

**Abgrenzung unterschiedlicher Subtypen des
Mastzellaktivierungssyndroms mithilfe einer
Clusteranalyse**

Eine retrospektive Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Tinus Häder

aus Münster

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

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

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.01.2025

Aus dem Zentrum für Seltene Erkrankungen Bonn

Inhaltsverzeichnis

1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	9
1.4	Diskussion	14
1.5	Zusammenfassung	17
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	18
2.	Veröffentlichung	21
	Abstract	21
	Introduction	21
	Methods	23
	Results	24
	Discussion	27
	Conclusion	30
3.	Danksagung	33

Abkürzungsverzeichnis

MCAS	Mastzellaktivierungssyndrom	-
SM	Systemische Mastozytose	
Abb.	Abbildung	
IgE	Immunglobulin E	
NMH	N-Methylhistamin	

1. Deutsche Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden vom Journal „Digestive Diseases and Sciences“ am 10.03.2023 zur Veröffentlichung angenommen und am 08.04.2023 veröffentlicht.

Im Folgenden wurde zur Übersichtlichkeit das generische Maskulinum verwendet.

1.1 Einleitung

Clusteranalysen sind ein exploratives statistisches Verfahren und dienen dazu, anhand verschiedener Merkmale, Subgruppen zu bilden. Die Bestandteile eines Clusters sollen sich dabei möglichst ähneln, was einer Intra-Cluster-Homogenität entspricht. Gleichzeitig sollen sich die Cluster untereinander abgrenzen, was mit der Inter-Cluster-Heterogenität beschrieben wird. Clusteranalysen eignen sich vor allem bei schwer greifbaren Erkrankungen, da die Heterogenität reduziert werden kann.

Aus diesem Grund bietet sich die Clusteranalyse beim Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS) an, da es sich um eine komplexe Erkrankung mit Manifestation in verschiedenen Organsystemen handelt. Mithilfe einer Clusteranalyse soll die Erkrankung greifbarer gemacht und die Detektion und Therapie von MCAS-Patienten in der Praxis erleichtert werden.

Mastzellerkrankungen sind grundsätzlich auf eine vermehrte Ausschüttung von mastzellspezifischen Botenstoffen zurückzuführen. Zu diesen Botenstoffen zählen unter anderem das Histamin, Leukotriene und Tryptase (Galli und Tsai 2010). Grundsätzlich übernehmen Mastzellen eine Barrierefunktion, da sie an der Angiogenese, der Wundheilung und der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind (Albert-Bayo et al. 2019). Außerdem spielen Mastzellen eine wichtige Rolle bei der Typ I Allergie. Setzen Plasmazellen Immunglobulin E (IgE) frei, kann dieses IgE-Rezeptoren auf den Mastzellen binden und bei einer Vernetzung mit dem Antigen eine nachgeschaltete Histaminfreisetzung auslösen (Odegard et al. 2015).

Mastzellerkrankungen können durch eine erhöhte Anzahl von Mastzellen oder durch hyperaktive Mastzellen bedingt sein. Hyperaktive Mastzellen finden sich beim MCAS,

während eine erhöhte Anzahl von Mastzellen für die Systemische Mastozytose (SM) spricht (Afrin et al. 2020).

Mastzellerkrankungen umfassen vor allem zahlreiche abdominelle, neurologische, kardiologische, respiratorische und dermatologische Beschwerden (Afrin et al. 2015) (Kolck et al. 2016) (Weinstock et al. 2020) (Picard et al. 2013) (Qureshi und Friedman 2019). Das ubiquitäre Vorkommen von Mastzellen im Körper erklärt dabei die zahlreichen Symptome in unterschiedlichen Organsystemen. Patienten beklagen dabei häufig viele Symptome gleichzeitig. Es kann zum Beispiel zu neurologischen Beschwerden wie Fatigue und Wortfindungsstörungen kommen, die gleichzeitig mit Kurzatmigkeit, Übelkeit, Brustschmerz und Palpitationen sowie Juckreiz und Flushs auftreten. Dabei variiert das klinische Erscheinungsbild der MCAS-Patienten interindividuell sehr stark. Die interindividuelle Variabilität bezieht sich sowohl auf die Anzahl der Symptome, als auch auf den Schweregrad der Beschwerden. Während einige Patienten zwar von einem Symptom betroffen, aber dadurch kaum beeinträchtigt sind, kann dieses bei einem anderen MCAS-Patienten lebensbedrohlich sein (Afrin und Molderings 2014).

Die Therapie von Mastzellerkrankungen setzt bei den hyperaktiven Mastzellen an und dient dazu, die Mastzellaktivität zu senken. Dazu werden verschiedene Präparate eingesetzt. Dazu zählen Antihistaminika (Nurmatov et al. 2015), retardiertes Vitamin C (Hagel et al. 2013) und Chromoglycinsäure (Advenier und Ruff 1984). Stellt sich unter diesen Präparaten keine Besserung ein, kann auf den monoklonalen IgE-Antikörper Omalizumab oder Immunsuppressiva zurückgegriffen werden (Kibsgaard et al. 2014).

Um die Diagnose stellen zu können, müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein. So muss immer eine MCAS-typische klinische Symptomatik vorliegen. Diese charakteristische Symptomatik wird mithilfe einer Checkliste erfragt. Aus der Anzahl der vorliegenden Symptome wird ein Punktwert ermittelt. Ab einer Summe von 14 Punkten in der Checkliste kann von einer MCAS-typischen Symptomatik gesprochen werden. Zusätzlich müssen weitere Kriterien erfüllt sein. Dazu gehören auffällige Biopsien, die aus dem Knochenmark oder Gastrointestinaltrakt entnommen werden. Mit speziellen Färbungen können dann Mastzellen sichtbar gemacht werden. Pathognomonisch für das MCAS sind dabei Ansammlung von Mastzellen und eine abnorme Morphologie. Auch erhöhte mastzellspezifische Laborparameter stellen ein Kriterium dar. Zu diesen

Laborparametern zählen die Tryptase und das Histamin mit seinen Metaboliten, wie zum Beispiel das N-Methylhistamin (NMH). Ein weiterer Hinweis auf ein MCAS kann sich zeigen, wenn MCAS-Patienten auf die entsprechende Therapie ansprechen. Dann ist ein weiteres Kriterium erfüllt. Hinsichtlich der genauen Gewichtung der diagnostischen Kriterien gibt es zwei verschiedene Ansätze, namentlich Consensus 1 (Valent et al. 2019) und Consensus 2 (Molderings et al. 2017), die in ihren Herangehensweisen leicht differieren. Während beim Consensus 2 zwischen Haupt- und Nebenkriterien unterschieden wird und bestimmte Konstellationen dieser Kriterien die Diagnose erhärten, müssen beim Consensus 1 alle drei genannten Kriterien von Patienten erfüllt werden. Für das MCAS wird eine Prävalenz von bis zu 17 % (Molderings et al. 2013) angenommen, wobei davon ausgegangen werden muss, dass viele Patienten entweder noch keine Diagnose oder eine andere erhalten haben. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die Erkrankung zum einen vielen Ärzten unbekannt ist und zum anderen das Stellen der Diagnose äußerst komplex ist und auf vielen verschiedenen Kriterien beruht.

Die Fragestellung dieser Arbeit bestand darin, ob man aus einer großen MCAS-Patientengruppe kleinere, anhand klinischer Kriterien abgrenzbare Untergruppen bilden kann. Die Arbeitshypothese lautete, dass sich mithilfe der Daten zu Auslösern von Beschwerden klinisch relevante Subgruppen bilden lassen, die sich im Hinblick auf ihre klinische Symptomatik signifikant voneinander unterscheiden.

1.2 Material und Methoden

Als Datengrundlage diente der Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms (Molderings et al. 2006). Der Fragebogen wurde vom Institut für Humangenetik der Universität Bonn entwickelt und dient dazu, eine typische MCAS-Symptomatik zu erkennen und damit den Verdacht auf ein MCAS weiter einzugrenzen. Dieser wurde von 250 Patienten im Rahmen des diagnostischen Prozesses in der Ambulanz von Prof. Mücke oder im Zentrum für Seltene Erkrankungen zwischen Januar 2019 und Juni 2020 ausgefüllt. In der Checkliste wurden die Patienten binär nach verschiedenen MCAS-typischen respiratorischen, kardiologischen, abdominellen, neurologischen und dermatologischen Beschwerden sowie nach dem Verlauf ihrer Beschwerden befragt. Neben dem Fragebogen lagen Grunddaten der Patienten sowie

von der Mehrheit der Patienten MCAS-typische Laborparameter vor. Zu den Grunddaten zählten Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht. Die Laborparameter umfassten die Tryptase, das N-Methylhistamin (MVZ Labor Dr. Quade), das Chromogranin A, die Neuronenspezifische Enolase und das Immunglobulin E. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren volljährig und hatten ein Mastzellaktivierungssyndrom nach den Kriterien von Consensus 2. Zusätzlich wiesen alle Patienten entweder einen auffälligen mastzellspezifischen Laborparameter auf oder zeigten eine für die Erkrankung charakteristische Biopsie nach mastzelltypischer Färbung. Die Ethikkommission erhob mit Beschluss vom 30.05.2022 keinerlei Einwände gegen die Studie.

Statistische Analyse

Bei den klinischen Assoziationen wurden die Daten auf Zusammenhänge zwischen den abgefragten Parametern untersucht. Zu diesen Parametern zählten die Symptome, die Laborwerte, die Auslöser und das Geschlecht. Beim Zusammenhang zwischen zwei binären Variablen wurde der Fisher-Test gerechnet, im Fall einer binären und einer numerischen Variable, wie dem Zusammenhang von Geschlecht und einem Laborparameter, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test eingesetzt.

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Version 27.0 IBM SPSS, Chicago IL, USA für macOS. Für die Anwendung von Clusteranalysen stehen bei SPSS verschiedene Optionen zur Verfügung. Es kann methodisch zwischen Two-Step Clusteranalysen, hierarchischen Clusteranalysen und k-means Clusteranalysen gewählt werden. Ausgewählt werden die verschiedenen Methoden je nach Größe der Patientenkohorte und Skalenniveau der untersuchten Variablen. In dieser Arbeit wurden hierarchische Clusteranalysen und Two-Step Clusteranalysen durchgeführt. Als Variablen wurden die Auslöser von Symptomen berücksichtigt. Abgefragte Auslöser waren Stress, körperliche Anstrengung, Verzehr von Histamin, Hitze, Kälte, Schlafentzug, Hungerphasen und Alkoholkonsum. Die Anzahl der Cluster wurde über das Bayes'sche Informationskriterium festgelegt. Verschiedene Clusterlösungen wurden untereinander mit dem Silhouettenmaß für Kohäsion und Separation verglichen. Anschließend folgte ein Vergleich der gebildeten Cluster im Hinblick auf die gemessenen Werte bezüglich der Grunddaten, der Symptome

und der Laborparameter. Die statistische Signifikanz wurde dabei für kontinuierliche Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test und für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test bestimmt. Dabei wurden p-Werte $\leq 0,01$ als signifikant gewertet.

