresponding Cohen's d are marked in bold type

Welch-ANOVA with *Games-Howell post-hoc test for calculation of p values between MCAS and SM, MCAS and Control Group, SM and control group; mean value ± standard deviation of the three groups; Cohen's d as effect size; **Welch's $F p < 0.001$; *** = cannot be calculated, because in at least one group a variance of 0 occurs; C = Control Group

a significant difference between the two groups was seen in the Games-Howell post hoc test only for the symptom of fatigue ($p < 0.041$), which was reported to be more pronounced in MCAS than in SM. With a Cohen's d of 0.59, this corresponds to a moderate effect size (see Table 3). This is in stark contrast to our fourth hypothesis, which assumed a significantly higher fatigue score in SM patients.

Comparing the health literacy of MCAS and SM patients using the EORTC QLQ-INFO25

First of all, we wanted to determine if there is a significant difference in the health literacy of the patients of these two diseases with regards to the information they have received by their attending physicians. The results show that, in general, the patients of both groups do not feel very well informed by the treating physicians about their disease. Almost all patients from both mast cell diseases (99% of the cases) would like to receive more information about their medical condition, which is reflected in the RECMORE scale (patient would like to receive more information). Accordingly, only one patient (in this case a patient affected by SM) wanted less information as can be seen from the results of the RECLESS (patient would like to receive less information) scale. In response to an open question, most frequently, the patients of both groups expressed a desire for more information about the causes, possible familial inheritance, as well as current and future treatment options for these diseases.

In the Welch test, significant differences between the level of information of patients with mast cell activation

syndrome and those with systemic mastocytosis are noticeable. The global score differed significantly with a medium to strong effect size confirming our fifth hypothesis (level of information in MCAS worse than in SM). Looking at the different subscales INFODIS (information about the disease itself, its cause and extent as well as the current disease control), INFOMEDT (information about the purpose, the procedures and the results of performed diagnostics), INFOTREAT (information about the different treatment options, their advantages and expected impact on the symptoms of the disease as well as possible side effects of these treatments), INFOHELP (information about ways to positively improve the course of the disease), SATINFO (satisfaction with the amount of information received) and OVERHELP (information overall was considered helpful by the patient) show significant differences (see Table 4). In summary, patients with systemic mastocytosis were significantly more satisfied with the amount and quality of information received from their treating physicians in the final global score calculated from all scales ($p < 0.001$ —see Table 4). The effect size comparing the two mast cell disease variants, represented by Cohen's d , is above 0.8 for the variables INFODIS and INFOTREAT, which corresponds to a strong effect. For the variables INFOMEDT, SATINFO as well as OVERHELP, a moderate effect is shown. The effect for the variable INFOHELP is rather small (see Table 4).

No significant differences between both groups were found in the following scales: INFOTHSE (information about other services to manage the disease), INFODIFP

Table 4 EORTC-QLQ-INFO25 scores

Variable	MCAS N = 66	SM N = 32	T	df	<i>p</i> value	Cohen's <i>d</i>
Global score	23 ± 13	33 ± 13	− 3.50	58.01	< 0.001	0.77
INFODIS	19 ± 18	35 ± 23	− 3.49	50.53	< 0.001	0.81
INFOMEDT	34 ± 28	52 ± 22	− 3.47	75.15	< 0.001	0.69
INFOTREAT	15 ± 14	28 ± 18	− 3.66	50.53	< 0.001	0.85
INFOTHSE	13 ± 17	21 ± 21	− 1.76	51.33	0.085	0.41
INFODIFP	3 ± 9	6 ± 16	− 1.25	40.91	0.219	0.32
INFOHELP	21 ± 24	32 ± 26	− 2.12	56.98	< 0.05	0.47
INFOWRIN	32 ± 47	53 ± 51	− 2.00	57.39	0.05	0.44
INFOCD	0	0	−	−	−	−
SATINFO	17 ± 22	30 ± 27	− 2.45	51.38	< 0.018	0.57
RECMORE	100 ± 0	97 ± 17	− 1.00	31.00	0.325	0.31
RECLESS	0	3 ± 17	1.00	31.00	0.325	0.31
OVERHELP	27 ± 28	42 ± 24	− 2.75	69.86	< 0.01	0.56

