

DISSERTATION

**Schlafzwang als Symptom einer Nahrungsmittelallergie im
Kindesalter – Prävalenz und Charakterisierung**

Narcolepsy-Like-Sleepiness a symptom of food allergy in children -
prevalence and characteristics

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jasmin Jentsch

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Kirsten Beyer

Datum der Promotion: 29.11.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kalb B, Jentsch J, Yürek S, Neumann K, Meixner L, Lau S, Niggemann B, Beyer K.
Narcolepsy-Like Sleepiness: A Symptom of Immediate-Type Reactions in Food-Allergic
Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1147-53.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | III |
| Abbildungsverzeichnis | IV |
| Zusammenfassung | VI |
| Abstract | VIII |
| | |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Atopische Erkrankungen | 1 |
| 1.2 Epidemiologie von Nahrungsmittelallergien | 1 |
| 1.3 Risikofaktoren..... | 2 |
| 1.4 Pathomechanismus der Allergieentstehung | 4 |
| 1.5 Klinische Symptomatik im Kindesalter..... | 6 |
| 1.6 Diagnostik..... | 10 |
| 1.7 Therapie der allergischen Soforttypreaktion..... | 11 |
| 1.8 Zielsetzung und Fragestellung | 12 |
| | |
| 2 Material und Methoden | 13 |
| 2.1 Studiendesign..... | 13 |
| 2.2 Studienpopulation | 13 |
| 2.3 Orale Nahrungsmittelprovokationen | 13 |
| 2.4 Statistische Auswertung | 18 |
| | |
| 3 Ergebnisse | 20 |
| 3.1 Charakterisierung der Studienpopulation | 20 |
| 3.2 Prävalenz des imperativen Schlafzangs bei Kindern mit Nahrungsmittelallergie..... | 23 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.3 | Einfluss von Geschlecht, Alter, atopischen Komorbiditäten und Anzahl von Nahrungsmittelprovokationen auf das Auftreten von imperativem Schlafzwang | 23 |
| 3.4 | Nahrungsmittelallergene und imperativer Schlafzwang | 27 |
| 3.5 | Beteiligte Organsysteme bei allergischen Reaktionen mit imperativem Schlafzwang | 31 |
| 3.6 | Schweregrade der Soforttypreaktionen | 31 |
| 4 | Diskussion | 34 |
| 4.1 | Studienkohorte | 34 |
| 4.2 | Imperativer Schlafzwang | 34 |
| 4.3 | Bedeutung des Vorhandenseins von atopischem Ekzem für das Auftreten von imperativem Schlafzwang | 35 |
| 4.4 | Schweregrad der Reaktionen | 37 |
| 4.5 | Nahrungsmittelallergene..... | 37 |
| 4.6 | Relevanz von imperativem Schlafzwang für die medikamentöse Behandlung von allergischen Reaktionen | 38 |
| 4.7 | Stärken und Schwächen der Arbeit | 39 |
| 4.8 | Zusammenfassung | 40 |
| 5 | Literaturverzeichnis | 41 |
| | Eidesstattliche Versicherung..... | 47 |
| | Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen | 48 |
| | Lebenslauf | 49 |
| | Publikationsliste | 51 |
| | Danksagung | 52 |
| | Statistische Bescheinigung | 53 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Allergische Symptome im Kindesalter..... | 7 |
| Tabelle 2: Titrationsschritte mit Proteinangaben in Gramm (g) für Hühnerei, Erdnuss und Kuhmilch | 14 |
| Tabelle 3: Schweregradeinteilung von allergischen Soforttypreaktionen modifiziert nach Niggemann und Beyer | 17 |
| Tabelle 4: Basischarakteristika der Patient*innen..... | 21 |
| Tabelle 5: Anzahl an positiven Nahrungsmittelprovokationen pro Patient*in..... | 22 |
| Tabelle 6: Häufigkeit des imperativen Schlafzwang pro Patient*in | 23 |
| Tabelle 7: Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne Auftreten von imperativem Schlafzwang | 24 |
| Tabelle 8: Anzahl an Nahrungsmittelprovokationen pro Patient*in und Auftreten von imperativem Schlafzwang | 25 |
| Tabelle 9: Allergene der Nahrungsmittelprovokationen in absteigender Häufigkeit | 28 |
| Tabelle 10: Häufigkeit von imperativem Schlafzwang pro Allergen oder Allergengruppe mit dem Referenzallergen Kuhmilch | 29 |
| Tabelle 11: Häufigkeit von imperativem Schlafzwang in Bezug auf betroffene Organsysteme..... | 31 |
| Tabelle 12: Verteilung der Soforttypreaktionen der Patient*innen auf die verschiedenen Schweregrade nach Niggemann & Beyer..... | 32 |
| Tabelle 13: Auftreten von imperativem Schlafzwang nach Schweregrad..... | 33 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: IgE- vermittelte Reaktionen auf Nahrungsmittelallergene..... | 6 |
| Abbildung 2: Häufigkeit von imperativem Schlafzwang in Bezug auf die individuelle Anzahl an oralen Nahrungsmittelprovokationen | 26 |
| Abbildung 3: Forest Plot Odds Ratio (Log) mit 95 %igem Konfidenzintervall für Allergene mit dem Referenzallergen Kuhmilch..... | 30 |

Abkürzungsverzeichnis

AE = atopisches Ekzem

CADM1 = Zelladhäsionsmolekül 1

DBPCFC = Double Blind Placebo-Controlled Food Challenge

EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EDS = Excessive Daytime Sleepiness

EFA-Studie = Eczema & Food Allergy Study

EEG = Elektroenzephalogramm

GEE = verallgemeinerte Schätzgleichungen

i.m. = intramuskulär

i.v. = intravenös

IBM® SPSS = Softwareplattform für erweiterte statistische Analyse

KI = Konfidenzintervall

NREM = Non-Rapid-Eye-Movement

OFC = Oral Food Challenge

OR = Odds Ratio

OSAS = Obstruktives Schlaf - Apnoe Syndrom

PGD-Synthase = Prostaglandin-Synthase

PRACTALL= PRACTical ALLergology

ZNS = Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Hintergrund: Vorübergehende Somnolenz im Rahmen von allergischen Soforttypreaktionen bei Kindern mit Nahrungsmittelallergie wurde in einzelnen Fallberichten und Studien zwar beschrieben, bisher aber kaum systematisch untersucht (1-5). Ziel dieser Arbeit war es, in das Gebiet der Nahrungsmittelallergien einzuführen, die Rolle des imperativen Schlafzwang bei Kindern zu erfassen, diesen klinisch in Hinblick auf Komorbiditäten, auslösende Allergene und Schweregrade der allergischen Reaktionen zu charakterisieren und die Ergebnisse in den Kontext der bekannten Literatur einzuordnen und zu diskutieren (6).

Methoden: Kinder, die sich zwischen 2009 und 2020 an der Charité einer oralen Nahrungsmittelprovokation unterzogen, wurden prospektiv in die EFA-Studie (Eczema & Food Allergy Study) eingeschlossen (6, 7). Während der Provokationstestungen wurden Symptome und Therapiemaßnahmen dokumentiert (6, 7). Bei den dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten handelt es sich um eine Subanalyse der EFA-Studie. Einschlusskriterien waren das Vorhandensein einer Nahrungsmittelallergie sowie ein Alter von < 18 Jahren. Der imperative Schlafzwang wurde definiert als tiefschlafähnlicher Zustand, der vor medikamentöser Therapie und in zeitlichem Zusammenhang mit einer allergischen Soforttypreaktion auftrat (6, 7).

Ergebnisse: 848 Kinder (Median bei erster Provokation 26 Monate, 64 % Jungen) mit positiver Nahrungsmittelprovokation, konnten in die Studie eingeschlossen werden (6, 7). Bei 12,5 % der Kinder trat der imperative Schlafzwang bei mindestens einer Nahrungsmittelprovokation auf (6, 7). Kinder mit einer atopischen Dermatitis hatten ein erhöhtes Risiko imperativen Schlafzwang zu entwickeln (6, 7). Der imperative Schlafzwang trat häufiger aufgrund einer allergischen Reaktion auf Erd- und Baumnüsse sowie Hühnerei auf im Vergleich zu Reaktionen mit Kuhmilch (6, 7). Bei moderat bis schweren Reaktionen trat der imperative Schlafzwang häufiger auf als bei milden Reaktionen (6, 7). Es konnte keine Korrelation zwischen Geschlecht, Alter und Anzahl an Provokationen und Auftreten des imperativen Schlafzwang gezeigt werden (7).

Diskussion: Wir konnten in einer großen repräsentativen Kohorte zeigen, dass der imperative Schlafzwang ein häufiges Symptom allergischer Reaktionen im Kindesalter

ist, vor allem bei Kindern mit atopischer Dermatitis (6, 7). Die vorliegende Arbeit setzt sich mit der Bedeutung und möglichen pathophysiologischen Zusammenhängen der Faktoren auseinander, bei denen eine Korrelation mit dem Auftreten des imperativen Schlafzangs festgestellt wurde. Der imperative Schlafzwang wurde in dieser Arbeit allerdings nur anhand des klinischen Bildes der Patient*innen diagnostiziert, daher erscheint es sinnvoll, dieses Symptom in zukünftigen Studien präziser zu explorieren, z.B. mittels Elektroenzephalogramm - Messungen und Bestimmung von Entzündungsmediatoren.

Abstract

Background: Transient somnolence in the context of immediate type allergic reactions in children with food allergy has been described in individual case reports and studies, but there are only few data and this symptom has rarely been clinically characterized so far (1-5). Therefore, the aim of this research was to give an introduction to the field of food allergies, to assess the role of narcolepsy-like sleepiness in children, to characterize it clinically with regard to comorbidities, eliciting allergens and severity of allergic reaction and to place and discuss the results in the context of the known literature (6).

Methods: Children who underwent oral food challenges (OFC) at Charité between 2009 and 2020 were prospectively recruited as part of the EFA-study (Eczema and Food Allergy Study) (6, 7). Symptoms and administered medications during OFC's were documented (6, 7). The data underlying this work is a subanalysis of the EFA-study, inclusion criteria were the presence of a food allergy and an age under 18 years. Narcolepsy-like-sleepiness was defined as a deep sleep-like state that occurred before drug therapy and in temporal relation to an immediate allergic type reaction (6, 7).