Sowohl beim Vergleich der Cluster als auch bei den klinischen Assoziationen wurden viele Tests gerechnet. Wenn das Signifikanzniveau, wie in dieser Arbeit, mit $p \leq 0,01$ gewählt wurde, ist davon auszugehen, dass bei 100 durchgeführten Tests im Schnitt einer fälschlicherweise positiv ausfällt.

1.3 Ergebnisse

Die Assoziationsanalysen dienten vor allem dazu, unbekannte Zusammenhänge innerhalb der Daten darzustellen. Dabei zeigten sich, vor allem im Hinblick auf die Symptome, signifikante Zusammenhänge. Insbesondere neurologische Beschwerden traten mit verschiedenen anderen Symptomen auf. Für dermatologische Beschwerden konnte mit körperlicher Anstrengung und für abdominelle Beschwerden mit Histaminkonsum ein Zusammenhang zwischen Auslösern und Symptomen hergestellt werden. Für andere Symptomgruppen wie respiratorische und kardiologische Beschwerden konnte keine klare Verbindung zu einem Auslöser herausgearbeitet werden.

Neben diesen Assoziationen, fiel bei den Analysen eine signifikante Abhängigkeit vom Wert für das NMH und dem Geschlecht auf. Signifikant höhere Werte ergaben sich dabei für das weibliche Geschlecht.

Wie bereits in den Methoden beschrieben, stehen für die Clusteranalyse verschiedene Methoden zur Verfügung, die unterschiedliche Ergebnisse liefern. SPSS bietet die hierarchische-, die K-means- und die Two-Step Clusteranalyse an. Die K-means Clusteranalyse schied für die vorliegende Arbeit aus, da sie sich nur für metrisch skalierte Variablen eignet (Schendera 2011). Bei den anderen beiden Verfahren können sowohl metrische, nominalskalierte als auch gemischt skalierte Variablen verwendet werden. Dabei ist die Two-Step Clusteranalyse eher bei größeren Fallzahlen geeignet, während die hierarchische Clusteranalyse bei geringeren Fallzahlen ($N < 250$) eingesetzt werden kann (Schendera 2011). In dieser Arbeit wurden zuerst hierarchische Clusteranalysen

durchgeführt. Die Analysen erfolgten mit verschiedenen Algorithmen. Dabei zeigten sich je nach Sortierung der Daten leicht differierende Ergebnisse. Diese Ergebnisse wiesen im Kern bereits die Tendenzen auf, die später mit der Two-Step Clusteranalyse bestätigt werden konnten. Jedoch konnte auch bei verschiedenen Einstellungen kein, von der Sortierung der Daten unabhängiges, stabiles Ergebnis erreicht werden. Daher wurde in der weiteren Datenanalyse mit dem Verfahren der Two-Step Clusteranalyse gearbeitet. Mithilfe dieses Verfahrens und den Auslösern von Symptomen als Datengrundlage lieferte SPSS ähnliche Ergebnisse wie die hierarchische Clusteranalyse. Jedoch zeigte sich auch bei diesem Analyseverfahren eine diskrete Veränderung der Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl der Patienten pro Cluster und dem Punktwert für die verschiedenen Variablen bei unterschiedlicher Sortierung der Daten. Um diesem Problem zu begegnen, wurden die Prädiktoren nach absteigender Wichtigkeit betrachtet. Dabei zeigten sich körperliche Anstrengung sowie Hitze und Kälte als wichtigste Prädiktoren deutlich vor den weiteren Faktoren. Die darauffolgenden Auslöser wie Schlafentzug und Hungerphasen fielen in ihrem Einfluss für die Clusterbildung bereits deutlich ab. Daher fiel die Entscheidung, für die Clusteranalyse, die drei wichtigsten Prädiktoren, körperliche Anstrengung, Hitze und Kälte zu verwenden und die anderen Variablen über Kreuztabellen darzustellen.

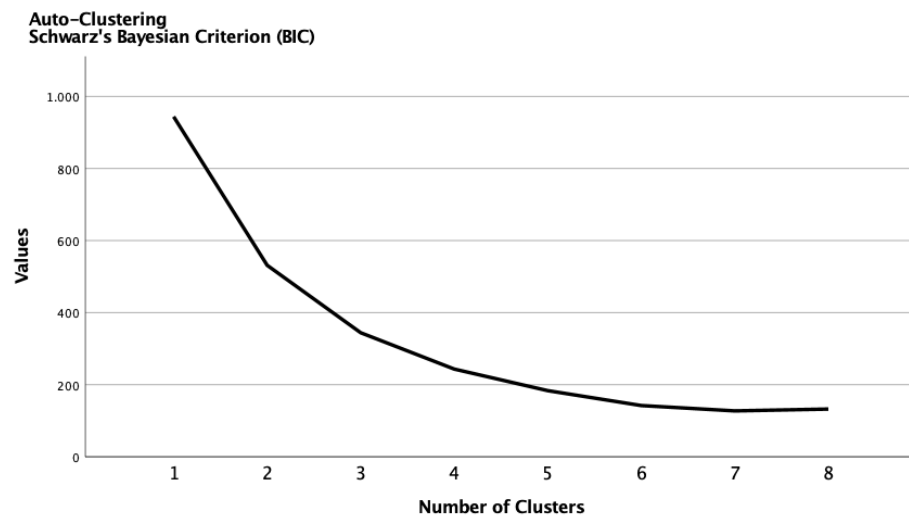


Abb. 2: Bayes'sches Informationskriterium Mithilfe dieses Informationskriteriums kann die optimale Anzahl von Clustern bestimmt werden. Dabei ist die größte Veränderung der Werte das entscheidende Kriterium für eine optimale Clusteranzahl. Entnommen aus (Häder et al. 2023).

Als weiteres Kriterium für die Qualität von Clusterlösungen kann zusätzlich das Silhouettenmaß für Kohäsion und Separation herangezogen werden. Im direkten Vergleich der beiden Silhouettenmaße für eine 2- und eine 3-Clusterlösung zeigte sich für beide eine gute Clusterqualität, äquivalent einem Wert von mindestens 0,5. Im direkten Vergleich war dann das Silhouettenmaß der 3-Clusterlösung besser als das der 2-Clusterlösung.

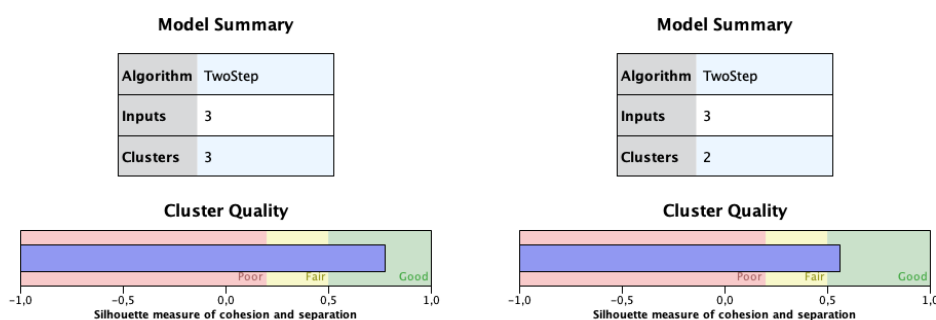


Abb. 3: Silhouettenmaß für Kohäsion und Separation Das Silhouettenmaß ist jeweils für eine 3- und eine 2-Clusterlösung angegeben. Es kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei +1 die bestmögliche Clusterqualität repräsentiert. Entnommen aus (Häder et al. 2023).

Mithilfe der statistischen Analyse konnten drei Cluster auf der Basis der Auslöser von Symptomen gebildet werden. Dabei unterschieden sich die Angaben von Auslösern in den Clustern deutlich. Die insgesamt 105 Patienten des Cluster 1 gaben vor allem körperliche Anstrengung, Hitze und Kälte als Auslöser an, wobei auch die anderen Trigger häufig genannt wurden. Im Gegensatz dazu gab das Cluster 3, bestehend aus 91 Patienten, weniger häufig körperliche Anstrengung und die thermischen Auslöser an. Und auch die anderen Auslöser wurden insgesamt weniger als von den beiden anderen Gruppen genannt. Cluster 2 mit 54 Patienten zeigte, wie auch Cluster 1, hohe Werte für körperliche Anstrengung und Hitze. Kälte wurde hingegen von keinem Patienten dieser Gruppe angegeben und stellte den wesentlichen Unterschied im Vergleich der drei Gruppen dar.

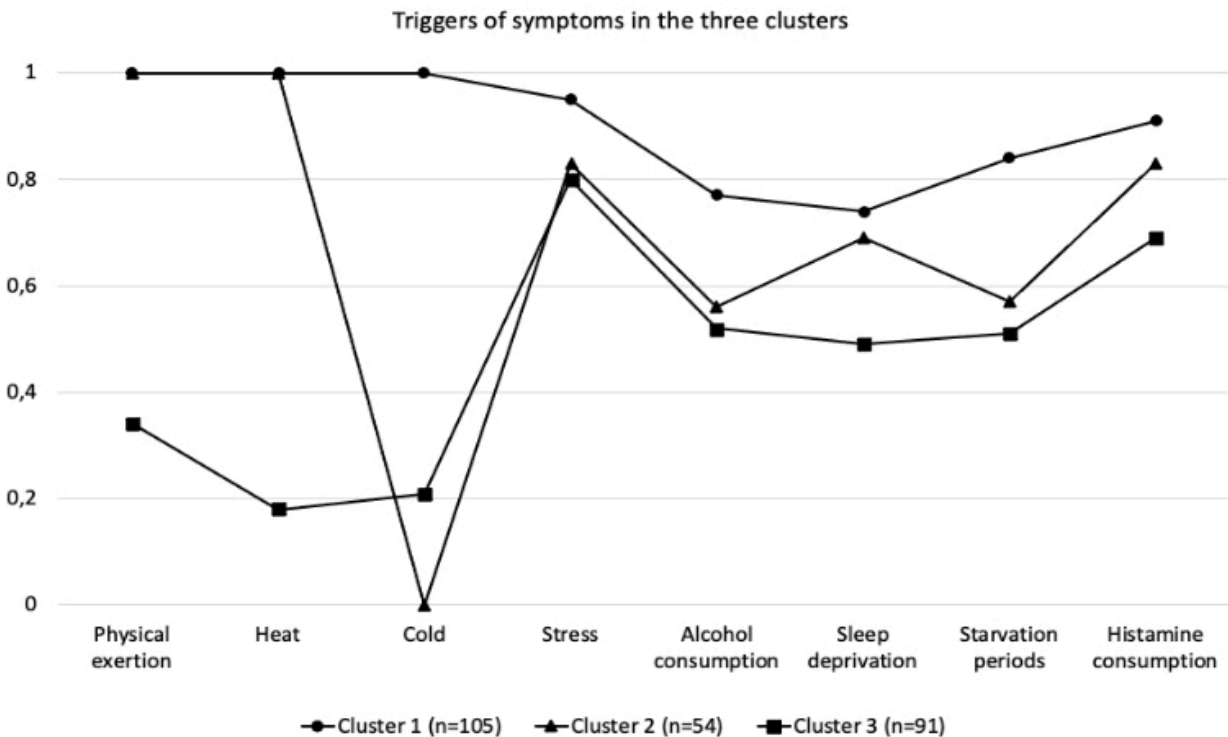


Abb. 4: Übersicht der Auslöser in den verschiedenen Clustern Dargestellt sind die in der Checkliste abgefragten Auslöser für die verschiedenen Cluster. Ein Wert von 1 bedeutet dabei, dass alle Patienten des Clusters den Auslöser angaben. Ein Wert von 0 hingegen bedeutet, dass kein Patient des Clusters diesen Auslöser nannte. Entnommen aus (Häder et al. 2023).