Significant *p* values and corresponding Cohen's *d* are marked in bold type

Welch test for calculating the *p* values of the individual scales of the QLQ-INFO25 for MCAS and SM, means ± standard deviation; Cohen's *d* as effect size; INFODIS, information about disease; INFOMEDT, about medical tests; INFOTREAT, about treatments; INFOTHSE, about other service; INFODIFP, different places of care; INFOHELP, things you can do to help yourself; INFOWRIN, written Information; INFOCD, digital information; SATINFO, satisfaction with the information received; RECMORE/RECLESS, wish to receive more/less information; OVERHELP, overall the information has been helpful

(information on different places of care), RECLESS, and RECMORE (see Table 4). With a p Value of 0.05, the variable INFOWRIN (written information provided) also shows no significant difference, albeit borderline. INFOCD (digital information provided) cannot be calculated because the standard deviations of both groups are equal to 0.

The highest satisfaction scores in the two groups present in the subscales INFOMEDT, INFOWRIN and OVERHELP (see Table 4 and Fig. 3). At least as far as the diagnostics performed on them and their results are concerned, many of the patients felt informed to some extent. They also felt that the little information they were given was helpful. None of the participating patients received information in digital form (INFOCD) from their treating physicians.

To show the influence of health literacy—achieved by the treating physicians—of a patient with mast cell disease on their perceived health-related quality of life, we performed a linear regression for both patient groups with the global quality of life score collected in the QLQ-C30 as the dependent variable and the Global Score, calculated by the individual subscales of the QLQ-INFO-25 as the independent variable. As previously hypothesized (hypothesis 6), we expected a correlation between health

literacy and quality of life, which was especially interesting in the light of better performance of the SM group on the QLQ-INFO25 and the overall slightly better performance on the QLQ-C30, as an effect caused by health literacy could be a possible explanation.

In the linear regression model with the factor Global Score, a goodness of 0.75 (corrected R^2) for MCAS and 0.59 for SM was achieved, which means 75%/59% of the variance of quality of life were explained by this predictor (see Table 5) and corresponds to a very good model. The Global Score proved to be similarly strong in both groups (standardized regression coefficients beta MCAS = 0.866 and SM = 0.775).

The non-standardized regression coefficients B show the change of the dependent variable (in our case the global health status) with one step of change of the independent variable (in our case the Global Score of the QLQ-INFO25). For example, if Global Score in the MCAS group increases by one scale point, Global health status increases by 1.143 scale points (for SM group see Table 5).

In conclusion, by combining both questionnaires and comparing the results, we were able to confirm that a better health literacy, through information, of people