Results: 848 children (mean age at first OFC 26 months, 64 % boys) with positive OFC outcome, were included in the study (6, 7). Narcolepsy-like-sleepiness occurred in 12,5 % of children at least once during an OFC (6, 7). Children with atopic dermatitis had an increased risk of developing narcolepsy-like-sleepiness (6, 7). Narcolepsy-like-sleepiness occurred more frequently due to allergic reaction to peanuts, tree nuts, and hen's egg compared to reactions with cow's milk (6, 7). In moderate to severe reactions narcolepsy-like-sleepiness occurred more frequently than in mild reactions (6, 7). No correlation could be shown between gender, age and number of OFCs and the occurrence of narcolepsy-like sleepiness (7).

Discussion: We have shown in a large representative cohort that narcolepsy-like-sleepiness is a common symptom of allergic reactions to food in childhood, especially in children with atopic dermatitis (6, 7). This thesis also discusses the significance and possible pathophysiology of the factors for which a correlation with the occurrence of

narcolepsy-like-sleepiness was shown. However, narcolepsy-like-sleepiness was diagnosed based only on the clinical presentation of the patients. Therefore it seems sensible to explore this symptom more precisely in future studies for example by using electroencephalography measurements and measuring inflammatory markers.

1 Einleitung

1.1 Atopische Erkrankungen

Nahrungsmittelallergien gehören, wie auch das atopische Ekzem, das allergische Asthma bronchiale und die allergische Rhinitis, zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Unter einer Atopie versteht man eine „familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten [...] auf dem Boden einer immunologischen Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe[n], assoziiert mit vermehrter IgE-Produktion und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität“ (8).

Patient*innen mit atopischem Ekzem, welches häufig bereits im Säuglingsalter vorhanden ist, haben ein erhöhtes Risiko, im Verlauf auch eine Nahrungsmittelallergie oder andere atopische Erkrankungen zu entwickeln, was als „Atopischer Marsch“ bezeichnet wird (9).

1.2 Epidemiologie von Nahrungsmittelallergien

Nahrungsmittelallergien stellen eine wichtige Herausforderung unserer Zeit dar und haben eine global zunehmende Tendenz, besonders in Industrienationen (10, 11). Insbesondere Kinder sind häufig betroffen, mit einer Prävalenz von bis zu 10 % in Australien und ca. 8 % in den USA (12, 13). Eine Folgeuntersuchung der europäischen multizentrischen Geburtenkohorte Euro-Prevall zeigte bei Schulkindern im Alter von 6 – 10 Jahren eine Prävalenz der Nahrungsmittelallergie von 1,4 – 3,8 %, in Deutschland betrug die Prävalenz der von Eltern berichteten ärztlich diagnostizierten Nahrungsmittelallergie 5,1 % (14).

Es gestaltet sich schwierig, genaue Aussagen bezüglich der Prävalenz zu treffen, da es unterschiedliche Voraussetzungen zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie gibt. So macht es einen Unterschied, ob eine Nahrungsmittelallergie ärztlich, mittels einer doppelblinden, placebokontrollierten oralen Nahrungsmittelprovokation (Goldstandard zur Diagnose von Nahrungsmittelallergien (15)) diagnostiziert wurde oder ob die allergische Reaktion nach dem Verzehr eines Nahrungsmittels nur von den Eltern berichtet wird. Von der letzteren Kategorie kann oft nur ein kleiner Teil ärztlich bestätigt werden (16).

Häufige Auslöser für Nahrungsmittelallergien in den westlichen Industrienationen im Kindesalter sind Kuhmilch, Hühnerei, Weizen, Soja, Erdnuss, Baumnüsse, Fisch und

Schalentiere (17), wobei es alleine in Europa große geographische Unterschiede in der Prävalenz gibt (18). Im Rahmen der Euro-Prevall Studie untersuchten Schoemaker et al. die Prävalenz der Kuhmilchallergie in neun europäischen Ländern, darunter Deutschland. Die Gesamtinzidenz aller Länder betrug 0,74 %, in Deutschland allein konnte eine Inzidenz der Kuhmilchallergie von 0,47 % festgestellt werden (19). Xepapadaki et al. untersuchten im Rahmen derselben Studie die Inzidenz der Hühnereiallergie und zeigten eine mittlere Inzidenz aller untersuchten Länder von 1,23 % auf, in Deutschland betrug diese 2,01 % (20).

1.3 Risikofaktoren

Die Pathogenese der Nahrungsmittelallergie beruht auf einer komplexen Interaktion zwischen nicht beeinflussbaren und beeinflussbaren Faktoren, von denen einige im Folgenden erläutert werden.

Atopisches Ekzem

Ergebnisse einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie von Matin et al. zeigten, dass Säuglinge mit atopischem Ekzem ca. fünfmal häufiger eine IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie entwickelten als Säuglinge ohne Ekzem. So hatte einer von fünf Säuglingen mit atopischem Ekzem im Alter von 12 Monaten eine bestätigte Nahrungsmittelallergie gegen Hühnerei, Erdnuss oder Sesam, verglichen mit nur einem von 25 Säuglingen ohne atopisches Ekzem (21).

Genetik (familiäres Risiko)

Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Nahrungsmittelallergien (22-24). So konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einem Geschwisterkind oder Elternteil mit einer Erdnussallergie im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung ein 7 % höheres Risiko haben, selber eine Erdnussallergie zu entwickeln (22). Eine Zwillingsstudie konnte eine signifikant höhere Konkordanzrate für eine Erdnussallergie bei monozygoten Zwillingen zeigen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen (23). In einer genomweiten Assoziationsstudie konnten umso mehr fünf Genloki identifiziert werden, u.a. das Serpin-Gencluster der Gruppe B (SERPINB), die das Risiko für eine Nahrungsmittelallergie erhöhen (24).

Um den Zusammenhang zwischen dem atopischen Ekzem und der Entstehung von Nahrungsmittelallergien genauer zu betrachten, untersuchten Forscher, welchen Einfluss

das Filaggrin-Gen bzw. Filaggrin-Mutationen mit Funktionsverlust auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien haben. Filaggrin ist ein entscheidendes strukturelles Protein, das durch Bildung von Keratin-Komplexen und Netzwerken zur Integrität der Hautbarriere und Hornschicht beiträgt (25). Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im Filaggrin-Gen nicht nur einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entstehung einer atopischen Dermatitis darstellen (26), sondern unabhängig davon das Risiko für das Vorhandensein einer Nahrungsmittelallergie erhöhen (24). Kalb et al. konnten darüber hinaus darlegen, dass eine Mutation mit Funktionsverlust im Filaggrin-Gen auch eine Prädisposition für das Fortbestehen einer bereits vorhandenen Nahrungsmittelallergie gegen Hühnerei und Kuhmilch darstellt (27).

Ethnizität

Mehrere Studien zeigten, dass das Risiko eine Nahrungsmittelallergie zu entwickeln bei Schwarzen, nicht-hispanischen Teilnehmer*innen im Vergleich zu kaukasischen Teilnehmer*innen signifikant erhöht war (28, 29).

Geschlecht

Es wurde schon mehrfach der Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie untersucht. Sicherer et al. zeigten in einer Studie bei Kindern mit Erd- oder Baumnussallergien ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit einem Geschlechterverhältnis (männlich zu weiblich) von 5:1, welches sich im Erwachsenenalter jedoch fast ausglich mit einem leichten Überwiegen des weiblichen Geschlechts (11).

Auch die Ergebnisse der National Health and Nutrition Examination Umfrage 2005 - 2006 in den Vereinigten Staaten zeigten, dass das Risiko für Nahrungsmittelallergien bei Personen mit männlichem Geschlecht erhöht war (28).

Ernährung

Die Zunahme von Allergien in den letzten Jahrzehnten (10, 11) hat Forscher dazu veranlasst, zu untersuchen, welchen Einfluss die Ernährung (Makro- und Mikronährstoffe) auf die Allergieentstehung hat. Es gibt Hypothesen, die auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen bestimmten Ernährungsgewohnheiten und einer vermehrten Allergieentstehung hinweisen und diskutiert werden. So weisen Daten

daraufhin, dass sowohl ein Überschuss als auch ein Mangel an Vitamin D zu einer Zunahme von Allergien führen könnte (30-33). Eine weitere Hypothese legt nahe, dass die Reduktion des Konsums von tierischen Fetten und somit der vermehrte Verzehr von Pflanzenölen aufgrund eines dadurch entstehenden Ungleichgewichts von Omega-3- und -6-Fettsäuren, zu einer Zunahme von Allergien führen könnte (34). Die Antioxidantien-Hypothese besagt, dass der Rückgang des Verzehrs von frischem Obst und Gemüse mit atopischen Erkrankungen in Großbritannien in Verbindung gebracht werden könnte (35). In den USA hat sich die Prävalenz von Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten erhöht (36). Die Datenauswertung des Health and Nutrition Examination Survey von 2005 - 2006 ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Prävalenz von atopischen Erkrankungen, insbesondere Nahrungsmittelallergien (37).

Hygiene-Hypothese

Die Hygiene-Hypothese wurde das erste Mal Ende der 1990er Jahre formuliert und besagt, dass sich der Kontakt mit Mikroorganismen sowie abgelaufene Infektionskrankheiten schützend auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen auswirken können durch Modulation des Immunsystems (38). In zwei Querschnittsstudien konnte gezeigt werden, dass Kinder, die auf Bauernhöfen lebten und somit einer größeren Vielfalt von Umweltmikroorganismen ausgesetzt waren, eine geringere Prävalenz von Asthma und Atopie aufzeigten (39). In weiteren Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass Faktoren, die zu einer höheren mikrobiellen Belastung führen, wie z.B. Hundehaltung, das Vorhandensein von Geschwistern und eine vaginale Entbindung, sich schützend auf die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie auswirken können (40-42).

1.4 Pathomechanismus der Allergieentstehung

Eine allergische Reaktion tritt auf, wenn das Immunsystem übermäßig auf bestimmte Bestandteile von Nahrungsmitteln reagiert, die normalerweise ungefährlich wären (8). Nahrungsmittelallergien werden von Nahrungsmittelintoleranzen unterschieden, da bei letzteren kein immunologischer Mechanismus vorliegt, sondern Enzymdefekte oder -mangel, die zu einer Malabsorption des Nahrungsmittels führen (8).