In einem nächsten Schritt erfolgte ein Vergleich der Cluster hinsichtlich der klinischen Symptomatik. Dabei wurden die verschiedenen Symptome von Patienten der ersten beiden Cluster signifikant häufiger als von Patienten des Cluster 3 angegeben. Dies zeigte sich in allen Symptombereichen. Denn Patienten von Cluster 1 und 2 gaben abdominale, kardiale, dermatologische, respiratorische und neurologische Beschwerden häufiger an als Patienten des dritten Clusters. Ein Unterschied zwischen Cluster 1 und Cluster 2 zeigte sich lediglich beim Symptom „Kopfschmerzen“, das von Cluster 1 noch einmal wesentlich häufiger als von den anderen Patientengruppen genannt wurde. Ansonsten wurden die verschiedenen Symptome in Cluster 1 und 2 ähnlich häufig angegeben.

1.4 Diskussion

Gerade bei komplexen Erkrankungen wie dem MCAS, bei dem die Symptome durch ubiquitär vorhandene Botenstoffe hervorgerufen werden, treten Symptome in verschiedenen Organsystemen gemeinsam auf und werden durch verschiedene Auslöser hervorgerufen. Um Ordnung in die Vielzahl von Symptomen, Auslösern und ihren Zusammenhängen zu bringen, eignen sich die Assoziationsanalysen. So können Verbindungen zwischen verschiedenen Krankheitsmerkmalen hergestellt und strukturelle Zusammenhänge aufgedeckt werden. So ergibt sich aus dem Zusammenhang von dermatologischen Beschwerden und körperlicher Anstrengung eine direkte Konsequenz für den Patienten. Er hat mit körperlicher Anstrengung einen Anhaltspunkt für seine Beschwerden und kann möglicherweise durch Meiden oder verminderte Exposition gegenüber dem Auslöser seine Symptome reduzieren und die Symptomkontrolle gleichzeitig erhöhen. Anders ist dies bei den respiratorischen Beschwerden, denen kein Auslöser klar zugeordnet werden kann. Für sie ergibt sich ein klarer Bedarf von weiterer klinischer Forschung, um diese besser einordnen zu können.

Der festgestellte Zusammenhang vom NMH-Wert und dem Geschlecht des jeweiligen Patienten lässt verschiedene Szenarien denkbar erscheinen. Entweder weisen Frauen generell erhöhte NMH-Werte auf und es fehlt eine Anpassung des Wertebereiches für das jeweilige Geschlecht. Oder es zeigt sich, dass die in die Studie eingeschlossenen Frauen tatsächlich eine erhöhte Mastzellaktivität aufweisen und somit zumindest laborchemisch, schwerer betroffen sind.

Wie aus diesen exemplarischen Darstellungen ersichtlich wird, bietet diese Methode großes Potential. Jedoch muss auch konstatiert werden, dass mechanistische Zusammenhänge letztendlich nur auf molekularer Ebene detektiert werden können. Denn aus den Daten lassen sich zwar Zusammenhänge herauslesen, jedoch kann keine Aussage über die Kausalität getroffen werden. Deswegen sollten die Ergebnisse als vorläufiges Ergebnis gewertet werden.

Bereits bei anderen Erkrankungen konnte gezeigt werden, welchen hohen Stellenwert Clusteranalysen für die klinische Forschung haben. Insbesondere bei komplexen Erkrankungen konnten durch cluster-analytische Analysen von Fragebögen klinisch relevante Subgruppen herausgearbeitet werden. Beispiele für solche Arbeiten finden sich unter anderem für den Lupus erythematoses (Margiotta et al. 2019) und die Fibromyalgie (de Souza et al. 2009). Auch wurde für das Reizdarmsyndrom gezeigt, wie wichtig eine Clusteranalyse für die klinische Praxis sein kann. So konnten durch eine Clusteranalyse Diagnosekriterien verfeinert und die Bedeutung weiterer Faktoren für die Erkrankung und ihre Klassifikation herausgearbeitet werden. Im Falle des Reizdarmsyndroms waren dies unter anderem psychologische Aspekte, wie zum Beispiel Angst, die eine unterschiedliche Gruppierung von Patienten bedingten (Windgassen et al. 2018).

In dieser Arbeit liegt das zentrale Ergebnis in der Unterscheidung der drei Gruppen in ihrer Reaktion auf thermische Auslöser. Wie für Clusteranalysen üblich, können die drei Cluster benannt werden. Das Cluster 1 kann als „high responder Gruppe“ betitelt werden mit ausgeprägter Reaktion auf Hitze und Kälte. Im Gegensatz dazu, bildet das Cluster 3 die „low responder Gruppe“ mit geringer Reaktion auf Hitze und Kälte. Das Cluster 2 steht zwischen den beiden, mit einer ausgeprägten Reaktion auf Hitze und keiner Reaktion auf Kälte. Aufgrund der Stellung zwischen den anderen beiden Clustern, können die Patienten als „intermediate responder Gruppe“ bezeichnet werden.

Beim MCAS handelt es sich um eine immer noch unzureichend verstandene Erkrankung mit komplexem klinischem Erscheinungsbild. Die Symptome und Auslöser variieren bei den Patienten mitunter sehr stark. Während ein Patient vor allem Hitze als Auslöser und Atemwegsbeschwerden beklagt, kann ein zweiter Patient einen ganz anderen Auslöser benennen und statt Atemwegsbeschwerden vor allem abdominale Beschwerden nennen. Aus diesem Grund erschien eine Clusteranalyse methodisch sinnvoll. Durch eine solche

Analyse konnten klinisch relevante Subgruppen herausgearbeitet werden, die bisher unbekannt waren. Normalerweise handelt es sich bei MCAS-Patienten um ein großes Kollektiv, das zwar unter der gleichen Diagnose firmiert, sich aber sehr unterschiedlich präsentiert. Durch die Bildung von Subgruppen ergibt sich ein erster Anhaltspunkt, Patienten einzuteilen und eine einfach umzusetzende Ersteinschätzung vorzunehmen.

Wie sich in den Analysen zeigte, kann bei Patienten, die weder Hitze noch Kälte angeben, von weniger klinischen Symptomen ausgegangen und ein besserer Verlauf angenommen werden. Anders sieht es bei Patienten mit beiden Auslösern aus. Diese sollten eine ausführliche Anamnese erhalten und gezielt nach ihren Beschwerden befragt werden. Dies bietet vor allem, im oft hektischen, klinischen Alltag eine gute Grundlage. Denn kommen MCAS-Patienten in die Praxis ist zunächst völlig unklar, wie schwer sie betroffen sind und welche Beschwerden für sie im Vordergrund stehen. Therapeutisch können die Patienten gleichzeitig auf die Wichtigkeit der Auslöser und das weitgehende Meiden dieser hingewiesen werden.

Damit ist diese Arbeit ein Schritt in Richtung der personalisierten Medizin. Dabei geht man davon aus, dass wegen interindividueller Unterschiede von Patienten eine auf das Individuum zugeschnittene Diagnostik und Therapie sinnvoll und notwendig ist (Goetz und Schork 2018). Grundlage für personalisierte Medizin ist immer eine fundierte Datenbasis. Diese kann molekulare Daten, aber auch klinische Daten von Patienten enthalten. Je besser die Datengrundlage ausfällt, desto individualisierter kann die Diagnostik und Therapie auf den Patienten zugeschnitten werden. Ergebnisse solcher Untersuchungen könnten direkte Konsequenzen haben, zum Beispiel ob ein MCAS-Patient eher einen IgE-Antikörper, einen Mastzellstabilisator, ein Antihistaminikum oder womöglich eine ganz andere Therapie benötigt. Erste Ansätze gibt es beispielsweise für Nahrungsmittelallergien, wo in Studien bestimmte Phänotypen erstellt und voneinander abgegrenzt wurden (Deschildre et al. 2017).

Da es sich bei den Daten zu Symptomen und Auslösern um binäre Daten handelt, sind die Ergebnisse als präliminäre Studie zu interpretieren. Um die Ergebnisse weiter zu festigen und zu verfeinern, sollten Studien im longitudinalen Design mit Daten auf einem höheren Skalenniveau durchgeführt werden. Dadurch könnten Abstufungen innerhalb der Symptomatik besser dargestellt und Subgruppen noch besser abgegrenzt und

charakterisiert werden. Durch ein longitudinales Design ergibt sich zudem der Vorteil, dass gleichzeitig der Verlauf der Beschwerden erfasst wird. Durch eine nur einmalig stattfindende Abfrage kann das Ergebnis verzerrt werden. Methodisch käme dafür eine überarbeitete Checkliste in Frage. In dieser könnten Patienten ihre Symptomschwere beispielsweise von 0 (gar keine Beschwerden) bis 10 (höchste Intensität) angeben. Mit einer engmaschigen, sich wiederholenden Abfrage könnte zusätzlich eine Veränderung der Klinik festgestellt werden.

1.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die erstmalige Anwendung von Cluster- und Assoziationsanalysen beim Mastzellaktivierungssyndrom. Bei diesem handelt es sich um eine bisher wenig erforschte, schwer greifbare Erkrankung mit mannigfaltigen Symptomen in verschiedenen Organsystemen. Ziel dieser Arbeit war es, klinisch relevante Subgruppen von Patienten mit diesem Krankheitsbild herauszuarbeiten, um die Diagnostik zu erleichtern und die Therapie zu verbessern.

Die Datenbasis dafür bildete ein Fragebogen, der von 250 diagnostizierten Patienten vorlag und verschiedene Symptome und Auslöser abgefragt hatte. Zudem wurden bestimmte krankheitsspezifische Laborparameter und Grunddaten berücksichtigt. Mit den gewonnenen Daten wurden Cluster- und Assoziationsanalysen durchgeführt, um Muster in den Angaben der Patienten zu erkennen. Aufgrund der Datenstruktur kamen hierarchische und Two-Step Clusteranalysen zur Anwendung.