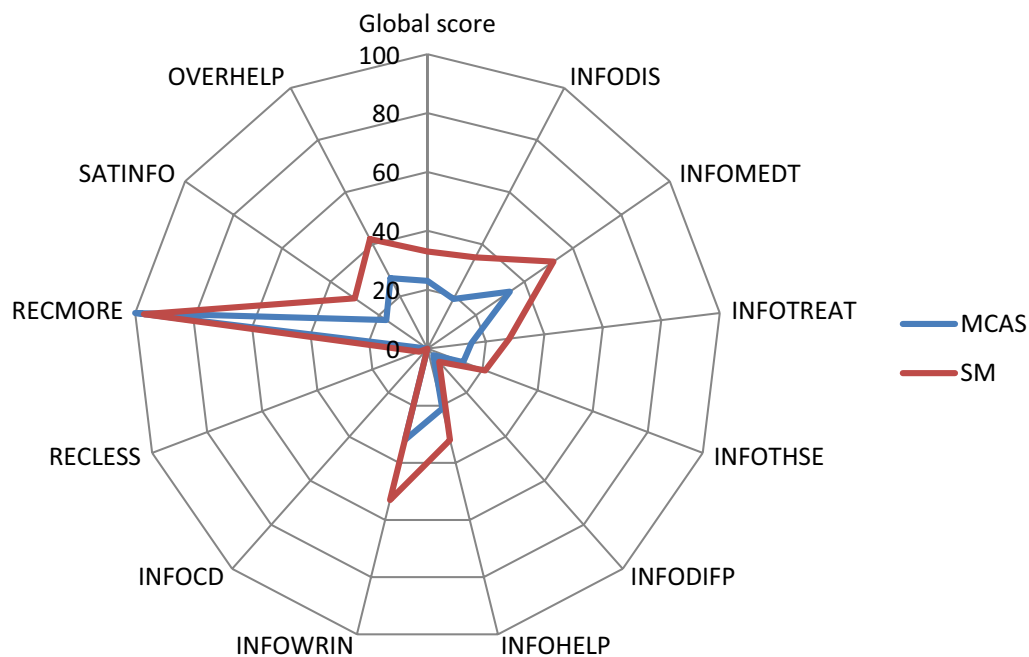


Fig. 3 Mean values of the individual scales of the EORTC QLQ-INFO25 depending on the group membership MCAS/SM; Level of information scores on a scale from 0 to 100, with higher scores indicating a better level of information; INFODIS, Information about disease; INFOMEDT, about medical tests; INFOTREAT, about treatments; INFOTHSE, about other service; INFODIFF, different places of care; INFOHELP, things you can do to help yourself; INFOWRIN, written Information; INFOCD, digital information; SATINFO, satisfaction with the information received; RECMORE/RECLESS, wish to receive more/less information; OVERHELP, overall the information has been helpful; the higher the score, the better the information level

Table 5 Univariate linear regression models for MCAS and SM

	Non-standardized coefficients		Standardized coefficients	T	Sig.*	Corrected R ²
	Regression coefficient B	Std. failure	Beta			
Global Score (MCAS)	1.143	0.082	0.866	13.878	< 0.001	0.75*
Global Score (SM)	1.107	0.165	0.775	6.719	< 0.001	0.59*

Linear regression model with Global health status as the dependent variable; Global Score = calculated by the individual INFO25-subscores

suffering from MCAS or SM has a positive effect on their perceived health-related quality of life.

Discussion

To this date, there are only a few published data on the health-related quality of life of individuals suffering from systemic mastocytosis, all of which impressively show its negative impact [14–17]. However, no data are available on this subject for mast cell activation syndrome. With this in mind, our study investigated respective mast cell diseases and analyzed their impact on individual well-being.

In our study the overall gender distribution in mast cell activation syndrome shows significantly more female than male participants (see Table 1), which is consistent with the prevalence distribution previously found in studies [26–28]. However, as systemic mastocytosis usually does not show such a pronounced skewed distribution (see comparative studies [29, 30]), one should also take the possibility into consideration that female patients afflicted by a disease (be it SM or MCAS) possibly show a greater interest in their disease and also in actively participating in a research study, which probably also influenced the gender distribution of this study's participants. In terms of age distribution, the MCAS group showed rather an even distribution from young to old. The group of SM included fewer young patients. This may be due to the fact that SM during childhood and adolescence is frequently limited to the skin and can hardly be distinguished from cutaneous mastocytosis, and those patients were not included in our study [31]. The adult form usually manifests between the ages of 20 and 40, and a final diagnosis is often not made until after the age of 30 [32].

We were able to reveal large differences in health-related quality of life not only between patients with SM and a healthy control group—as has been demonstrated in other studies—but also between patients with MCAS and healthy individuals, confirming our first hypothesis. The global quality of life status, all functional scales, symptom scales, and individual symptoms were significantly decreased. The very large effect sizes highlight the high degree of impairment and suffering of affected patients.

In contrast to our second hypothesis, there was no significant difference between both diseases regarding the global health status. MCAS patients even had a slightly, although non-significant lower HRQOL on several subscales, and the subscale role functioning was even significantly lower. This degree of functional impairment underlines the necessity of improved diagnostics and therapy for this disease. It could be speculated that the cause of the differences in health-related quality of life between MCAS and SM patients would fit to an epigenetic/genetic distortion of the function of the affected mast cells, which might warrant further research in the future.

As assumed in our third hypothesis, there is a significant influence of the two mast cell diseases on fatigue as one of the main symptoms compared to the healthy control group. In systemic mastocytosis and MCAS, both classified as hematologic neoplasms, fatigue, pain and insomnia are among the most frequent or predominant complaints, similar to a variety of different cancers such as ovarian cancer, epithelioid hemangioendothelioma or neuroendocrine tumors [33–35].