Es wird unterschieden zwischen der primären und der sekundären Nahrungsmittelallergie. Bei der primären Nahrungsmittelallergie entsteht die Sensibilisierung direkt gegenüber dem entsprechenden Allergen durch kutane oder gastrointestinale Sensibilisierung. Bei der sekundären Nahrungsmittelallergie kommt es zuerst zu einer Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen und aufgrund von strukturellen Ähnlichkeiten mit Nahrungsmittelbestandteilen kommt es anschließend zu einer Kreuzreaktion und somit allergischen Reaktion auf bestimmte Nahrungsmittel (43). Gemäß der Klassifikation von Coombs und Gell gibt es 4 verschiedene Typen von allergischen Reaktionen. Dazu zählen die Typ I Reaktion (Soforttyp), die Typ II Reaktion (Zytotoxischer Typ), die Typ III Reaktion (Immunkomplex-Typ) und Typ IV Reaktion (Spättyp) (8, 44). Am häufigsten tritt bei Nahrungsmittelallergien eine IgE-vermittelte Soforttypreaktion auf, es gibt jedoch auch gemischt IgE- und T-Zell-vermittelte Spättypreaktionen, wozu u.a. die Verschlechterung eines vorhandenen atopischen Ekzems zählt (45).

Bei der IgE-vermittelten Soforttypreaktion wird das Allergen zum einen über den Gastrointestinaltrakt, bei Kindern mit gestörter Hautbarriere, wie es bei dem atopischem Ekzem der Fall ist, jedoch höchstwahrscheinlich auch über die Haut aufgenommen und von Antigen- präsentierenden Zellen, wie dendritischen Zellen oder Makrophagen an T-Helfer-Zellen (TH2) präsentiert (46, 47). Diese produzieren Mediatoren wie Interleukine und stimulieren B-Zellen zur Produktion von allergenspezifischem IgE, welches an der Oberfläche von Mastzellen bindet. Bei erneuter Allergenexposition kommt es nach Erkennung des Allergens durch das zellgebundene IgE über eine Signalkaskade zur Degranulation der Mastzelle mit Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren wie Histamin, die klassischerweise innerhalb von Minuten zu den charakteristischen Symptomen einer allergischen Soforttypreaktion führen (47, 48).

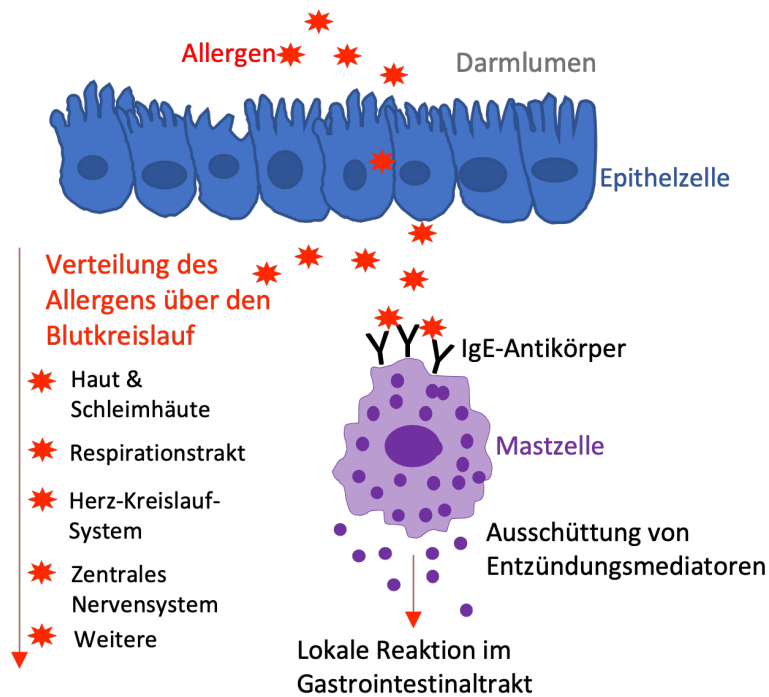


Abbildung 1: IgE- vermittelte Reaktionen auf Nahrungsmittelallergene

Pathomechanismus: Aufgenommene Nahrungsmittelallergene durchlaufen vielfältige Mechanismen, unter anderem den Transport durch die Epithelzellen und treffen in der Schleimhaut auf Mastzellen. Wenn die IgE-Antikörper aufgrund der zuvor stattgefundenen Sensibilisierung das Allergen erkennen, kommt es zur Rezeptorvernetzung und somit zur Freisetzung von Histamin und weiteren Entzündungsmediatoren. Folgendermaßen kommt es lokal im Gastrointestinaltrakt sowie durch die Allergenverteilung zu einer systemischen Reaktion (47, 48).

1.5 Klinische Symptomatik im Kindesalter

Nahrungsmittelallergien im Kindesalter können eine Vielzahl von klinischen Symptomen verursachen, von milden bis hin zu schweren Reaktionen. Klassischerweise betroffene Organsysteme sind die Haut – und Schleimhäute, die Atemwege, der Gastrointestinaltrakt und das Herz-Kreislauf-System (49). Jedes Organsystem kann mit unterschiedlichen Symptomen betroffen sein (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Allergische Symptome im Kindesalter

| Organsystem | Symptome |
|------------------------------|---|
| Haut | Urtikaria Flüchtiges Erythem Exanthem Pruritus Angioödem Ekzem(-verschlechterung) |
| Augen | Juckreiz Rötung (konjunktivale Injektionen) Tränenfluss Periorbitales Ödem |
| Herz-Kreislauf-System | Hypotonie Tachykardie Synkope Bewusstseinsbeeinträchtigung Herz-Kreislauf-Stillstand |
| Obere Atemwege/Obere Pharynx | Nasale Kongestion Juckreiz Rhinorrhö (Schnupfen) Larynxödem (Stridor, Heiserkeit) Heiserkeit Schwellung von Lippe, Zunge, Gaumen |
| Untere Atemwege | Husten Dyspnoe Giemen Zyanose Atemstillstand |
| Gastrointestinaltrakt | Übelkeit Erbrechen Kolikartige Bauchschmerzen Diarrhoe |

Quelle: modifiziert nach (15)

Es konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit eines betroffenen Organsystems, bei allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel, variiert, je nach auslösendem Nahrungsmittelallergen (50, 51).

In mehreren Studien war die Haut bei Kindern mit allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel das am häufigsten betroffene Organsystem (50-52). Allergenabhängig zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Hautsymptome, sodass

bei Kindern, die sich einer Nahrungsmittelprovokation unterzogen, eine Urtikaria beispielsweise häufiger bei Provokationen mit Hühnerei, Erdnuss und Haselnuss beobachtet wurde, hingegen eine Ekzemverschlechterung häufiger bei Soja- und Weizenprovokationen (51). Bei Provokationen mit Erd- und Baumnüssen trat bei ca. 50 % der Fälle eine generalisierte Urtikaria auf, wohingegen ein Angioödem weitaus seltener beobachtet wurde (50). Gastrointestinale Symptome traten bei Provokationen mit Hühnerei, Erd- und Baumnüssen bei knapp der Hälfte der Patient*innen auf (50, 51), während sie bei anderen Allergenen wie Kuhmilch, Weizen, Soja und Haselnuss deutlich seltener vorkamen (51). Die Atemwege waren bei Provokationen mit Erd- und Baumnüssen weitaus häufiger (bis zu 42 %) betroffen als bei Soja (3,6 %) (50, 51). Kardiovaskuläre Symptome traten bei Provokationen mit Erd- und Baumnüssen bei 6 % der Patient*innen auf (50). Es konnte gezeigt werden, dass meist mehr als ein Organsystem betroffen ist (50).

Im Rahmen von verschiedenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der verabreichten Allergendosis bei oralen Nahrungsmittelprovokationen und der Schwere von allergischen Reaktionen untersucht und es konnte gezeigt werden, dass schwere Reaktionen sowohl bei geringen als auch bei höheren Mengen an zugeführten Allergenen auftreten (50, 53).

Wenn eine soforttypallergische Reaktion nicht nur lokal, sondern systemisch auftritt, also den gesamten Organismus betrifft, spricht man von einer Anaphylaxie, die in ihrer schwersten Ausprägung tödlich sein kann (54). Bei lebensbedrohlichen Reaktionen im Kindesalter zeigt sich klinisch häufig eine bronchiale Obstruktion (55). Es konnte gezeigt werden, dass bei tödlichen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel meist ein Atemwegsstillstand zugrunde liegt und Erd- und Baumnüsse häufige Auslöser sind (56). Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme in der Literatur, um den Schweregrad einer allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktion zu bestimmen (57-59), die jedoch nicht einheitlich sind und teilweise Nachteile mit sich bringen wie z.B. die Bewertung von reinen Hautsymptomen als Grad 1 Anaphylaxie (60). Aus diesem Grund erstellten Niggemann et al. eine einfache, für den täglichen Gebrauch geeignete Klassifikation zur Bewertung des Schweregrades von allergischen Soforttypreaktionen, die für das ganze Spektrum allergischer Reaktionen anwendbar sein soll und alle möglichen Schweregrade adäquat abdeckt. Diese enthält drei Schweregrade beginnend mit einer lokalen

allergischen Reaktion und bis hin zur Anaphylaxie, der schwersten allergischen Reaktion, die potenziell lebensbedrohlich sein kann (60).

Augmentations- oder auch sogenannte Kofaktoren können das Auftreten bzw. die Schwere einer allergischen Reaktion beeinflussen. Laut dem europäischen Anaphylaxie-Register waren in dem untersuchten Zeitraum Juni 2011 bis März 2014 bei 29 % der Kinder und Jugendlichen Kofaktoren vorhanden. Erfragt wurden hierbei körperliche Anstrengung, Medikamente, Alkohol, Stress, Infekte und Menses (61).

Neurologische Symptome:

Neben dem typischen Erscheinungsbild einer allergischen Reaktion wurde bisher auch vereinzelt in Studien (3-5), sowie im Rahmen von Fallberichten (1-3) über neurologische Symptome bei allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel berichtet.