Final konnten drei Cluster gebildet werden: Cluster 1, die „high responder“, zeigte eine starke Reaktion auf Hitze und Kälte. Cluster 2, die „intermediate responder“, reagierte ebenfalls auf Hitze, jedoch nicht auf Kälte. Cluster 3, die „low responder“, hatte eine insgesamt geringere Reaktion auf thermische Auslöser. Darüber hinaus gaben das high- und intermediate responder Cluster häufiger die in der Checkliste aufgeführten Beschwerden an als das low responder Cluster. Mithilfe der Assoziationsanalysen wurden signifikante Zusammenhänge zwischen Symptomen und Auslösern festgestellt. So war körperliche Anstrengung mit dermatologischen Beschwerden und Histaminkonsum mit

abdominellen Beschwerden assoziiert und neurologische Beschwerden traten häufig zusammen mit anderen Symptomen auf.

Die Ergebnisse der Analysen zeigen, dass eine differenzierte Betrachtung von Symptomen und Auslösern zu einer besseren klinischen Einschätzung von Patienten führen kann. Dadurch können sich individuelle Behandlungsstrategien ergeben, die, im Sinne der personalisierten Medizin, zu einer verbesserten Symptomkontrolle führen können. Mit den Erkenntnissen dieser Arbeit wurde eine Grundlage gebildet, die Anlass für weitere Studien bietet. Folgestudien sollten im besten Fall im longitudinalen Design mit hohem Skalenniveau durchgeführt werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Advenier C, Ruff F. [Cromoglycic acid (disodium cromoglycate) and inhibitors of mast cell degranulation]. *Sem Hop* 1984; 23: 659–664

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 (Berl)* 2020; 8: 137-152

Afrin LB, Molderings GJ. A concise, practical guide to diagnostic assessment for mast cell activation disease. *WJH* 2014; 4: 1-8

Afrin LB, Pöhlau D, Raithel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J, Maurer UM, Harzer S, Molderings GJ. Mast cell activation disease: An underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav Immun* 2015; 50: 314–321

Albert-Bayo M, Paracuellos I, González-Castro AM, Rodríguez-Urrutia A, Rodríguez-Lagunas MJ, Alonso-Cotoner C, Santos J, Vicario M. Intestinal Mucosal Mast Cells: Key

Modulators of Barrier Function and Homeostasis. *Cells* 2019; 8: 1-24

Deschildre A, Lejeune S, Cap M, Flammarion S, Jouannic L, Amat F, Just J. Food allergy phenotypes: The key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 1125–1137

Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1843–1851

Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril* 2018; 109: 952–963

Häder T, Molderings GJ, Klawonn F, Conrad R, Mücke M, Sellin J. Cluster-Analytic Identification of Clinically Meaningful Subtypes in MCAS: The Relevance of Heat and Cold. *Dig Dis Sci* 2023; 68: 3400-3412

Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, Hagel H-J, Hagel E, Dauth W, Kressel J, Regnet T, Rosenberg A, Neurath MF, Molderings GJ, Raithel M. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2013; 386: 789–793

Kibsgaard L, Skjold T, Deleuran M, Vestergaard C. Omalizumab induced remission of idiopathic anaphylaxis in a patient suffering from indolent systemic mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 363–364

Kolck UW, Haenisch B, Molderings GJ. Cardiovascular symptoms in patients with systemic mast cell activation disease. *Transl Res* 2016; 174: 23-32

Margiotta DPE, Fasano S, Basta F, Pierro L, Riccardi A, Navarini L, Valentini G, Afeltra A. Clinical features of patients with systemic lupus erythematosus according to health-related quality of life, entity of pain, fatigue and depression: a cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 535–539

Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS one* 2013; 8: e76241

Molderings GJ, Zienkiewicz T, Homann J, Menzen M, Afrin LB. Risk of solid cancer in patients with mast cell activation syndrome: Results from Germany and USA. *F1000Res* 2017; 6: 1-12

Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy* 2015; 70: 1052–1061

Odegard JM, Nepom GT, Wambre E. Biomarkers for Antigen Immunotherapy in Allergy and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol* 2015; 161: 44–50

Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding Spectrum of Mast Cell Activation Disorders: Monoclonal and Idiopathic Mast Cell Activation Syndromes. *Clin Ther Elsevier* 2013; 35: 548–562

Qureshi AA, Friedman AJ. A Review of the Dermatologic Symptoms of Idiopathic Mast Cell Activation Syndrome. *J Drugs Dermatol* 2019; 18: 162–168

Schendera CF. Clusteranalyse mit SPSS: Mit Faktorenanalyse. München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2011

de Souza JB, Goffaux P, Julien N, Potvin S, Charest J, Marchand S. Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatol Int* 2009; 29: 509–515

Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedoszytko M, Siebenhaar F, Sperr WR, Elberink JNGO, Butterfield JH, Alvarez-Twose I, Sotlar K, Reiter A, Kluij-Nelemans HC, Hermine O, Gotlib J, Broesby-Olsen S, Orfao A, Horny, HP, Triggiani M, Arock M, Schwartz LB, Metcalfe DD. Proposed Diagnostic Algorithm for Patients with Suspected Mast Cell Activation Syndrome (MCAS). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1125-1133

Weinstock LB, Pace LA, Rezaie A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast Cell Activation Syndrome: A Primer for the Gastroenterologist. *Dig Dis Sci* 2020; 66: 965-982

Windgassen S, Moss-Morris R, Goldsmith K, Chalder T. The importance of cluster analysis for enhancing clinical practice: an example from irritable bowel syndrome. *J Ment Health* 2018; 27: 94–96

Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Bonn, 2006: Fragebogen zur Feststellung eines Mastzellmediatorsyndroms. Verfügbar unter: <https://www.humangenetics.uni-bonn.de/de/forschung/forschungsprojekte/mastzellerkrankungen/checklistepatientenversion> (Zugriffsdatum 01.06.2022)

2. Veröffentlichung

Digestive Diseases and Sciences
<https://doi.org/10.1007/s10620-023-07921-5>

ORIGINAL ARTICLE



Cluster-Analytic Identification of Clinically Meaningful Subtypes in MCAS: The Relevance of Heat and Cold

Tinus Häder^{1,2} · Gerhard J. Molderings³ · Frank Klawonn^{4,5} · Rupert Conrad⁶ · Martin Mücke^{1,7} · Julia Sellin^{1,7}

Received: 15 July 2022 / Accepted: 10 March 2023
 © The Author(s) 2023

Abstract

Background Mast cell activation syndrome (MCAS) is a clinically heterogeneous disease with allergy-like symptoms and abdominal complaints. Its etiology is only partially understood and it is often overlooked.

Aims The aim of this study was to identify subgroups of MCAS patients to facilitate diagnosis and allow a personalized therapy.

Methods Based on data from 250 MCAS patients, hierarchical and two-step cluster analyses as well as association analyses were performed. The data used included data from a MCAS checklist asking about symptoms and triggers and a set of diagnostically relevant laboratory parameters.

Results Using a two-step cluster analysis, MCAS patients could be divided into three clusters. Physical trigger factors were particularly decisive for the classification as they showed remarkable differences between the three clusters. Cluster 1, labeled high responders, showed high values for the triggers heat and cold, whereas cluster 2, labeled intermediate responders, presented with high values for the trigger heat and low values for cold. The third cluster, labeled low responders, did not react to thermal triggers. The first two clusters showed more diverse clinical symptoms especially with regard to dermatological and cardiological complaints. Subsequent association analyses revealed relationships between triggers and clinical complaints: Abdominal discomfort is mainly triggered by histamine consumption, dermatological discomfort by exercise, and neurological symptoms are related to physical exertion and periods of starvation. The reasons for the occurrence of cardiological complaints are manifold and triggers for respiratory complaints still need better identification.

Conclusion Our study identified three distinct clusters on the basis of physical triggers, which also differ significantly in their clinical symptoms. A trigger-related classification can be helpful in clinical practice for diagnosis and therapy. Longitudinal studies should be conducted to further understand the relationship between triggers and symptoms.

Keywords Mast cell activation syndrome · MCAS · Cluster analysis · Systemic mastocytosis · SM · Food intolerance · Histamine · Multisystemic complaints · IBS

Introduction

Mast cell activation syndrome (MCAS) is characterized by allergy-like symptoms as a result of pathologically increased activation of mast cells and is sometimes associated with accumulation of mast cells of abnormal morphology [1].

MCAS-associated symptoms are caused by downstream effects of mast cell mediators, which mast cells release upon activation and which normally play a role in the defense against harmful substances or microorganisms, such as bacteria, parasites, and animal toxins [2, 3]. One important mast cell mediator is histamine, which increases permeability and dilatation of vessels, resulting in swelling and redness [4]. Mast cells are most known for their involvement in type I allergy, in which IgE binds tightly to the mast cell receptor FcεRI and, therefore, induces mast cell activation upon antigen contact [5]. MCAS is clinically indistinguishable from systemic mastocytosis (SM), a rare genetic disease typically caused by mutations in the KIT gene coding for the KIT tyrosine-protein kinase. Both diseases are characterized by

Rupert Conrad, Martin Mücke, and Julia Sellin are senior authors.

An editorial commenting on this article is available at <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07923-3>.

✉ Julia Sellin
 jsellin@ukaachen.de

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 08 April 2023

Springer

increased mast cell activation and accumulation of mast cells in a variety of tissues [6]. The symptoms of MCAS and SM patients are very diverse and include abdominal, neurological, cardiological, respiratory, and dermatological complaints [7–11]. The severity of symptoms ranges from mild over severe to life-threatening [12, 13]. Characteristically, at the beginning of the manifestation of the disease, symptoms occur episodically, and a progression of symptoms is observed during the course of the disease [14].

For a lot of patients, abdominal complaints are the major problem in their disease. These complaints have many similarities with those in irritable bowel syndrome (IBS). IBS is classically characterized by chronic diffuse abdominal pain, constipation, and diarrhea. Studies have shown that refractory IBS patients present with symptoms typical of MCAS and have elevated mast cell-specific laboratory parameters

indicative of mast cell activation [15]. It was also found that IBS patients on ketotifen therapy, an anti-histamine, had a significant reduction in symptoms [16]. Based on these similarities, it appears likely that there is an overlap of the two disorders, highlighting the importance of clear diagnostic criteria and more research about etiology and pathology of both disorders.