In our fourth hypothesis we assumed that fatigue as a particular debilitating symptom is significantly higher in SM compared to MCAS. However, the comparison of the two mast cell diseases showed significant differences in the psychosocial domain in the form of fatigue and limitations in daily life and work (role function), with a more prominent expression in the MCAS group. This result was unexpected for us given our initial assumptions and thus our fourth hypothesis was rejected. One possible reason for this result could be the often very long and psychologically very stressful diagnostic procedure MCAS patients have to go through due to the unclear etiology and lack of general knowledge about their disease. Similar to what is often found with rare diseases, like SM, MCAS patients also receive the correct diagnosis often only after decades, and many MCAS patients have had countless visits to various doctors and hospitalizations with the same examinations over and over again [26]. A major difference to SM is however the clarity of diagnostic tests, as SM can be confirmed genetically or histologically, while the diagnosis of MCAS is still a topic of

debate among researchers [2, 7]. Furthermore, the severity of fatigue could also be the cause of the significant difference in daily life and work (role function) between the two diseases, a connection which has already been discussed in other publications [22, 36].

In our fifth hypothesis we assumed that MCAS patients show a significantly lower disease-related health literacy score compared to SM as measured by the INFO-25. In keeping with our hypothesis, we were able to detect a significant difference between patients with MCAS and SM in the subjective level of information they have about their disease. Patients with SM were significantly more satisfied by the information they have received from their attending physicians confirming our fifth hypothesis. This is an interesting aspect of the two studied related diseases, as the rare disease among them is better characterized than the more prevalent one. Despite its low prevalence, SM, first described in the middle of the twentieth century, is better known and understood by the treating physicians (including its genetic etiology), and, hence, can be better explained to the patients. In addition, there are established self-help groups, which provide additional information. On the other hand, the mast cell activation syndrome, which for a long time was not recognized as a systemic mast cell disease, is in the focus of scientific research for only about two decades and is not as present in physicians' minds as SM [2]. The current situation with two diagnostic criteria for MCAS may add to the uncertainty [2, 12]. However, while the two current consensus criteria (consensus criteria 1 [12] vs. 2 [2]) differ slightly with regard to the number of cases that fall under their cut-off, they are an important step towards raising increasing awareness in the medical community and will hopefully find wider use in the future, with the potential to shorten time to diagnosis. We are optimistic that an overarching compromise will be reached soon to reconcile the differences.

As formulated in our sixth hypothesis, the degree of disease-related health literacy significantly predicted HRQOL in SM as well as MCAS in linear regression. The level of information about the disease has a significant positive impact on the health-related quality of life of patients with MCAS as well as SM. This, in combination with the significantly higher level of information of the SM group, could at least partly explain the better results of the SM group in the first part of our study. When the treating physician provides well-chosen, specific information and details to the patient, even if it is only an explanation of the planned diagnostic steps, their benefits, and their results (regardless of the suspected underlying disease), an increase in the patient's perceived health-related quality of life can occur. Of course, this is only possible if the attending physician is sufficiently well

informed about the disease. For very rare diseases such as systemic mastocytosis, which a physician probably runs across only in special medical centers, further improvement in the information level of physicians might be hard to achieve. However, as for mast cell activation syndrome with an assumed prevalence of up to 17% in the German population and which occurs therefore quite frequently, physicians should be well advised to get familiarized with this disease in order to be able to detect it fast, communicate it well to the patient, and thereby help them to get the right treatment as soon as possible [3]. Several other studies, for instance in patients with cancer, have already demonstrated a positive impact of health literacy on quality of life in varying but significant degrees [23–25]. A well-informed patient who is satisfied with the information provided by the treating physician is likely to cope better with the illness in everyday life than someone who is burdened by dissatisfaction due to a lack of disease-related information in addition to the symptomatology. It may therefore also be easier for these well-informed patients to take part in further diagnostic steps and also be more willing to try further therapy options or to accept other help options that could make life easier.

Conclusions

In conclusion, this study has shown that both, SM as well as MCAS have a significant negative impact on the quality of life of affected individuals. Overall, MCAS patients seem to be more affected, particularly in the psychological domain as well as in everyday and work life. Patients with SM appear to have received significantly more information from their treating physicians about their disease, which is reflected in an increased level of satisfaction and which appears to have a positive impact on the health-related quality of life.