In einer retrospektiv ausgewerteten Studie aus dem Jahr 2017 wurden die allergischen Reaktionen von 393 Kindern, die ein positives Ergebnis bei einer Nahrungsmittelprovokation hatten, analysiert und es konnte gezeigt werden, dass bei 16 % der Kinder neurologische Symptome auftraten. Das häufigste Symptom war die Somnolenz, weitere beobachtete neurologische Symptome waren Veränderung des Aktivitätsniveaus, Bewusstseinsverlust und Kopfschmerzen (4).

Daten aus einem japanischen Anaphylaxie-Register konnten zeigen, dass von insgesamt 767 Patient*innen (73 % davon Kinder) 68 % der Anaphylaxien auf Lebensmittel zurückzuführen waren und von diesen 27 % der Patient*innen neurologische Symptome aufwiesen, welche jedoch nicht genauer differenziert wurden (5).

In einem Fallbericht aus dem Jahr 2011 wird beschrieben, dass ein einjähriger, auf Hühnerei und Kuhmilch sensibilisierter Junge anaphylaktisch auf eine Mumps-Masern-Röteln Impfung reagierte. Zunächst traten ein Flush, Urtikaria, sowie Erbrechen auf. Nach der Medikamentengabe, welche Epinephrin, Sauerstoff und ein Antihistaminikum beinhaltete, traten außerdem neurologische Symptome auf, die sich mit einer erhöhten Schlafneigung, starrem Blick und einer Blickdeviation nach links äußerten. Der Patient erhielt eine weitere Dosis Epinephrin und wurde mit einer perioralen Zyanose und erhöhter Herzfrequenz auf die Intensivstation verlegt. Nach 24 Stunden war die Symptomatik vollständig regredient (2).

In einem weiteren Fallbericht, wird geschildert, wie ein 3-jähriges Mädchen mit einer Hühnereiallergie zunächst bei einem Haut-Prick-Test und dann bei einer oralen

Nahrungsmittelprovokation wiederholt in eine vorübergehende Somnolenz fiel, aus der sie schwer und nur mithilfe von Schmerzreizen erweckbar war. Dies entsprach nicht dem üblichen Schlafverhalten dieser Patientin. Diese Schlafepisoden hielten jeweils für 30 Minuten an und an dem Tag der Nahrungsmittelprovokation hatte sich die Patientin 90 Minuten nach der letzten Gabe wieder vollständig von der Somnolenz erholt. Es wurden keine Notfallmedikamente gegeben. Kardiologische Auslöser konnten nicht gefunden werden. Ein EEG, welches durchgeführt wurde, als die Symptomatik schon etwas regredient war, zeigte temporal einen Theta-Rhythmus, der auf eine Veränderung der Vigilanz hindeutete (1).

1.6 Diagnostik

Besteht der Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, ist die sichere Identifizierung des auslösenden Allergens wesentlich (55). Wie in der deutschen Leitlinie zur IgE vermittelten Nahrungsmittelallergie beschrieben, gehören dazu die genaue Allergianamnese, Testung auf spezifische Antikörper, ein Haut-Prick-Test und ggf. eine diagnostische Eliminationsdiät. Zum sicheren Ausschluss bzw. zur sicheren Bestätigung einer Allergie sollte ein oraler Provokationstest (nach Goldstandard doppelblind und placebokontrolliert) durchgeführt werden, da ein positiver Prick-Test oder ein Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern nur eine Sensibilisierung anzeigt, jedoch keinen Rückschluss auf die klinische Relevanz gibt (15). Bei einer klaren Allergianamnese in Kombination mit einem Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern kann, je nach ärztlichem Ermessen, auf einen oralen Provokationstest verzichtet werden (15).

Ein Großteil der nahrungsmittelallergischen Kinder entwickelt im Verlauf eine Toleranz (62), wobei die Wahrscheinlichkeit hierfür abhängig vom betreffenden Allergen ist, was durch eine Re-Provokation mit dem entsprechenden Allergen überprüft werden kann (15). Es konnte für Hühnerei- und Kuhmilchallergiker*innen gezeigt werden, dass bereits in den ersten Lebensjahren ein großer Teil der Kinder tolerant werden (19, 20, 63). Allergien gegen Erdnuss und Baumnüsse bleiben dagegen häufiger bestehen (64-66). Aus diesem Grund besteht in den deutschen Leitlinien zum Management IgE vermittelter Nahrungsmittelallergien ein starker Konsens darin, Re-Provokationen bei Allergien gegen Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja in kürzeren Abständen durchzuführen (6-24 Monaten) als z.B. bei Kindern mit Allergien gegen z.B. Baum – und Erdnüsse (ca. 3-5

Jahre) (15). So kann die klinische Relevanz regelmäßig überprüft und es können unnötige Eliminationsdiäten vermieden werden.

1.7 Therapie der allergischen Soforttypreaktion

Die Therapie von Nahrungsmittelallergien besteht aus einer strikten Eliminationsdiät, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen zu minimieren, sowie der Akuttherapie im Falle von akzidentiellen Verzehrereignissen (15). Gemäß der Leitlinie Anaphylaxie umfasst die Akuttherapie der allergischen Soforttypreaktion die adäquate Verabreichung der Notfallmedikation, unterstützende notfallmedizinischen Maßnahmen, sowie Volumen- und Sauerstofftherapie und kardiopulmonales Monitoring. Zu den Notfallmedikamenten gehören Adrenalin, Antihistaminika, Glukokortikoide und Bronchodilatoren (55). Milde Reaktionen der Haut oder des Gastrointestinaltraktes können teilweise nur mit oralen Antihistaminika und Glukokortikoiden behandelt werden, bei einer systemischen Reaktion gilt jedoch intramuskulär verabreichtes Adrenalin als Medikament der 1. Wahl (55, 67). Adrenalin entfaltet seine Wirkung schnell und wirkt den zuvor beschriebenen Mechanismen der allergischen Soforttypreaktion entgegen, was u.a. zur peripheren Vaskonstriktion, Bronchodilatation und Erniedrigung der Gefäßpermeabilität führt (55).

Für die adäquate Notfalltherapie ist auch eine Risikoabschätzung entscheidend, da Patient*innen mit früheren anaphylaktischen Reaktionen, einem schwer kontrollierbaren Asthma bronchiale oder bestimmten Grunderkrankungen wie einer Mastozytose ein höheres Risiko für eine schwere Reaktion haben (15).

Je nach individuellem Risiko und auslösenden Allergenen wird entschieden, ob Patient*innen ein Notfallset benötigen und ob dieses einen Adrenalin-Autoinjektor beinhalten soll. Die Notfallmedikamente werden entsprechend dem Körpergewicht an Patient*innen angepasst und sie erhalten einen Anaphylaxie-Pass, indem sowohl die Notfallmedikamente in korrekter Dosierung, sowie auch das Vorgehen bei einer allergischen Reaktion beschrieben ist. Die praktische Anwendung der Notfallmedikamente lernen Patient*innen sowie deren Familien und Angehörige im Rahmen von Anaphylaxie-Trainings (15).

1.8 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, das Symptom des imperativen Schlafdrangs während allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel bei Kindern systematisch zu charakterisieren und aufzuzeigen, ob sich das Auftreten dieses Phänomens durch bestimmte Faktoren beeinflussen lässt. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, welchen Einfluss Komorbiditäten, die jeweiligen Allergene und der Schweregrad einer allergischen Reaktion haben.

Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurde der imperative Schlafzwang als „somnolente Zustandsform, die in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit einer allergischen Soforttypreaktion auftritt und nicht iatrogen verursacht wird“ definiert.

Die wesentlichen Fragestellungen dieser Arbeit waren:

- Wie häufig kommt es im Rahmen von allergischen Reaktionen bei pädiatrischen Nahrungsmittelallergikern zu Schlafzwang?
- Ist Schlafzwang mit bestimmten Nahrungsmittelallergenen assoziiert?
- Ist Schlafzwang mit bestimmten Reaktionen an anderen Organsystemen vergesellschaftet?
- Gibt es weitere Faktoren, die das Auftreten von imperativem Schlafzwang beeinflussen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit umfasst Daten der EFA-Studie (Eczema & Food Allergy Study), die seit 2009 an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wird. In dieser Studie werden fortlaufend Daten zu klinisch indizierten oralen Nahrungsmittelprovokationen bei Kindern erhoben. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité (EA2/051/08, EA2/064/13 und EA2/027/20) genehmigt. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Subanalyse der EFA-Studie.

2.2 Studienpopulation

Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Daten beziehen sich auf den Zeitraum von August 2009 bis November 2020 und wurden prospektiv erhoben und retrospektiv ausgewertet. Der Fokus dieser Subanalyse lag darauf, den imperativen Schlafzwang bei nahrungsmittelallergischen Kindern und Jugendlichen zu untersuchen, weswegen wir ein maximales Alter von 17 Jahren und das Vorliegen eines positiven Outcomes bei der Nahrungsmittelprovokation als Einschlusskriterien wählten. Falls während der verblindeten Provokationen eine positive Reaktion auf das Placebo Präparat auftrat, wurde das Ergebnis für diese Subanalyse nicht gewertet.

Die Nahrungsmittelprovokationen setzten sich sowohl aus Erstprovokationen zur Abklärung bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergien, als auch aus Reprovokationen bei bereits vorhandener Nahrungsmittelallergie zusammen.

2.3 Orale Nahrungsmittelprovokationen

Die Indikationsstellung und Durchführung der klinisch indizierten oralen Nahrungsmittelprovokationen orientierten sich an nationalen Manuals (43) und dem PRACTALL Konsensuspaper (59). Dabei wurden die Kinder oral provoziert, um den Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie abzuklären oder eine bereits vorhandene Nahrungsmittelallergie bzgl. eine mögliche Toleranzentwicklung zu überprüfen. Alle oralen Nahrungsmittelprovokationen fanden im stationären Setting unter ärztlicher Aufsicht statt.