MCAS is in real life severely underdiagnosed despite an estimated prevalence of up to 17% [17], with negative consequences for affected patients and the healthcare system. In an effort toward the definition of clear diagnostic criteria for MCAS, two main approaches (termed Consensus 1 and Consensus 2) have emerged [6, 12, 18–24]. The most recent versions of Consensus 1 [20] and 2 [24] assign different criteria as a basis for the diagnosis of MCAS (Table 1). As has been discussed recently [6], the criteria for diagnosis of

Table 1 Overview of the MCAS diagnostic criteria according to Consensus 1 and Consensus 2 as discussed in [6]

Consensus 1 [20]	Consensus 2 [24]
<ol style="list-style-type: none"> 1. Typical clinical symptoms of severe systemic (i.e., involving at least 2 organ systems) mast cell activation include urticaria, flushing, pruritus, angioedema, nasal congestion, nasal pruritus, wheezing, throat swelling, hoarseness, headache, hypotensive syncope, tachycardia, abdominal cramping diarrhea, and anaphylaxis 2. Involvement of mast cells is documented by biochemical changes; preferred marker: increase in serum tryptase level from the individual's baseline to plus 20% + 2 ng/mL; other mast cell-derived markers of mast cell activation (histamine and histamine metabolites, PGD₂ metabolites, and heparin) have also been proposed, but are less specific than tryptase 3. Response of symptoms to therapy with mast cell-stabilizing agents, drugs directed against mast cell mediator production, or drugs blocking mediator release or effects of mast cell-derived mediators 	<p>Major Criterion</p> <p>Constellation of clinical complaints attributable to pathologically increased mast cell activity (mast cell mediator release syndrome)</p> <p>Minor Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Genetic alterations of different MC genes shown to increase mast cell activity 2. Evidence (typically from body fluids such as whole blood, serum, plasma, or urine) of above-normal levels of mast cell mediators including <ul style="list-style-type: none"> • tryptase • histamine or its metabolites (e.g., N-methyl-histamine) • heparin • chromogranin A (note potential confounders of cardiac or renal failure, neuroendocrine tumors, recent proton pump inhibitor use, or chronic atrophic gastritis) • other relatively mast cell-specific mediators (e.g., eicosanoids including prostaglandin (PG) D₂, its metabolite 11-β-PGF_{2α}, or leukotriene E₄) 3. Symptomatic response to inhibitors of mast cell activation or mast cell mediator production or action 4. Multifocal order-disseminated infiltrates of mast cells in marrow and/or extracutaneous organ(s) (e.g., gastrointestinal or genitourinary tract; > 19 mast cells/high power field) 5. Abnormal spindle-shaped morphology in > 25% of mast cells in marrow other extracutaneous organs 6. Abnormal mast cell expression of CD2 and/or CD25 (i.e., co-expression of CD117/CD25 or CD117/CD2)
<p>Diagnosis made by demonstrating all three of the above-noted criteria; the diagnosed individual should then be assessed for primary, secondary, or idiopathic MCAS as outlined previously</p>	<p>Diagnosis established upon demonstration of the major criterion combined with at least one minor criterion (and in the unstated but inferred absence of any other disease better accounting for the patient's problems)</p>

Consensus 1 are slightly stricter than those of Consensus 2, whereas, at this point in time, it is debatable which approach is more accurate.

Regardless of stricter or more lenient criteria, both approaches have the goal to improve MCAS diagnosis. Many MCAS patients have not yet been identified as such, are unaware of their disease, and therefore do not benefit from mast cell-specific therapy or even receive inappropriate therapies.

Various medications are used to treat MCAS. These include anti-histamines [25], the mast cell stabilizer cromoglycic acid [26], and slow-release vitamin C [27], which all reduce mast cell activity and can reduce symptoms. In cases of treatment failure, immunosuppressants or omalizumab [28] can be tried [1]. A facultative symptomatic treatment is necessary to break the vicious cycle of continuously mutually activating mast cells. Prerequisite for a response to every drug therapy is the avoidance of mast cell trigger factors [10, 12].

As mentioned above, MCAS is a disorder with variable clinical presentation [6]. Accordingly, symptoms, triggers, and laboratory values vary widely among patients. Against this background and the estimated high prevalence [14], it is evident that a more precise characterization of specific subgroups could facilitate diagnosis and therapy. Cluster analysis is an explorative statistical procedure in which subgroups, i.e., clusters, are formed on the basis of various characteristics. Cluster analyses have already proven to be beneficial in the characterization of other clinical diseases, such as fibromyalgia [29] and irritable bowel syndrome [30]. We therefore conducted a cluster analysis of MCAS patients based on symptoms and triggers, with the aim of simplifying the classification of patients on the basis of their medical history and open the road toward a more personalized therapy.

Methods

Participants

Data of 250 MCAS patients were included in the study either from the specialized private practice of one of the authors (MM) or from the Center for Rare Diseases at Bonn University Hospital, between January 2019 and June 2020. Requirements for inclusion in the study were an age of at least 18 years and a proven mast cell activation syndrome according to consensus 2 criteria [6]. Patients completed the checklist as part of the diagnostic procedure. In this process, a conspicuous score in the checklist represented one criterion for the diagnosis of MCAS. Only patients in whom the diagnosis was subsequently confirmed by the minor criteria *abnormal biopsy result* and/or *abnormalities in mast cell-specific laboratory parameters* were included in this study.

Instruments and Collected Data

The previously published checklist [14, 21] for the detection of mast cell mediator release syndrome [14] served as the data basis. In this checklist, patients were asked in a binary fashion for various abdominal, neurological, cardiological, dermatological, and respiratory symptoms as well as certain factors leading to elicitation or exacerbation of symptoms [14]. The initial trigger of the complaints could be named in a free text column. In addition, data on age, sex, weight, and height were collected. Mast cell-specific laboratory parameters such as tryptase in blood and *N*-methylhistamine in urine had been assessed for more than 180 patients by MVZ Labor Quade, Cologne, Germany. Chromogranin A, neuron-specific enolase, and immunoglobulin E levels had also been determined for the vast majority of MCAS patients [31–34].

Statistical Analysis

Cluster Analysis

Two-step [35] and hierarchical [36] cluster analyses were performed using SPSS version 27.0 for macOS from IBM SPSS, Chicago IL, USA. Factors that trigger discomfort or lead to worsening of discomfort turned out to lead to separable clusters and were therefore considered for cluster analysis. These included physical exertion, heat, cold, stress, alcohol consumption, sleep deprivation, periods of starvation, and consumption of histamine-containing foods. Bayesian information criterion (BIC) was used to determine the optimal number of clusters. Cluster solutions were compared with the silhouette measure for cohesion and separation. In the second step, the three identified clusters were compared in terms of baseline data collected, symptoms, and laboratory values using cross-tabulations. Significant differences in the subgroups were detected using the Chi-square test for categorical and the Kruskal–Wallis test for continuous variables. *p*-values of ≤ 0.01 were considered significant.

Clinical Associations

Possible associations between sex, triggers, symptoms, and laboratory values were calculated. For two binary variables, the *p*-value was calculated by Fisher's exact test. When comparing a binary variable with a numerical one, the *p*-value for the Wilcoxon–Mann–Whitney test was calculated. In this study, due to a wide variety of questions and the exploratory nature of the study, many tests for significance were performed. It should therefore be noted that with a significance level of $p \leq 0.01$, there is an average of 1 × erroneous rejection of the null hypothesis in 100 tests performed.

◀**Fig. 1** **A** The prevalence of the triggers in the study cohort is given as a percentage. **B** The prevalence of initial triggers is given as a percentage. **C** Result of two-step cluster analysis. A value of 1 means that 100 percent of the patients in the cluster reported this trigger, whereas a value of 0 indicates that none of the patients reported it. **D** Prevalence of the symptoms in the three clusters given as a percentage. *p*-values were calculated with chi-square test

Results

Description of the Collective

In the MCAS patient cohort, about 86% were female. The average patient age was 45 years (range 18–84 years). The mean weight of the patients was within the normal range with a BMI of 23.2 kg/m² (range 12.4–46.2 kg/m²).

Triggers of symptoms varied widely, with stress and consumption of histamine-containing foods reported most frequently (Fig. 1A). Heat was named as a trigger factor more often than cold. The initial trigger could be identified by almost half of the patients and was mainly related to stress, surgery or hospitalization, and infections (Fig. 1B).

The symptoms reported by the MCAS patients were very variable and affected different organ systems, including various abdominal, neurological, respiratory, cardiological, and dermatological symptoms. Neurological complaints, in particular word-finding disorder and weakness/exhaustion, affected almost every patient in the collective (Fig. 2A). On the other hand, other symptoms, in particular dermatological complaints, affected smaller subgroups (Fig. 2B–E). In the majority of the collective, symptoms occurred episodically and many observed a shortening of symptom-free intervals (Fig. 2F).

Laboratory chemistry showed an increase of the mean and median value only for N-methylhistamine. Tryptase, immunoglobulin E, chromogranin A, and neuron-specific enolase showed abnormal values only in a few patients (Fig. 4A–E).

Two-Step Cluster Analysis Worked Better than Hierarchical Cluster Analysis

To identify clusters, hierarchical cluster analyses were performed first. Although the resulting clusters showed already great similarity with the final results, they were not completely stable with regard to cluster size and values for the respective triggers in response to altered data sorting. Therefore, a two-step cluster analysis for binary data was conducted, since it is typically more robust with regard to sorting dependency [37]. However, using the two-step cluster analysis and taking all factors into account also shows a slightly varying result with different sorting of the data. For this reason, a predictor importance table supplied with the two-step cluster analysis was generated. This showed with descending influence physical exertion, heat, and cold as

the three most important provoking factors (Fig. 3A). The other triggers showed a significant decrease in importance and therefore were not chosen as cluster variables, but were presented via cross-tabulations. Setting physical exertion, heat, and cold as variables and log-likelihood as a measure of quality, a robust clustering result was shown, which remained unchanged with different sorting of the data.

Bayesian information criterion (BIC) was used to determine the optimal number of clusters. The largest changes in the values were seen when jumping from a 1- to a 2-cluster solution and from a 2- to a 3-cluster solution. At 4 clusters and beyond, the curve flattened and the BIC values changed only slightly (Fig. 3B). The decision for a 3-cluster solution was made due to the better silhouette measure for cohesion and separation compared to the 2-cluster solution (Fig. 3C–D). In addition, the 3-cluster solution provided the best content interpretability (not shown).

The results showed that MCAS patients could be classified into three groups based on the factors that provoke symptoms or cause an exacerbation of existing symptoms (Fig. 1C). These factors include physical exertion, heat, cold, stress, alcohol consumption, insomnia, periods of starvation, and histamine consumption.

Cluster 1 Responded to All Triggers

The largest cluster with a total of 105 patients showed high scores on all triggers (Fig. 1C). Discomfort was particularly triggered by physical exertion, heat, and cold; the three triggers were reported by all patients of cluster 1. Less important was sleep deprivation and alcohol consumption, although these triggers were still mentioned by at least 70 percent of the patients of cluster 1 (Fig. 1C).

Cluster 2 Did Not React to Cold

In the smallest cluster (54 patients), cold was not a trigger of discomfort (Fig. 1C). Main triggers were instead physical exertion and heat which were reported by all patients of the cluster (Fig. 1C). The response to the other provoking factors was similar to that of the third cluster, but slightly more pronounced. Alcohol consumption and starvation periods were the least mentioned provoking factors (Fig. 1C).

Cluster 3 Showed Little Response to Physical Factors

The third cluster, consisting of 91 patients, showed the least response to the mentioned triggers (Fig. 1C). In contrast to the first two clusters, physical exertion and temperature extremes were not significant factors (Fig. 1C). Except for stress, the other triggers mentioned above were reported less by this group of patients than by those in clusters 2 and especially 1 (Fig. 1C).