Methods and material

Setting and population

In this study, patients with confirmed MCAS or SM who are resident in Germany and more than 18 years of age were included. Affected individuals for the systemic mastocytosis group were recruited after diagnosis according to criteria specified by WHO [7]. For the MCAS group, the Consensus-2 criteria (Afrin et al. 2020) including histological and laboratory diagnostic criteria for pathological mast cell activity were used [2]. All patients were recruited after having been diagnosed and before initiation of therapy or without ongoing therapy. Participants for a healthy control group, were locally recruited, aiming for a similar age and gender distribution as in the SM and MCAS groups. An age above 18 years and a healthy general condition at the time of the interview were defined

as inclusion criteria. Chronic diseases were considered exclusion criteria.

The study design was reviewed and approved by the local ethics committee, registered through the German Register of Clinical Studies (Deutsches Register klinischer Studien, DRKS) with the study ID DRKS00015691 on the 2nd of September 2019 and performed in accordance with the Declaration of Helsinki and in compliance with Good Clinical Practice. Written informed consent was obtained from each patient.

Questionnaires used to collect data

Validated questionnaires (QLQ-C30 and QLQ-INFO25) from the European Organization for Research and Treatment (EORTC) were used, which have already been utilized in various other studies in the past and proved effective. The questionnaires were originally developed to assess the health-related quality of life as well as health literacy of patients with malignant diseases and can thus also be used for systemic mastocytosis and MCAS, as both variants are categorized as hematologic neoplasia due to multiple epigenetic/genetic alterations.

The European Organization for Research and Treatment (EORTC) is an international, non-profit organization based in Brussels that conducts studies on cancer therapies with a focus on increasing the survival rate as well as health related quality of life of cancer patients. Among others, they have developed the QLQ-C30 (version 3.0), a questionnaire with a total of 30 items to assess the health-related quality of life [37]. The first 28 questions are answered on a four-point Likert scale (1—not at all, 2—a little, 3—moderately, 4—very much) and finally the last two questions on a seven-point scale (1—very poor to 7—excellent) for general health and quality of life. In the evaluation, these questionnaire items contribute data to 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional and social scale), a global quality of life scale, 3 symptom scales as well as individual items on specific symptoms and the financial burden the disease has on patients afflicted by it. Subsequently, the individuals' answers are converted into scales with values from 0 to 100 according to the EORTC scoring manual. The higher the value of the functional scales and the global quality of life scale, the better the physical/psychological function and the overall quality of life of the patient. The symptom scales, on contrast, have exactly the opposite effect. For reliability analysis, Cronbach's alpha was calculated to assess the internal consistency of the subscales. The internal consistency of the questionnaire is satisfying, with a Cronbach's alpha for the functional scales, the symptom scales and the global health status with a range from 0.89 to 0.97.

The QLQ-INFO25-questionnaire, also developed by the EORTC, is a supplementary module to the QLQ-C30-questionnaire and consists of 25 additional questions, which deal with the information the patient has received previously by the treating physicians, for example about the disease itself, the diagnostics performed as well as about the diagnostic results and the ensuing therapy [38]. It is divided into 21 questions with a four-point Likert scale (1—not at all, 2—a little, 3—moderately, 4—very much) and 4 questions offering a YES/NO answer option with regard to the receipt of written or digital information and the desire for more or less information, including the option of specifying certain desired information. The evaluation, based on the scoring manual, divides the questionnaire into 12 scales and a global score with values from 0 to 100. The twelve scales are divided into INFODIS (information about the disease itself, its cause and extent as well as the current disease control), INFOMEDT (about the purpose, the procedures and the results of performed diagnostics), INFOTREAT (about the different treatment options, their advantages and expected impact on the symptoms of the disease as well as possible side effects of these treatments), INFOTHSE (about other services), INFODIFP (about different places of care), INFOHELP (about ways to positively improve the course of the disease), INFOWRIN/-CD (received written/digital information), RECMORE/RECLESS (patient would like to receive more/less information), SATINFO (satisfaction with the amount of information received) and OVERHELP (information overall was considered helpful by the patient). The measured subscales can then be used to calculate the GLOBAL SCORE as the final assessment of the level of information. The higher the value, the better the patient's subjective level of information. The internal consistency of the questionnaire, shown by Cronbach's Alpha, is satisfying with a range from 0.73 to 0.92.