Nach Goldstandard wurde der Großteil der Nahrungsmittelprovokationen doppelblind-placebokontrolliert durchgeführt. Dies bedeutete, dass sowohl die Patient*innen und deren Eltern, bzw. Begleitpersonen, als auch das betreuende medizinische Personal verblindet waren, also nicht wussten, an welchen Tagen das jeweilige Allergen oder Placebo verabreicht wurde. Unabhängig davon, ob ein oder mehrere Allergene während des stationären Aufenthaltes getestet wurden, wurde nur an einem Tag ein Placebo verabreicht. Wenn in einzelnen Fällen eine placebokontrollierte Provokation nicht möglich war, konnte die Provokation auch einfach verblindet oder offen durchgeführt werden. Eine einfach verblindete Provokation bedeutete, dass Eltern und Kinder verblindet waren, die betreuenden Ärzt*innen jedoch nicht. Bei einer offenen Provokation war sowohl den Eltern, als auch den Ärzt*innen bekannt, wann welches Allergen getestet wurde. Die orale Nahrungsmittelprovokation erfolgte titriert in sieben Gaben sowie der Kumulativgabe (Einmalgabe aller zuvor verabreichten Dosierungsschritte) an einem anderen Tag. Die Allergene wurden in einer Trägersubstanz (Matrix) verabreicht, wobei die Zubereitung der verschiedenen titrierten Portionen durch die Ernährungsfachkräfte vor Ort erfolgte. Hierfür wurden für die jeweiligen Allergene die Dosierungsschritte berechnet, um eine standardisierte Durchführung zu gewährleisten. Beispielsweise sind die Proteinangaben für die jeweiligen Titrationsschritte für die häufigsten Allergene dargestellt (Tab. 2).

Tabelle 2: Titrationsschritte mit Proteinangaben in Gramm (g) für Hühnerei, Erdnuss und Kuhmilch

| Gabe | Pasteurisiertes Hühnerei (g) | Geröstetes Erdnussmehl (g) | Frische Kuhmilch (g) |
|------|------------------------------|----------------------------|----------------------|
| 1 | 0,005 | 0,003 | 0,003 |
| 2 | 0,015 | 0,009 | 0,010 |
| 3 | 0,049 | 0,031 | 0,034 |
| 4 | 0,147 | 0,094 | 0,102 |
| 5 | 0,489 | 0,312 | 0,339 |
| 6 | 1,468 | 0,936 | 1,016 |

| | | | |
|------------------|-------|-------|-------|
| 7 | 4,893 | 3,119 | 3,386 |
| Kumulative Dosis | 7,095 | 4,523 | 4,910 |

Die Patient*innen konnten aus verschiedenen Trägersubstanzen, wie z.B. Apfelmus oder Schokopudding, wählen. Die Allergene wurden in sieben Titrationsschritten mit jeweils ca. 30-minütigen Abständen verabreicht. Orientierend an den PRACTALL Kriterien (59) wurde eine Provokation gestoppt und als positiv bewertet, wenn objektivierbare Soforttypreaktionen auftraten, in der Regel in einem Abstand von 2 Stunden zur letzten verabreichten Gabe. Subjektive Symptome alleine reichten nicht aus, es sei denn, sie waren reproduzierbar oder traten in verschiedenen Organsystemen auf. Bei nicht klar objektivierbaren Symptomen konnte der Zeitabstand zur nächsten Gabe verlängert oder die vorherige Gabe erneut verabreicht werden. Bei negativen Symptomen, also dem Ausbleiben einer objektivierbaren allergischen Reaktion, erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthalts die Gabe der Kumulativdosis an einem anderen Tag. Blieb hier ebenfalls eine Reaktion aus, konnte eine Allergie auf das getestete Nahrungsmittel ausgeschlossen werden. Die Symptome wurden ärztlich bewertet und falls nötig medikamentös therapiert, anlehnend an die Anaphylaxie-Leitlinie (55).

Klinische Datenerhebung

Erhoben wurden Daten zu atopischen Vorerkrankungen, die provozierten Nahrungsmittelallergene, klinische Charakteristika, das Outcome der Nahrungsmittelprovokationen sowie betroffene Organsysteme und die verabreichte Medikation im Falle einer Reaktion. Die Datenbank war pseudonymisiert und enthielt an personenbezogenen Daten lediglich das Geschlecht, das Geburtsdatum in Monat und Jahr, sowie das Alter in Monaten bei der Provokation. Die Patient*innen bekamen jeweils eine Identifikationsnummer, welche statt des Namens verwendet wurde. Eine Identifikationsliste existierte nur in passwortgeschützter Form, auf die ausschließlich autorisierte Mitarbeiter*innen des Studienzentrums Zugriff hatten.

Atopische Komorbiditäten

Es wurden zu jeder Nahrungsmittelprovokation atopische Komorbiditäten, wie das atopische Ekzem, das Asthma bronchiale und die allergische Rhinitis erfasst. Da diese

verschiedenen Erkrankungen klassischerweise in unterschiedlichen Altersgruppen erstmalig auftreten, wurde für die vorliegende Arbeit festgehalten, ob diese Komorbiditäten jemals auftraten.

Allergen & Provokationsmodus

Erfasst wurde das jeweilige Allergen, in welcher Form es verarbeitet wurde und ob es sich um eine Erst- oder Reprovokation handelte. Weiterhin wurden der Provokationsmodus (doppelblind- placebokontrolliert, offen oder einfach verblindet) und das Ergebnis der Provokation (positiv, negativ oder nicht eindeutig) dokumentiert.

Allergische Symptome

Der jeweilige Titrationsschritt, auf den die Reaktion erfolgte, wurde erfasst, ebenso wie der zeitliche Abstand der Reaktion zum letzten verabreichten Titrationsschritt. Die Symptome der allergischen Reaktionen waren den folgenden Organsystemen zugeteilt: Haut, Gastrointestinaltrakt, Atemwege (obere oder untere) und Herz-Kreislauf-System. Es wurden eine retrospektive Bewertung der Symptome und eine Einteilung in verschiedene Schweregrade auf der Grundlage der Schweregradeinteilung von Niggemann und Beyer (60) vorgenommen (siehe Tab. 3).

Imperativer Schlafzwang

Ebenfalls sollte erfasst werden, ob bei den Patient*innen unabhängig von einer Medikamentengabe Symptome auftraten, die dem imperativen Schlafzwang zugeordnet werden konnten. Der imperative Schlafzwang wurde definiert als somnolente Zustandsform, aus welcher die Patient*innen nur schwer erweckbar waren. Außerdem musste der imperative Schlafzwang zwingend im zeitlichen Zusammenhang mit einer allergischen Soforttypreaktion auftreten. Um iatrogene Ursachen auszuschließen, wurden nur die Fälle von Schlafzwang betrachtet, die vor Medikamentengabe mit sedierender Wirkung (z.B. Antihistaminika) beobachtet wurden.

Tabelle 3: Schweregradeinteilung von allergischen Soforttypreaktionen modifiziert nach Niggemann und Beyer

| Grad 1 | Grad 2 | | Grad 3 | | |
|--|---|---|---|---|--|
| Lokale Reaktion (keine systemische Reaktion) | Mild bis moderate systemische Reaktion (systemische Reaktion ohne kardiovaskuläre / respiratorische Beteiligung) | | Schwere systemische Reaktion = Anaphylaxie (systemische Reaktion mit kardiovaskulärer und/oder respiratorischer Beteiligung) | | |
| Grad 1 | Grad 2A | Grad 2B | Grad 3A | Grad 3B | Grad 3C |
| Lokale Reaktionen: z.B. Rötung Schwellung Juckreiz | Haut /Gastrointestinaltrakt z.B. Urtikaria Angioödem Flush ODER z.B. Bauchschmerzen Erbrechen Durchfall | Haut + Gastrointestinaltrakt z.B. Urtikaria Angioödem Flush UND z.B. Bauchschmerzen Erbrechen Durchfall | Respiratorisch/ kardiovaskulär z.B. Husten Wheezing Stridor ODER z.B. Kardiovaskulär: Tachykardie Blutdruckabfall | Schwere respiratorisch /kardiovaskuläre Beteiligung z.B. - objektive Dyspnoe - Benutzung der Atemhilfsmuskulatur UND/ODER kardiovaskulärer Schock | Reanimation: Atemstillstand UND/ODER HerzKreislauf- stillstand |

Quelle: modifiziert nach (60)

Medikamentengabe

Wir erfassten, ob und mit welchen Medikamenten die allergischen Reaktionen medikamentös therapiert werden mussten. Dabei kamen folgende Medikamente zum Einsatz:

- Antihistaminika (oral/i.v.)
- Steroide (oral/i.v./rektal)
- Adrenalin (i.m.)
- Volumensubstitution (i.v.)
- Salbutamol (inhalativ)
- Sauerstoff (inhalativ)

2.4 Statistische Auswertung

Die Datenbank wurde mit Excel erstellt, die statistische Analyse erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 27.

Wir verwendeten zur Auswertung nur Provokationen mit einem positiven Provokationsergebnis, also dem Auftreten einer allergischen Reaktion auf das verabreichte Allergen. Patient*innen mit einem unklaren Provokationsergebnis oder einer positiven Placeboprovokation wurden nicht eingeschlossen.

Die Baselinecharakteristika der Studienpopulation wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Für das Alter wählten wir den Zeitpunkt der ersten positiven Nahrungsmittelprovokation. Die Komorbiditäten erfassten wir über den gesamten Studienzeitraum und gaben die Häufigkeit ihres Auftretens (Auftreten einer atopischen Komorbidität jemals pro Kind) an.

Wir betrachteten in unserer Kohorte zwei Gruppen: Patient*innen, die niemals das Symptom des imperativen Schlafdrangs aufwiesen und Patient*innen, die diesen bei mindestens einer Provokation zeigten. Um diese Gruppen zu vergleichen, verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05.

Um Zusammenhänge zwischen imperativem Schlafzwang und Alter bei der Provokation, den provozierten Allergenen, der Häufigkeit der durchgeführten Provokationen, dem

Schweregrad der Reaktion und den betroffenen Organsystemen darzustellen, wurden verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE) mit logistischer Linkfunktion verwendet. Das GEE Modell berücksichtigt, dass die Reaktionen einzelner Patient*innen auf unterschiedliche Nahrungsmittelprovokationen nicht unabhängig sein müssen. Gruppenunterschiede beziehungsweise die Wirkung einer Kovariate auf die Chance (Odds) für das Auftreten des imperativen Schlafdrangs wurden mit Odds Ratios (OR) und zugehörigen zweiseitigen 95 % Konfidenzintervallen (95 % KI) beschrieben.

Allergene, mit denen nur selten provoziert wurde, wurden für die Analyse zu größeren Gruppen zusammengefasst.