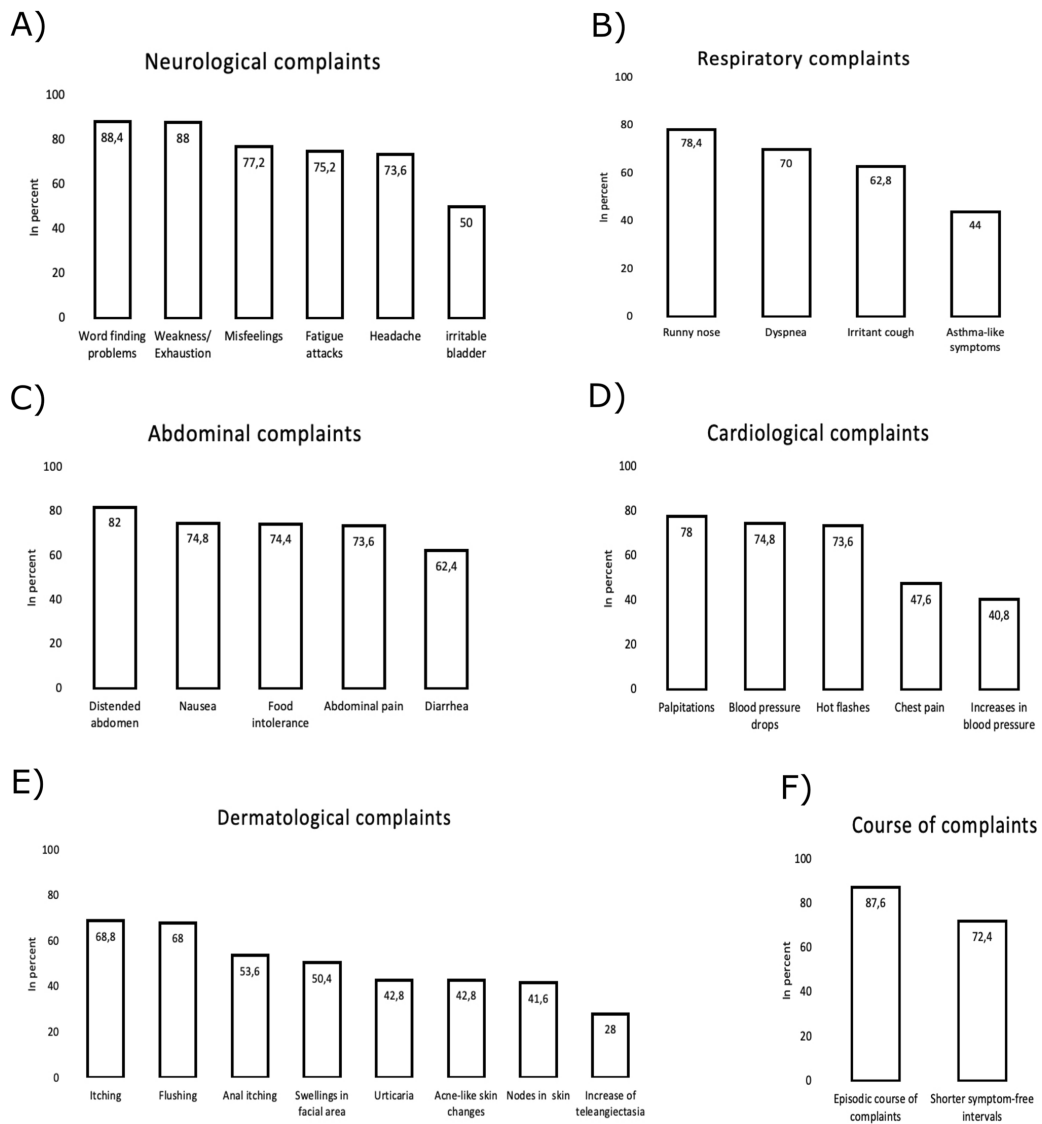


Fig. 2 The respective prevalence of Abdominal (A), Respiratory (B), Neurological (C), Cardiological (D), and Dermatological (E) are given as percentage. In F, the prevalence are given for progressive course of the complaints

Clinically, Clusters 1 and 2 Were More Severely Affected than Cluster 3

In the second step, the prevalence of the symptoms in the three clusters was compared (Fig. 1D). Patients from clusters 1 and 2 reported abdominal, cardiac, dermatologic,

respiratory, and neurologic symptoms significantly more frequently than those of the third cluster (Fig. 1D). This was most pronounced for cardiological and dermatological symptoms. Increases in blood pressure, for example, were reported approximately twice as often by the first two clusters than by the third, and acne-like skin changes also

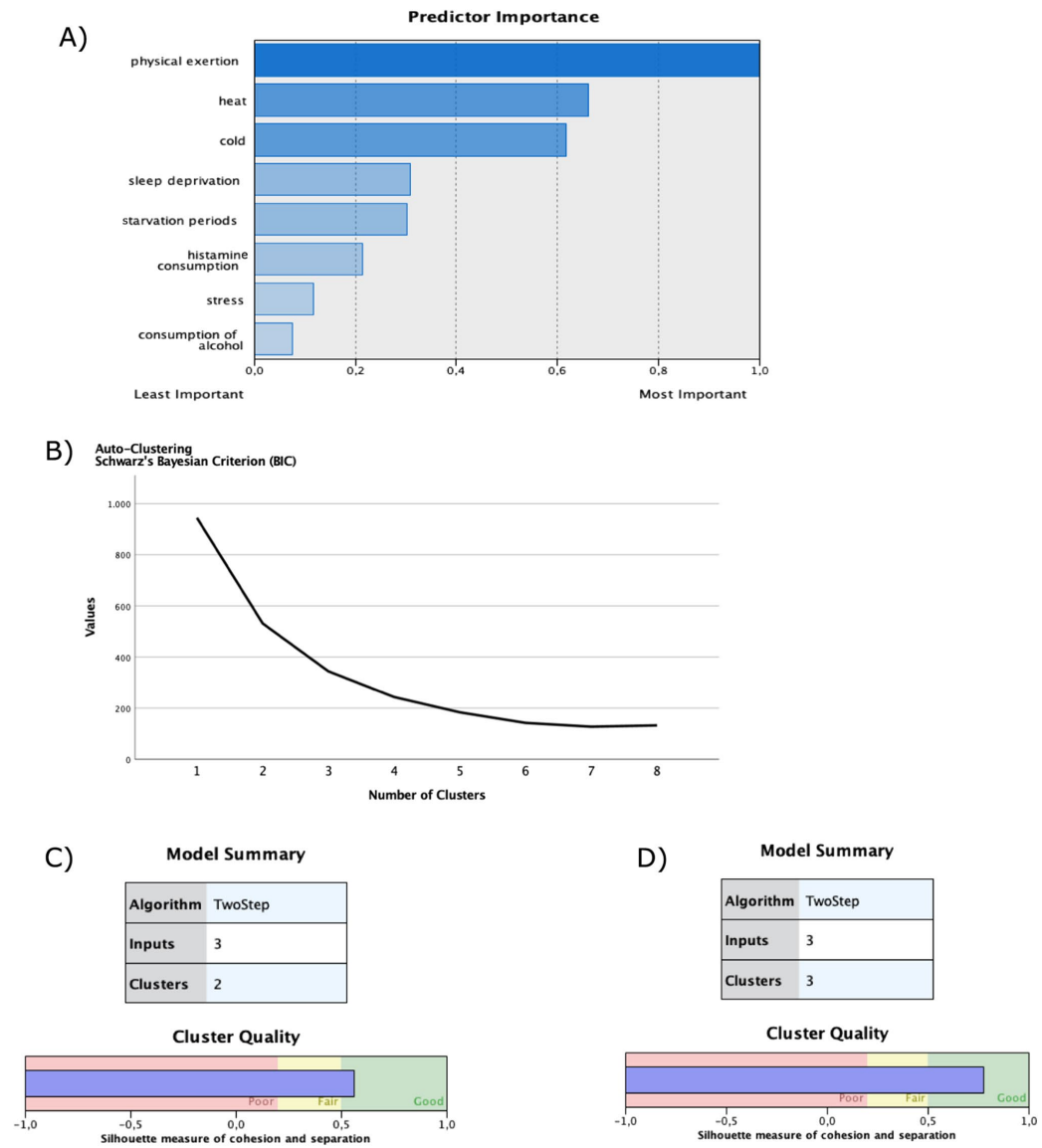


Fig. 3 A Predictor importance table created with SPSS two-step cluster analysis. The formation of the clusters should be limited to the most important factors [47]. In this example, these could be clearly identified as physical exertion, heat, and cold. B Chart created with SPSS two-step cluster analysis, BIC values against number of clusters. The largest change in BIC values marks the optimal number of

clusters. The largest change in BIC values was seen in the step from a 1 cluster to a 2 cluster and in the change from a 2-cluster to a 3-cluster solution. C Silhouette measure of cohesion and separation for a 2-cluster solution, the larger the silhouette measure for cohesion and separation becomes, the better the cluster result. D Silhouette measure of cohesion and separation for a 3-cluster solution

occurred more than twice as frequently in the first two clusters. The first and the second cluster, on the other hand, did not differ significantly with regard to reported symptoms (Fig. 1D). Differences between these two patient groups (however, not reaching the level of significance) may exist with regard to neurological complaints and may reach statistical significance in future studies with larger patient numbers.

Laboratory Chemistry Results Between the Clusters

Laboratory chemistry revealed no evidence for significant differences between the three clusters with respect to the laboratory parameters immunoglobulin E, N-methylhistamine, trypsinase, neuron-specific enolase, and chromogranin A (results not shown).

Association Analysis of Symptoms and Triggers

As our analysis revealed clusters that differed with respect to symptom triggers, we next asked if different triggers are typically associated with specific symptoms or if certain symptoms typically occur together. Indeed, closer inspection showed that abdominal symptoms were primarily triggered by histamine consumption. In addition, they were associated with episodic symptom onset and symptom progression during the course of the disease (Table 2).

For respiratory symptoms, no trigger showed a clear significant association with multiple respiratory symptoms. However, respiratory complaints co-occurred with symptoms in several other systems of the body, particularly neurological symptoms, like fatigue attacks, headache, and word-finding disorders (Table 2).

Dermatological complaints were most often associated with the trigger physical exertion. In particular, the occurrence of flushing, itching, and acne-like skin lesions showed a significant relationship to physical activity. Skin and mucous membrane complaints occurred together with respiratory complaints, such as runny nose and irritable cough (Table 2).

The triggers of the cardiological complaints were diverse. These symptoms were associated with the occurrence of

physical weakness and exhaustibility as well as fatigue attacks (Table 2).

Neurological complaints were mainly triggered by physical exertion and periods of hunger. Cold led to symptoms of weakness and fatigue as well as headaches. Heat played only a minor role with regard to this symptom group. Neurological complaints showed many associations with other symptoms, especially cardiac and respiratory symptoms (Table 2).