The QLQ-C30 was used in all three groups of this study (both patient groups as well as the control group) in order to assess the health-related quality of life, whilst the QLQ-INFO25 was only provided to the two groups of patients to compare their health literacy with focus on the level of information, provided by the attending physician, patients have about their disease and its diagnosis as well as treatment.

Statistical analysis

SPSS Statistics, version 26.0 for Windows from IBM SPSS, Chicago, IL, USA, was used for the statistical analysis of this study. First, the individual calculated scales and items of the EORTC QLQ-C30 questionnaire of the three groups (MCAS patient group/SM patient group/Control Group) were compared with each other by

means of Welch-ANOVA and Games-Howell as a post-hoc test, with the aim of checking for any significant differences between the three groups.

A Welch test was performed to check for any significant differences between the two patient groups as to how satisfied the patients are with regards to the information they have received from the treating physicians. Linear regression was performed to show the influence of individual items/scales of the EORTC QLQ-INFO-25 questionnaire on the global health status score, which was measured with the EORTC QLQ-C30 questionnaire.

Acknowledgements

We are indebted to all participants for their consent and co-operation.

Author contributions

Conceptualization: TJS, JS, GJM, RC, MM; Methodology: TJS, RC; Formal analysis: TJS, JS, RC; Investigation: TJS; Resources: TJS, JS, MM; Writing—original draft preparation: TJS, JS, RC; Writing—review and editing: TJS, JS, GJM, RC, MM; Visualization: TJS, JS; Supervision: JS, RC, MM; Project administration: TJS, JS, MM. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. There was no funding for this study.

Availability of data and materials

The datasets analyzed and discussed are available from the corresponding author upon request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Committee of the Rheinische Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn, Medizinische Fakultät, on September 11th, 2018. All patients gave informed, written consent to participate.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no financial or non-financial competing interests.

Author details

¹Center for Rare Diseases Bonn (ZSEB), University Hospital Bonn, Bonn, Germany. ²Institute for Digitalization and General Practice, University Hospital Aachen, Aachen, Germany. ³Center for Rare Diseases Aachen (ZSEA), University Hospital Aachen, Aachen, Germany. ⁴Institute of Human Genetics, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. ⁵Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. ⁶Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Münster, Germany.

Received: 12 August 2021 Accepted: 14 July 2022

Published online: 29 July 2022

References

- Wirz S, Molderings GJ. A practical guide for treatment of pain in patients with systemic mast cell activation disease. *Pain Phys*. 2017;20(6):849–61.
- Afrin LB, Ackerley MB, Bluestein LS, Brewer JH, Brook JB, Buchanan AD, et al. Diagnosis of mast cell activation syndrome: a global “consensus-2.” *Diagnosis (Berl)*. 2021;8(2):137–52.
- Molderings GJ. Transgenerational transmission of systemic mast cell activation disease—genetic and epigenetic features. *Transl Res*. 2016;174:86–97.
- Homann J, Kolck UW, Ehnes A, Frieling T, Raithel M, Molderings GJ. Die systemische Mastozytose – Standortbestimmung einer internistischen Erkrankung. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(8):544–53.
- Horny H-P, Sotlar K, Valent P, Hartmann K. Mastocytosis—a disease of the hematopoietic stem cell: in reply. *Dtsch Arztebl Int*. 2009. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0174>.
- Akin C, Boyce JA. Systemische Mastozytose. In: *Harrisons Innere Medizin* 3. 20th ed. Berlin: Thieme; 2020. p. 3107–9.
- Valent P, Horny H-P, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603–25.
- Molderings GJ, Brüss M, Raithel M, Wilken V, Hartmann K, Brockow K, et al. Systemische Mastozytose als Grund für chronische gastrointestinale Beschwerden: Praxisorientierte Hinweise zu Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int*. 2005;102(24):A-1744.
- Weiler CR, Alhurani RE, Butterfield JH, Divekar R. Systemic mastocytosis (SM) and mast cell activation syndrome (MCAS); how do they differ? *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB275.
- Molderings G, Homann J, Brettner S, Raithel M, Frieling T. Systemische Mastzellaktivierungserkrankung: Ein praxisorientierter Leitfaden zu Diagnostik und Therapie. *Dtsch med Wochenschr*. 2014;139(30):1523–38.
- Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Niedoszytko M, et al. Diagnosis, classification and management of mast cell activation syndromes (MCAS) in the era of personalized medicine. *IJMS*. 2020;21(23):9030.
- Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):215–25.
- Wirz S, Molderings GJ. A practical guide for treatment of pain in patients with systemic mast cell activation disease. *Pain Phys*. 2017;20(6):E849–61.
- Vermeiren MR, Kranenburg LW, van Daele PLA, Gerth van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):373–378.e2.
- Pulfer S, Ziefreund S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K, et al. Health-related quality of life and influencing factors in adults with nonadvanced mastocytosis—a cross-sectional study and qualitative approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3166–3175.e2.
- van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BMJ, Oude Elberink JNG. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy*. 2016;71(11):1585–93.
- Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869–77.
- Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, et al. Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *Am J Nephrol*. 2013;38(6):489–95.
- Hansen L, Sasaki A, Zucker B. End-stage liver disease: challenges and practice implications. *Nurs Clin N Am*. 2010;45(3):411–26.
- Janssen DJA, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, Schols JMGA, Wouters EFM. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *J Palliat Med*. 2011;14(6):735–43.
- Batista P, Pereira A. Quality of life in patients with neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosci*. 2016. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.100074>.
- Radbruch L, Strasser F, Elsner F, Gonçalves JF, Løge J, Kaasa S, et al. Fatigue in palliative care patients—an EAPC approach. *Palliat Med*. 2008;22(1):13–32.
- Lamers RED, Cuypers M, Husson O, Vries M, Kil PJM, Ruud Bosch JLH, et al. Patients are dissatisfied with information provision: perceived information provision and quality of life in prostate cancer patients. *Psychooncology*. 2016;25(6):633–40.
- Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2011;22(4):761–72.