Um den Zusammenhang zwischen Anzahl an Provokationen und dem Auftreten von imperativem Schlafzwang zu untersuchen, teilten wir die Patient*innen anhand der Anzahl an Provokationen in vier Gruppen (1 Provokation, 2 Provokationen, 3 – 4 Provokationen und 5 – 14 Provokationen) und wählten die Gruppe, in der Patient*innen nur eine Provokation hatten als Referenzkategorie.

Die Einteilung des Schweregrades erfolgte gemäß der Klassifikation nach Niggemann und Beyer (60). Zur besseren Interpretierbarkeit und um Konvergenz der statistischen Modelle zu erreichen, dichotomisierten wir die Schweregrade in zwei Gruppen (Schweregrad 1A – 2A: lokal bis mild, Schweregrad 2B – 3B: moderat bis schwer).

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In dem Zeitraum von August 2009 bis November 2020 kamen 1290 Kinder mit 3562 Nahrungsmittelprovokationen an die Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Von den durchgeführten Provokationen waren 85,9 % (n = 3059) doppelblind-placebokontrolliert, 12,9 % (n = 459) offen und 1,2 % (n = 44) einfach verblindet. Bei den Verumprovokationen führten 58 % (n = 2064) zu einem negativen Outcome, d.h. es trat keine Reaktion auf. In 41,8 % (n = 1489) der Fälle wurden objektiv bewertbare allergische Reaktionen vom Sofort- oder Spättyp festgestellt, wodurch sie als positiv bewertet wurden. Bei 0,2 % (n = 9) der Provokationen war das Ergebnis nicht eindeutig positiv oder negativ. In diese Subanalyse wurden nur Kinder mit positiven Nahrungsmittelprovokationen eingeschlossen, da der imperative Schlafzwang in Zusammenhang mit allergischen Soforttypreaktionen untersucht werden sollte.

Unser Studienkollektiv für die Subanalyse bestand aus 848 Patient*innen, bei denen insgesamt 1489 positive Provokationen durchgeführt wurden. Das Alter bei der ersten Provokation lag zwischen 7 und 214 Lebensmonaten und im Median bei 26 Lebensmonaten. Das männliche Geschlecht war mit 64 % (n = 543) vertreten. Der Großteil der Kinder hatte im Laufe des Studienzeitraums mindestens eine atopische Komorbidität, wovon das atopische Ekzem am häufigsten vertreten war (Tabelle 4) (7).

Tabelle 4: Basischarakteristika der Patient*innen

| | Anzahl Patient*innen (n) | Prozent (%) |
|--|-----------------------------|-------------|
| Insgesamt | 848 | |
| Männliches Geschlecht | 543 | 64 |
| Alter bei erster positiver Provokation in Monaten: Median (Min., Max.) | 26 (7, 214) | |
| Komorbiditäten | | |
| Atopisches Ekzem | 759 | 89,5 |
| Asthma bronchiale | 105 | 12,4 |
| Allergische Rhinokonjunktivitis | 73 | 8,6 |

Legende

Abkürzungen: Min.= Minimum, Max.= Maximum

Die Patient*innen wurden im Verlauf des zu untersuchenden Zeitraums mindestens einmal und maximal vierzehnmal provoziert, wobei davon die Patient*innen, die ein bis dreimal provoziert wurden, insgesamt den Großteil darstellten (siehe Tabelle 5) (7).

Tabelle 5: Anzahl an positiven Nahrungsmittelprovokationen pro Patient*in

Dargestellt ist die Häufigkeit der durchgeführten Nahrungsmittelprovokationen mit positivem Ergebnis, auf alle Nahrungsmittelallergene bezogen.

| Nahrungsmittel- Provokationen | Patient*innen (n) | Prozent (%) |
|----------------------------------|-------------------|-------------|
| 1 | 501 | 59,1 |
| 2 | 205 | 24,2 |
| 3 | 60 | 7,1 |
| 4 | 42 | 4,9 |
| 5 | 26 | 3,1 |
| 6 | 8 | 0,9 |
| 7 | 4 | 0,5 |
| 10 | 1 | 0,1 |
| 14 | 1 | 0,1 |
| Gesamt | 848 | 100 |

3.2 Prävalenz des imperativen Schlafzwang bei Kindern mit Nahrungsmittelallergie

Von 848 Patient*innen trat bei 12,5 % mindestens bei einer positiven Provokation imperativer Schlafzwang auf, bei manchen Kindern kam es auch häufiger zu imperativem Schlafzwang (siehe Tabelle 6) (27).

Tabelle 6: Häufigkeit des imperativen Schlafzwang pro Patient*in

| | Anzahl der Patient*innen (n) | Prozent (%) |
|--------------------------------|------------------------------|-------------|
| Insgesamt | 848 | |
| Imperativer Schlafzwang jemals | 106 | 12,5 |
| einmal | 87 | 10,3 |
| zweimal | 15 | 1,8 |
| dreimal | 3 | 0,3 |
| viermal | 1 | 0,1 |

3.3 Einfluss von Geschlecht, Alter, atopischen Komorbiditäten und Anzahl von Nahrungsmittelprovokationen auf das Auftreten von imperativem Schlafzwang

Der imperative Schlafzwang trat nicht gehäuft in einer bestimmten Altersgruppe oder in Bezug auf ein Geschlecht auf. Bei Patient*innen mit atopischem Ekzem kam es signifikant häufiger zum Auftreten von imperativem Schlafzwang. Dies konnte nicht für die anderen Komorbiditäten gezeigt werden (siehe Tabelle 7) (7).

Tabelle 7: Basischarakteristika der Patient*innen mit und ohne Auftreten von imperativem Schlafzwang

| | Imperativer Schlafzwang | | Gesamt | p-Wert* |
|--|-------------------------|------------|-----------|--------------|
| | Ja | Nein | | |
| Patient*innen insgesamt | 106 | 742 | 848 | |
| Alter bei erster Provokation im Median (Min., Max.) | 25,5 (7,131) | 26 (7,214) | | 0,352 |
| Männliches Geschlecht (%) | 66 (12,2) | 477 (78,8) | 543 (100) | 0,685 |
| Komorbiditäten | | | | |
| Atopisches Ekzem n= (%) | 103 (13,6) | 656 (86,4) | 759 (100) | 0,006 |
| Asthma bronchiale n= (%) | 11 (10,5) | 94 (89,5) | 105 (100) | 0,503 |
| Allergische Rhinokonjunktivitis n= (%) | 9 (12,3) | 64 (87,7) | 73 (100) | 0,963 |

Legende

Abkürzungen: Min.= Minimum, Max.= Maximum

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl an durchgeführten Nahrungsmittelprovokationen und dem Auftreten von imperativem Schlafzwang bei Patient*innen gezeigt werden (Tabelle 8, Abbildung 2) (7).

Tabelle 8: Anzahl an Nahrungsmittelprovokationen pro Patient*in und Auftreten von imperativem Schlafzwang

Dargestellt sind die p-Werte, Odds Ratio und Konfidenzintervalle für die Patient*innengruppen (2 Provokationen, 3-4 Provokationen, 5-14 Provokationen) in Referenz zu nur einer durchgeführten positiven Provokation pro Patient*in.

| Anzahl Provokationen | P - Wert | Odds Ratio | Konfidenzintervall (unteres - oberes) |
|----------------------|-------------------|------------|---------------------------------------|
| 1 (n= 50) | Referenzkategorie | | |
| 2 (n= 205) | 0,829 | 0,946 | 0,571 – 1,567 |
| 3 – 4 (n= 102) | 0,326 | 0,751 | 0,424 – 1,330 |
| 5 – 14 (n= 40) | 0,387 | 1,326 | 0,700 – 2,514 |

Quelle: modifiziert nach (7)

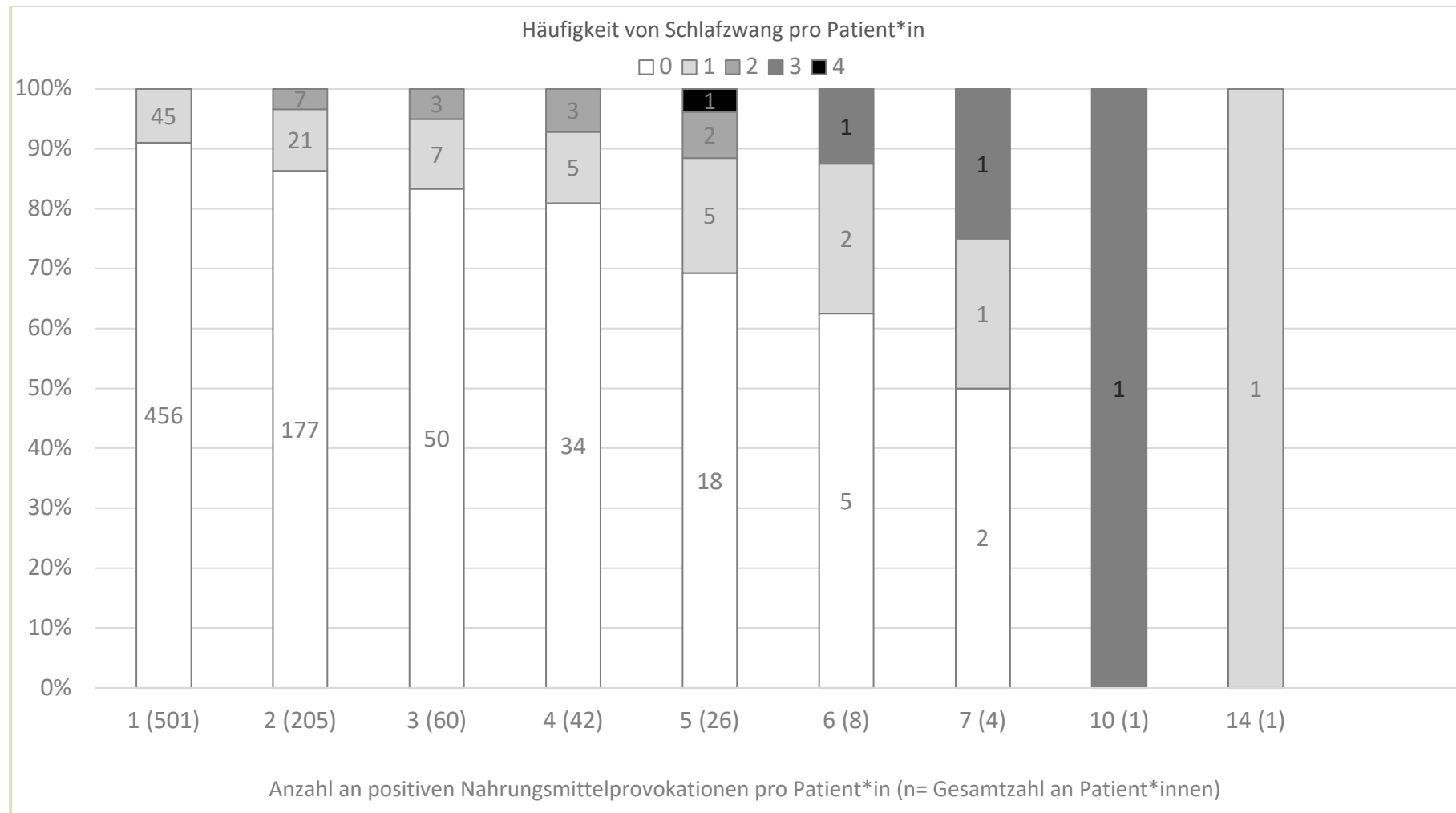


Abbildung 2: Häufigkeit von imperativem Schlafzwang in Bezug auf die individuelle Anzahl an oralen Nahrungsmittelprovokationen