There was a significant association between gender and renal N-methylhistamine excretion. Women had significantly higher mean and median values than men. In both sexes, median and mean values were above the reference value of $6.5 \mu\text{g}/\text{mmol}/\text{Cr}/\text{m}^2$ Body Surface Area (Fig. 4F).

All calculated *p*-values of associations between symptoms and triggers can be found in Supplemental Table 1.

Discussion

Cluster Analysis

The central result of the present study is the possibility to divide MCAS patients into clinical subgroups. Taken together, the MCAS patient collective presents with a uniform reaction to stress, consumption of histamine, alcohol consumption, insomnia, and periods of hunger. The crucial difference appears in the evaluation of heat and cold as trigger factors, which resulted in the emergence of three clusters:

- Cluster 1 can be considered as the group of high responders; complaints were caused by many triggers, including temperature changes in either direction. The latter were reported by all patients of the cluster.
- Cluster 2 comprises the intermediate responders, who stated heat as a trigger but not cold, in contrast to the first cluster.
- Cluster 3 covers the low responders, who were particularly notable for their low response to the main triggers of the first two clusters.

Classification of patients into three clusters allows the division of MCAS patients on the basis of their medical

Table 2 Associations between symptoms and triggers

Symptom section	Most commonly associated triggers	Associations
Abdominal complaints	Histamine consumption	Episodic course of symptoms; symptom progression
Dermatological complaints	Physical exertion	Respiratory symptoms (especially runny nose and irritable cough)
Cardiological complaints	Manifold	Hot flushes; weakness and fatigue
Respiratory complaints	No clear association	Mostly neurological symptoms
Neurological complaints	Physical exertion; starvation periods	Many associations (especially cardiological and respiratory symptoms)

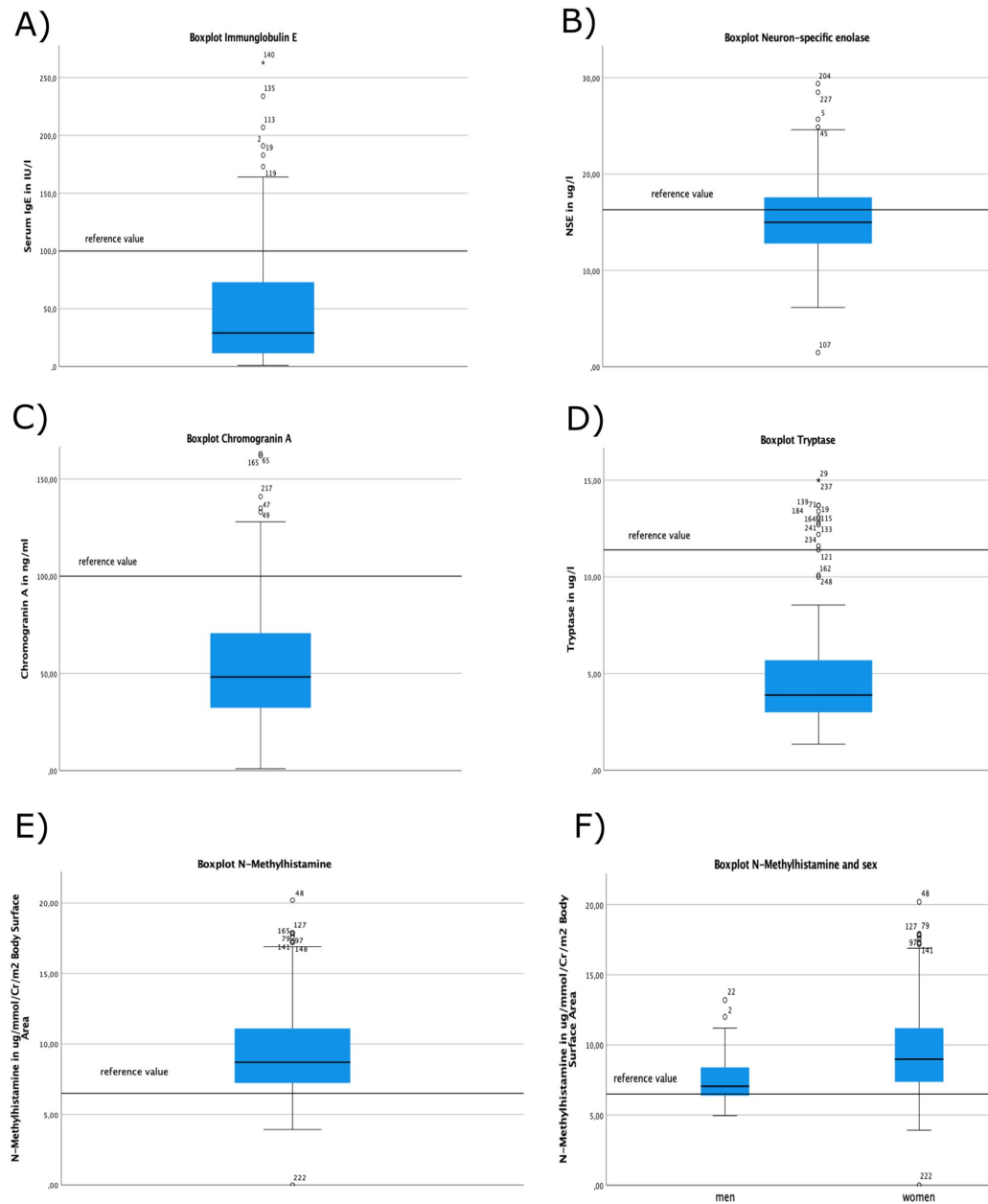


Fig. 4 A to E Boxplots for the respective laboratory parameters were in the reference range. F Boxplots of NMH created separately for men and women. The difference in urine NMH concentration between men and women was statistically significant as indicated by the *p*-value calculated with Wilcoxon–Mann–Whitney Test. Laboratory chemistry revealed normal mean values and medians for

tryptase, chromogranin A, neuron-specific enolase, and immunoglobulin E (A–E). *N*-methylhistamine (NMH) in urine was elevated (average of 9.7 $\mu\text{g}/\text{mmol}/\text{Cr}/\text{m}^2$ Body Surface Area versus the reference value of <6.5). 75% of MCAS patients had median NMH levels above the reference value (F). The median NMH excretion was significantly higher in women than in men (F)

history. Physical triggers such as heat and cold are well known from previous studies [38, 39]. Similar findings can be observed in SM patients [40]. From a methodological perspective, a cluster analysis on the basis of trigger factors has not yet been applied to MCAS patients. Our study confirms the usefulness of this approach in MCAS patients as it allows for the subtyping of patients based on the anamnesis regarding the two physical triggers heat and cold, which is not only clinically meaningful but also can serve as an easily accessible and therefore an economic way to gain an estimate of the patient's needs. Patients who report heat and/or cold will usually have more clinical symptoms (Fig. 1D) and require closer medical care than patients who do not report either trigger. Clusters 1 and 2 typically show more symptoms overall, but especially many dermatological and cardiological symptoms, to which special attention should therefore be paid.

The commonly used laboratory parameters immunoglobulin E, N-methylhistamine, tryptase, neuron-specific enolase, and chromogranin A did not show any significant differences in the three clusters and therefore cannot serve as indicators for one of the clusters. This is in accordance with previous reports showing that laboratory values are highly diverse among patients and do not correlate with diseases severity or symptoms ([6] and references therein).

Our results highlight the relevance of trigger factors and underline once more that patients should be advised to observe and subsequently avoid their specific triggers, in addition to drug therapy [1]. While three distinct clusters of patients emerged from our analysis, it should however be noted that individual complaints vary greatly among patients overall.

This type of heterogeneity among patients poses particular challenges not only to diagnosis, but also therapy. The relatively new field of precision medicine attempts to extract information, often from large amounts of data, aiming at providing personalized therapies based on the precise understanding of individual or stratified differences among patients, in order to be able to deliver to each patient the best type of therapy at the optimal time point and dosage to maximize efficiency [41]. At the same time, it enables the identification of specific biomarkers for identification of the optimal therapy for an individual patient. Our study could be seen as a first step toward tackling this heterogeneity in MCAS, although much more data combined with machine or deep learning strategies would be needed to identify precise differences between patients. For such an approach, several omics data would ideally be needed, e.g., patient genomes, single-cell omics of mast cells, (gut) microbiomics, as well as longitudinal, high-resolution data on diet, laboratory parameters and symptoms, and potentially even health monitoring data from wearable or mobile sensors. Knowledge about, e.g., the exact changes in mast cell genetics or

signaling could have direct implications on the best symptomatic therapy, like, for example, the choice between mast cell stabilizers, anti-histamines, anti-IgE antibodies, or suppression of mast cell development [42] or even suggest new types of interventions, including diets to optimize gut microbiota for MCAS patients. Indeed, a specialized sub-area of precision medicine is precision nutrition, which tries to optimize individualized nutritional advice based on large amounts of data and machine learning or deep learning approaches [43], which could prove particularly beneficial for MCAS patients in the future, as many suffer from food intolerances and are often looking for the right diet to manage their symptoms.

Association Analysis

With the help of association analyses, previously unknown relationships between triggers and symptoms could be established. To be more specific, this means for clinical practice that patients with certain complaints can be given recommendations for action to improve their quality of life. This can be illustrated by specific examples: A patient with neurological complaints could be informed about his symptoms being most likely associated with starvation periods and physical exertion. If abdominal complaints occur, a progression of complaints and an episodic course of symptoms can be expected.

It should be noted that this method is rarely used, but offers great potential. In psychiatric research, association analyses and networks are already used to work out which symptoms are central to a disorder and how strongly they are related [44, 45]. With this in mind, it also seems possible that inferences can be made on a mechanistic basis. Thus, certain symptoms could occur together because of the same activation pathway or mediator being responsible. This also requires a better link between clinical and basic research to connect clinical findings with research results at the cellular level [46].

Limitations

The applied symptom checklist currently has a binary scale level. A more differentiated assessment that gives estimates of symptom severity may facilitate the understanding of differences in clinical symptomatology.

Furthermore, patients' symptoms and triggers may change over time, which cannot be assessed by our study design. Therefore, it might be more appropriate to see clusters as disease stages, which evolve over time. Longitudinal, circadian, and environmental changes are also potential confounders for the interpretation of laboratory parameters, which were determined at only one time point as part of the diagnostic process. In follow-up studies,

longitudinal data, including the laboratory parameters, should therefore be collected under controlled conditions (e.g., all patients on a specific diet) and at specific time points during the study, which would furthermore allow the inclusion of more objective data to complement subjective patient-reported experience measures, like the symptom checklist.

Conclusion

This is the first cluster analysis performed in MCAS patients and thus the first approach to dissect the genetically highly heterogeneous disease into less clinically heterogeneous subgroups. Clustering can have an immediate impact on daily clinical practice, as different clusters of a disease could have different needs with regard to therapy and supportive care. In this case, our results show that clinicians should especially take note of the triggers reported by patients, as they point toward different symptom loads that should be expected, which could prompt them to adjust symptomatic therapy accordingly. This is important in order to avoid exacerbation of symptoms by a vicious cycle of constantly mutually activating hyperactive mast cells. The information could be helpful to identify at-risk patients more easily.