25. Halverson JL, Martinez-Donate AP, Palta M, Leal T, Lubner S, Walsh MC, et al. Health literacy and health-related quality of life among a population-based sample of cancer patients. *J Health Commun.* 2015;20(11):1320–9.
26. Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Characterization of mast cell activation syndrome. *Am J Med Sci.* 2017;353(3):207–15.
27. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e76241.
28. Bauzhadze EV. Phänotypische und histologische Charakterisierung von Mastzellaktivitätserkrankungen in einem rheumatologischen Patientenkollektiv [Internet]. Universität Tübingen; 2019 [cited 2021 Mar 21]. <https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/87536>.
29. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol.* 2014;166(4):521–8.
30. Lim K-H, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood.* 2009;113(23):5727–36.
31. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):349–55.
32. Magliacane D, Parente R, Triggiani M. Current concepts on diagnosis and treatment of mastocytosis. *Transl Med UniSa.* 2014;8:65–74.
33. Weidema ME, Husson O, van der Graaf WTA, Leonard H, de Rooij BH, Hartle DeYoung L, et al. Health-related quality of life and symptom burden of epithelioid hemangioendothelioma patients: a global patient-driven Facebook study in a very rare malignancy. *Acta Oncol.* 2020;59(8):975–82.
34. Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(1):38–46.
35. Teng FF, Kalloger SE, Brotto L, McAlpine JN. Determinants of quality of life in ovarian cancer survivors: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(8):708–15.
36. Mochamat, Cuhls H, Sellin J, Conrad R, Radbruch L, Mücke M. Fatigue in advanced disease associated with palliative care: a systematic review of non-pharmacological treatments. *Palliat Med.* 2021;35(4):697–709.
37. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
38. Arraras JI, Greimel E, Sezer O, Chie W-C, Bergenmar M, Costantini A, et al. An international validation study of the EORTC QLQ-INFO25 questionnaire: an instrument to assess the information given to cancer patients. *Eur J Cancer.* 2010;46(15):2726–38.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Martin Mücke für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. rer. nat. Julia Sellin, Herrn Prof. Dr. med. Rupert Conrad und Herrn Prof. Dr. Gerhard J. Molderings, welche diese Arbeit erst möglich machten und mir bei der Bearbeitung, bei Fragen und Problemen stets durch Rat und Tat zur Seite standen. Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie: meiner Ehefrau, meine Eltern und meiner Schwester für die unermüdliche Stärkung und Motivierung während meines Studiums und meiner Promotion danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.