Die Grafik zeigt die Verteilung der Kinder, die imperativen Schlafzwang zeigten in Bezug auf die individuelle Anzahl der oralen Nahrungsmittelprovokationen. Die Häufigkeit von imperativem Schlafzwang pro Patient*in ist in verschiedenen Grautönen dargestellt.

3.4 Nahrungsmittelallergene und imperativer Schlafzwang

Die am häufigsten provozierten Allergene waren Hühnerei (42,2 %), gefolgt von Erdnuss (18,1 %) und Kuhmilch (15,6 %), die Häufigkeiten der weiteren Allergene sind in Tabelle 9 enthalten (7). Aufgrund von geringem Vorkommen einzelner Allergene fassten wir diese zusammen in Gruppen. Die Gruppe "Weitere Nüsse" enthält Mandeln, Cashewnüsse, Walnüsse, Pekannüsse, Paranüsse, Pistazien, Macadamianüsse und Kokosnüsse. In die Gruppe "Getreide" fallen Weizen und Roggen. "Weitere Hülsenfrüchte" beinhaltet Linsen, Erbsen, Kichererbsen, Sojabohnen und Lupinen. Die Gruppe "Samen" umfasst Sesam und Pinienkerne. Unter der Kategorie "Fisch" fallen Lachs und Kabeljau. Zusätzlich wurden Kiwi, Litschi und Spinat zu der Gruppe "Obst und Gemüse" zugeordnet. Des Weiteren wurden zwei Provokationen mit Geflügel (Huhn) und eine mit Garnelen (Shrimps) durchgeführt.

Tabelle 9: Allergene der Nahrungsmittelprovokationen in absteigender Häufigkeit

Dargestellt werden die verabreichten Allergene der 1492 Nahrungsmittelprovokationen in absteigender Häufigkeit. In dieser Darstellung kommen einzelne Patient*innen mehrmals vor.

| Allergen | Anzahl an Provokationen | Prozent (%) |
|-----------------------|-------------------------|-------------|
| Hühnerei | 629 | 42,2 |
| Erdnuss | 270 | 18,1 |
| Milchprodukte | 232 | 15,6 |
| Haselnuss | 130 | 8,7 |
| Weitere Nüsse | 73 | 4,9 |
| Getreide | 63 | 4,2 |
| Weitere Hülsenfrüchte | 41 | 2,8 |
| Samen | 24 | 1,6 |
| Fisch | 19 | 1,3 |
| Obst und Gemüse | 5 | 0,3 |
| Geflügel (Huhn) | 2 | 0,1 |
| Shrimp | 1 | 0,1 |
| Gesamt | 1492 | 100,0 |

Aufgrund geringer Fallzahlen fassten wir die Gruppen Hülsenfrüchte, Samen, Fisch, Obst und Gemüse, Geflügel und Meeresfrüchte zusammen unter „Weitere Allergene“. Als Referenzallergen für unsere Analyse (GEE) eignete sich das Allergen Kuhmilch, da dieses einerseits häufig vertreten war und zum anderen wenige Fälle von imperativem Schlafzwang zeigte.

Einzelne Allergene, bei denen der imperative Schlafzwang häufiger auftrat, waren Haselnuss, Erdnuss und Hühnerei im Vergleich zu Provokationen mit Kuhmilch. Es

wurde auch ein häufigeres Auftreten von imperativem Schlafzwang bei bestimmten Allergengruppen beobachtet, was Tabelle 10 und Abbildung 3 zu entnehmen ist (7).

Tabelle 10: Häufigkeit von imperativem Schlafzwang pro Allergen oder Allergengruppe mit dem Referenzallergen Kuhmilch

Dargestellt sind jeweils die Fallzahlen und Häufigkeiten (n) von imperativem Schlafzwang pro Allergen bzw. Allergengruppe mit dem Referenzallergen Kuhmilch, inklusive P-Werten (95 % Signifikanzniveau), Odds Ratios und Konfidenzintervallen.

| Allergen / Allergengruppe | Provokationen mit imperativem Schlafzwang/Gesamt (n/n) | Referenz-allergen | p-Wert | Odds Ratio | 95 % Konfidenzintervall |
|---------------------------|--|-------------------|--------|------------|-------------------------|
| Hühnerei | 56/629 | Kuhmilch | 0,022 | 2,170 | (1,118 – 4,212) |
| Erdnuss | 25/270 | Kuhmilch | 0,027 | 2,265 | (1,099 – 4,668) |
| Haselnuss | 15/130 | Kuhmilch | 0,009 | 2,896 | (1,310 – 6,399) |
| Weitere Nüsse | 11/73 | Kuhmilch | 0,003 | 3,939 | (1,608 – 9,646) |
| Getreide | 3/63 | Kuhmilch | 0,876 | 1,110 | (0,298 – 4,138) |
| Weitere Allergene | 20/92 | Kuhmilch | 0,017 | 2,707 | (1,195 – 6,135) |

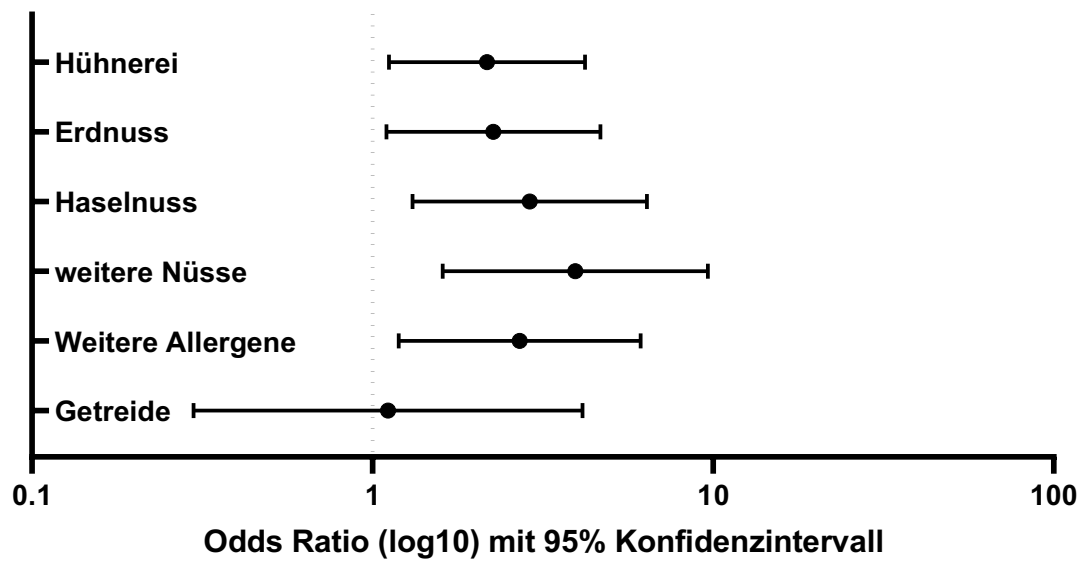


Abbildung 3: Forest Plot Odds Ratio (Log) mit 95-prozentigem Konfidenzintervall für Allergene mit dem Referenzallergen Kuhmilch.

Dargestellt sind Odds Ratios und Konfidenzintervalle für die häufigsten Allergene und Allergengruppen.
Quelle: modifiziert nach (7)

3.5 Beteiligte Organsysteme bei allergischen Reaktionen mit imperativem Schlafzwang

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von imperativem Schlafzwang und den einzelnen, während der allergischen Reaktion betroffenen Organsystemen gezeigt werden, was Tabelle 11 zu entnehmen ist (7).

Tabelle 11: Häufigkeit von imperativem Schlafzwang in Bezug auf betroffene Organsysteme

Die Tabelle zeigt die Anzahl der Nahrungsmittelprovokationen (n) mit den jeweiligen organspezifischen Symptomen. Es wird das Auftreten von imperativem Schlafzwang bei vorhandener vs. nicht vorhandener Reaktion der verschiedenen Organsysteme verglichen. Dargestellt sind die dazugehörigen p-Werte, Odds Ratios und Konfidenzintervalle.

| Organsysteme | Nahrungsmittel- Provokationen (n =) | imperativer Schlafzwang (n =) | p - Wert | Odds Ratio | 95 % Konfidenzintervall |
|---------------------------|---|-------------------------------------|-------------|---------------|----------------------------|
| Haut | 1203 | 102 | 0,973 | 0,992 | 0,624 – 1,578 |
| Gastrointestinaltrakt | 638 | 64 | 0,197 | 1,331 | 0,862 – 2,055 |
| Obere Atemwege | 567 | 51 | 0,964 | 1,009 | 0,676 – 1,508 |
| Untere Atemwege | 326 | 33 | 0,381 | 1,217 | 0,785 – 1,887 |
| Herz-Kreislauf- System | 42 | 5 | 0,602 | 1,349 | 0,437 – 4,161 |

Quelle: modifiziert nach (7)

3.6 Schweregrade der Soforttypreaktionen

Die Einteilung der Soforttypreaktionen nach Schweregrad erfolgte gemäß der Klassifikation von Niggemann et. al für allergische Soforttypreaktionen (60). Der

Großteil der Reaktionen konnte dem Schweregrad 2A zugeordnet werden. Reaktionen des Schweregrades 3B traten nur in wenigen Fällen auf und schwere anaphylaktische Reaktionen mit Herz-Kreislauf- oder Atemstillstand (3C) kamen nicht vor (siehe Tab. 12). Bei sechs Provokationen wurde eine Verschlechterung des Ekzems als alleinige Symptomatik angegeben. Diese Fälle konnten nicht bzgl. der Schweregradklassifizierung charakterisiert werden, da es sich hierbei um keine allergischen Reaktionen vom Soforttyp handelte (7).