The association analyses are new in the sense that they establish connections between triggers and symptoms that have not been described before. This allows an even more differentiated approach to the patient. Depending on which complaints the patient describes, the trigger can be named, a statement can be made about accompanying complaints, and recommendations about measures to reduce complaints can be given.

In summary, our study confirms the utility of a cluster analytic approach and the potential of association analysis to improve the understanding of MCAS and to personalize the therapy. To validate the results of our study, prospective longitudinal studies should be performed in future.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07921-5>.

Author's contribution Conceptualization: TH, RC, MM, and JS. Methodology: TH, FK, RC, and JS. Formal analysis: TH, FK, RC, and JS. Investigation: TH. Resources: TH and MM. Writing—original draft preparation: TH, GJM, RC, MM, and JS. Writing, reviewing, and editing of the manuscript: TH, GJM, RC, MM, and JS. Visualization: TH, FK, and JS. Supervision: FK, RC, MM, and JS. Project administration: RC, MM, and JS.

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

Data Availability The dataset analyzed and discussed is available from the corresponding author upon request.

Declarations

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

Ethical approval The study was approved by the Ethics Committee of the Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Medical Faculty, on April 30th to May 2022.

Consent for publication Not applicable.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial 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-nc/4.0/>.

References


- Molderings GJ, Haenisch B, Brettner S, Homann J, Menzen M, Dumoulin FL et al. Pharmacological treatment options for mast cell activation disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016;389:671–694.
- Piliponsky AM, Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunol Rev*. 2018;282:188–197.
- Kim HS, Kawakami Y, Kasakura K, Kawakami T. Recent advances in mast cell activation and regulation. *F1000Res* 2020;9:F1000.
- da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62:698–738.
- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18:693–704.
- 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)*. 2020;8:137–152.
- Afrin LB, Pöhlau D, Raithel M, Haenisch B, Dumoulin FL, Homann J et al. Mast cell activation disease: an underappreciated cause of neurologic and psychiatric symptoms and diseases. *Brain Behav Immun*. 2015;50:314–321.
- Kolck UW, Haenisch B, Molderings GJ. Cardiovascular symptoms in patients with systemic mast cell activation disease. *Transl Res*. 2016;174:23–32.e1.
- Weinstock LB, Pace LA, Rezaie A, Afrin LB, Molderings GJ. Mast cell activation syndrome: a primer for the gastroenterologist. *Dig Dis Sci*. 2020;66:965–982.
- Picard M, Giavina-Bianchi P, Mezzano V, Castells M. Expanding spectrum of mast cell activation disorders: monoclonal and idiopathic mast cell activation syndromes. *Clin Ther*. 2013;35:548–562.

11. Qureshi AA, Friedman AJ. A review of the dermatologic symptoms of idiopathic mast cell activation syndrome. *J Drugs Dermatol*. 2019;18:162–168.
12. Molderings GJ, Brettner S, Homann J, Afrin LB. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol*. 2011;4:10.
13. Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera allergy and mast cell activation syndromes. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;16:5.
14. Molderings G, Kolck U, Scheurlen C, Brüß M, Frieling T, Raithel M et al. Die systemische Mastzellerkrankung mit gastrointestinal betonter Symptomatik - eine Checkliste als Diagnoseinstrument. *Dtsch med Wochenschr*. 2006;131:2095–2100.
15. Frieling T, Meis K, Kolck U, Homann J, Hülsdonk A, Haars U et al. Evidence for mast cell activation in patients with therapy-resistant irritable bowel syndrome. *Z Gastroenterol*. 2011;49:191–194.
16. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010;59:1213–1221.
17. Molderings GJ, Haenisch B, Bogdanow M, Fimmers R, Nöthen MM. Familial occurrence of systemic mast cell activation disease. *PLoS ONE*. 2013;8:e76241.
18. Valent P, Akin C. Doctor, I think I am suffering from MCAS: Differential diagnosis and separating facts from fiction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1109–1114.
19. 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;157:215–225.
20. Valent P, Akin C, Bonadonna P, Hartmann K, Brockow K, Niedozytko M et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome (MCAS). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1125–1133.e1.
21. Afrin LB, Molderings GJ. A concise, practical guide to diagnostic assessment for mast cell activation disease. *WJH*. 2014;3:1.
22. Afrin LB. The presentation, diagnosis and treatment of mast cell activation syndrome : review article. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2014;27:146–160.
23. Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Characterization of mast cell activation syndrome. *Am J Med Sci*. 2017;353:207–215.
24. Molderings GJ, Zienkiewicz T, Homann J, Menzen M, Afrin LB. Risk of solid cancer in patients with mast cell activation syndrome: results from Germany and USA. *F1000Res*. 2017;6:1889.
25. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy*. 2015;70:1052–1061.
26. Advenier C, Ruff F [Cromoglycic acid (disodium cromoglycate) and inhibitors of mast cell degranulation]. *Sem Hop* 1984;60:659–664.
27. Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, Hagel HJ, Hagel E, Dauth W et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2013;386:789–793.
28. Kibsgaard L, Skjold T, Deleuran M, Vestergaard C. Omalizumab induced remission of idiopathic anaphylaxis in a patient suffering from indolent systemic mastocytosis. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:363–364.
29. de Souza JB, Goffaux P, Julien N, Potvin S, Charest J, Marchand S. Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatol Int*. 2009;29:509–515.
30. Windgassen S, Moss-Morris R, Goldsmith K, Chalder T. The importance of cluster analysis for enhancing clinical practice: an example from irritable bowel syndrome. *J Ment Health*. 2018;27:94–96.
31. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med*. 1987;316:1622–1626.
32. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH et al. Why the 20% + 2 tryptase formula is a diagnostic gold standard for severe systemic mast cell activation and mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:44–51.
33. Payne V, Kam PCA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia*. 2004;59:695–703.
34. Valent P, Horny HP, Triggiani M, Arock M. Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:119–127.
35. Chiu T, Fang D, Chen J, Wang Y, Jeris C. A robust and scalable clustering algorithm for mixed type attributes in large database environment. In: Proceedings of the seventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2001 [cited 2022 Apr 9]. p. 263–8. (KDD '01). Available from: <https://doi.org/10.1145/502512.502549>
36. Li T. A general model for clustering binary data. In: Proceedings of the eleventh ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery in data mining [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2005 [cited 2022 Apr 20]. p. 188–97. (KDD '05). Available from: <https://doi.org/10.1145/1081870.1081894>
37. Clustering Binary Data (should be avoided) [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 12]. Available from: <https://www.ibm.com/support/pages/clustering-binary-data-should-be-avoided>
38. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:147–152.e2.
39. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation – or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:639–656.
40. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;127:147–152.
41. Hartl D, de Luca V, Kostikova A, Laramie J, Kennedy S, Ferrero E et al. Translational precision medicine: an industry perspective. *J Transl Med*. 2021;19:245.
42. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: from Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics*. 2020;10:10743–10768.
43. Kirk D, Catal C, Tekinerdogan B. Precision nutrition: a systematic literature review. *Comput Biol Med*. 2021;133:104365.
44. Airaksinen J, Gluschkoff K, Kivimäki M, Jokela M. Connectivity of depression symptoms before and after diagnosis of a chronic disease: a network analysis in the U.S. Health and Retirement Study. *J Affect Disord*. 2020;266:230–234.
45. Mullarkey MC, Marchetti I, Beevers CG. Using network analysis to identify central symptoms of adolescent depression. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2019;48:656–668.
46. Kahn K, Ryan G, Beckett M, Taylor S, Berrebi C, Cho M et al. Bridging the gap between basic science and clinical practice: a role for community clinicians. *Implement Sci*. 2011;6:34.
47. IBM Corporation. IBM: SPSS Modeler/ Predictor Importance [Internet]. Predictor Importance. 2021 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://prod.ibmdocs-production-dal-6099123ce774e592a519d7c33db8265e-0000.us-south.containers.appdomain.cloud/>

docs/en/spss-modeler/18.1.0?topic=SS3RA7_18.1.0/modeler_mainhelp_client_ddita/clementine/idh_common_predictor_importance.html

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

Authors and Affiliations

Tinus Häder^{1,2} · Gerhard J. Molderings³ · Frank Klawonn^{4,5} · Rupert Conrad⁶ · Martin Mücke^{1,7} · Julia Sellin^{1,7} 

Tinus Häder
s4tihaed@uni-bonn.de

Gerhard J. Molderings
molderings@uni-bonn.de

Frank Klawonn
f.klawonn@ostfalia.de

Rupert Conrad
Rupert.conrad@ukmuenster.de

Martin Mücke
mamuecke@ukaachen.de

¹ Institute for Digitalization and General Medicine, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

² Center for Rare Diseases Bonn (ZSEB), University Hospital Bonn, Bonn, Germany

³ Institute for Human Genetics, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

⁴ Biostatistics Group, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany

⁵ Department of Computer Science, Ostfalia University, Wolfenbuettel, Germany

⁶ Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Muenster, Muenster, Germany

⁷ Center for Rare Diseases Aachen (ZSEA), University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

3. Danksagung

Von ganzem Herzen danken möchte ich Martin Mücke und Rupert Conrad. Ihre herausragende fachliche Expertise, ihre unermüdliche Unterstützung und ihre inspirierende Führung haben maßgeblich zu den Erfolgen dieser Dissertation beigetragen. Die gelebte Begeisterung für die Forschung, die ich von ihnen lernen durfte, hat mich sehr motiviert und angesteckt.

Ein ganz besonderer Dank gebührt außerdem meiner Betreuerin, Julia Sellin, deren wertvolle Anleitung und konstruktives Feedback diese Arbeit in unzähligen Momenten entscheidend geprägt haben. In etlichen Situationen konnte ich mich stets an sie wenden. Dabei gab mir ihre Geduld und motivierende Art immer wieder den nötigen Rückhalt, um die vielen verschiedenen Herausforderungen zu bewältigen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Winfried und Gaby Häder, von Herzen danken. Ihre Unterstützung und Zuversicht haben bei der Bewältigung der vielen kleinen Herausforderungen sehr geholfen. Ihr Glaube an meine Fähigkeiten hat mich stets motiviert und gestärkt.

Publikationen

Häder T, Molderings GJ, Klawonn F, Conrad R, Mücke M, Sellin J. Cluster-Analytic Identification of Clinically Meaningful Subtypes in MCAS: The Relevance of Heat and Cold. *Dig Dis Sci.* 2023; 68: 3400-3412. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07921-5>

Häder T, Heuchemer L, Sellin J, Bender TTA, Weinstock N, Conrad R, et al. Die Rolle der ZSE und die Zusammenarbeit mit der Pädiatrie. *Pädiatrie.* 2021; 33 :38–45. <https://doi.org/10.1007/s15014-021-3827-x>