Tabelle 12: Verteilung der Soforttypreaktionen der Patient*innen auf die verschiedenen Schweregrade nach Niggemann & Beyer

| Schweregrad (Niggemann/Beyer) | Anzahl an Provokationen | Prozent (%) |
|----------------------------------|----------------------------|-------------|
| 1 | 44 | 3,0 |
| 2A | 793 | 53,3 |
| 2B | 262 | 17,6 |
| 3A | 374 | 25,1 |
| 3B | 10 | 0,7 |
| Fehlend* | 6 | 0,4 |
| Gesamt | 1489 | 100 |

*Bei diesen Provokationen handelte es sich um keine Soforttypreaktion, sondern um reine Spätreaktionen im Sinne

einer Ekzemverschlechterung.

Es konnte gezeigt werden, dass der imperative Schlafzwang mit einer 1 ½-mal größeren Chance bei Reaktionen mit Schweregraden moderat bis schwer auftrat im Gegensatz zu lokal bis milden Reaktionen (p-Wert: 0,026; Odds Ratio: 1,521; KI: 1,051 – 2,202) (7).

Tabelle 13: Auftreten von imperativem Schlafzwang nach Schweregrad

Dargestellt ist die Häufigkeit von Nahrungsmittelprovokationen mit Auftreten von imperativem Schlafzwang verglichen mit Nahrungsmittelprovokationen ohne imperativem Schlafzwang in Prozent (n/n) aufgeteilt nach Schweregraden (lokal-mild und moderat-schwer) der Klassifikation von Niggemann & Beyer.

| | Schweregradeinteilung nach Niggemann & Beyer (60) | |
|--|---|--|
| | Lokal bis mild (Grad 1-2A) n = 843 Anteil (n/n) | Moderat bis schwer (Grad 2B-3B) n = 646 Anteil (n/n) |
| Nahrungsmittelprovokationen mit imperativem Schlafzwang | 7.2 % (61/843) | 10.7 % (69/646) |
| Nahrungsmittelprovokationen ohne imperativen Schlafzwang | 92.8 % (782/843) | 89.3 % (577/646) |

Quelle: modifiziert nach (7)

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt und charakterisiert systematisch den imperativen Schlafzwang als Symptom von allergischen Soforttypreaktionen in einer großen pädiatrischen Kohorte von 848 Kindern mit Nahrungsmittelallergien.

Bisher wurde dieses Symptom nur vereinzelt im Rahmen von Studien (4, 5) und Fallberichten (1, 2) bei allergischen Reaktionen beschrieben.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen von standardisierten oralen Nahrungsmittelprovokationen, die größtenteils doppelblind- placebokontrolliert durchgeführt wurden.

4.1 Studienkohorte

Wie in der Literatur bereits beschrieben (11, 28, 68), überwog auch in unserer Kohorte der Anteil des männlichen Geschlechts mit einer Nahrungsmittelallergie.

Einer von fünf Säuglingen mit atopischem Ekzem entwickelt im Verlauf eine Nahrungsmittelallergie (21). Bei dem Großteil unserer Patient*innen mit einer Nahrungsmittelallergie lag ebenfalls ein atopisches Ekzem vor (89,5 %).

Die häufigsten in unserer Studie provozierten Allergene waren Hühnerei, Erdnuss, Kuhmilch sowie weitere Baumnüsse. Diese gehören auch europaweit zu den häufigsten Nahrungsmittelallergenen (17). Somit kann davon ausgegangen werden, dass es sich in dieser Arbeit um eine repräsentative Kohorte handelt.

4.2 Imperativer Schlafzwang

Neben den für allergische Sofortreaktionen typischen Organsystemen (Haut, Magen-Darm-Trakt, Atemwege, Herz-Kreislauf-System) (15)) wurden bereits mehrfach neurologische Symptome bei Kindern beschrieben (1-5).

Wir haben in unserer Auswertung ein Vorkommen des imperativen Schlafzwangs von 12,5 % festgestellt (7). Obwohl es keine vergleichbare Studie zum imperativen Schlafzwang gibt, wurden in japanischen Studien in Zusammenhang mit nahrungsmittelallergischen Reaktionen neurologische Symptome bei Kindern, zu denen u.a. Somnolenz, Veränderung des Aktivitätsniveaus, Bewusstseinsverlust und Kopfschmerzen gehörten, mit einer Häufigkeit von 16-27 % beobachtet (4, 5). Das

Auftreten von Somnolenz wurde jedoch in den genannten Studien nicht genauer untersucht.

Neben den oben genannten Symptomen wurde auch über eine neurologische Beteiligung in Form von epileptischen Anfällen bei allergischen Reaktionen auf Kuhmilch berichtet (3).

In einer landesweiten öffentlichen Umfrage in den USA wurde erfasst, dass 15 % der amerikanischen Patient*innen, die über eine Anaphylaxie in der Vergangenheit berichteten, unter neurologischen Symptomen wie Unruhe oder plötzlichen Verhaltensänderungen litten (69). Ein Vergleich unserer Arbeit zu der genannten Studie ist jedoch schwierig, da es sich hierbei um erwachsene Patient*innen handelte und andere neurologische Symptome erfasst wurden.

4.3 Bedeutung des Vorhandenseins von atopischem Ekzem für das Auftreten von imperativem Schlafzwang

In unserer Studie entwickelten Kinder mit atopischem Ekzem häufiger imperativen Schlafzwang als Kinder ohne Ekzem. Die Entstehung des atopischen Ekzems ist komplex und wird sowohl von genetischen als auch von Umweltfaktoren beeinflusst (70). Auch psychische und neurologische Faktoren haben einen erheblichen Einfluss auf das atopische Ekzem und umgekehrt (71-74).

Es konnte gezeigt werden, dass die Wechselwirkung zwischen sensorischen Nerven und Mastzellen wesentlich ist für die Entstehung der Symptome der AE, insbesondere auch des damit zusammenhängenden Pruritus (75, 76).

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wurde in einer Studie festgestellt, dass sich die neurologische Verarbeitung von Juckreiz bei Patient*innen mit atopischem Ekzem (AE) unterscheidet im Vergleich zu Patient*innen ohne AE. Nach Stimulation mit Histamin wurde erhöhte Aktivität in unterschiedlichen Hirnregionen bei Patient*innen mit AE im Vergleich zu Patient*innen ohne AE gesehen (77).

Es konnte gezeigt werden, dass die läsionale und nicht läsionale Haut von Patient*innen mit atopischem Ekzem eine größere Anzahl von Mastzellen und Mastzell-Nervenfasern aufweist (78).

Die Kommunikation des Immunsystems mit dem Zentralen-Nerven-System erfolgt über das Zelladhäsionsmolekül 1 (CADM1) auf spezifischen Mastzellen in der Haut, welches zur Adhäsion an sympathischen Nerven führt (79, 80). In einem Mausmodell

konnten Hagiyama et. al. zeigen, dass atopischem Ekzem ähnliche läsionale Mastzellen dreimal mehr CADM1-Transkripte exprimierten als nicht läsionale Zellen. In vitro verstärkte CADM1 auf Mastzellen dosisabhängig die Adhäsion an und Kommunikation mit sensorischen Nervenzellen (81).

In Tierversuchen konnte dargelegt werden, dass eine periphere Entzündungsreaktion zu einem ähnlichen Entzündungszustand im ZNS führte, der mit einer erhöhten Anfälligkeit für epileptische Anfälle einherging. Hierbei konnte eine vermehrte Ausschüttung des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor alpha gemessen werden, sowie eine Zunahme von aktivierten Mikroglia-Zellen im Hippocampus (82).

Bei einem Säugling mit vorhandener Kuhmilchallergie kam es im Rahmen von Kuhmilchverzehr neben gastrointestinalen Symptomen wiederholt zum Auftreten von epileptischen Anfällen, die auch mit einem pathologischen EEG einhergingen (3). Die Autoren vermuten, dass es durch die im Rahmen der sofortypallergischen Reaktion ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine (wie z.B. Interleukine) über die Aktivierung von sich in der Blut-Hirn-Schranke befindenden Mastzellen zu einer Koaktivierung von T-Lymphozyten kommen könnte. Dies könne wiederum eine Störung der Blut-Hirn-Schranke begünstigen, mit einer einhergehenden Entzündungsreaktion im ZNS und somit einer erhöhten Anfälligkeit für epileptische Anfälle (3).

Es konnte gezeigt werden, dass Zytokine eine wichtige Rolle bei der Regulation des Schlafes spielen. So führte in Tierversuchen die zentrale oder systemische Injektion von IL-1 zu Schläfrigkeit bzw. einer verlängerten Dauer des NREM-Schlafes mit dazugehörigen Delta-Wellen im EEG (83-85).

Auch Prostaglandine, insbesondere Prostaglandin D2, spielen eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung des physiologischen Schlafrhythmus, die Injektion von Prostaglandin D2-Hemmern führte in Tierversuchen zur Hemmung des Schlafes (86). Prostaglandin D2 scheint auch an der Pathophysiologie von exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) beteiligt zu sein, da bei Patient*innen mit einem OSAS (Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom), die zu exzessiver Tagesschläfrigkeit (EDS) neigten, höhere Werte an L-PGDS (Lipocalin-Typ Prostaglandin-Synthase) gemessen wurden, als bei Patient*innen ohne EDS (87).

Somit ist es denkbar, dass es insbesondere bei Patient*innen mit AE, bei denen häufig eine chronische Entzündung der ekzematösen Hautstellen besteht (8), über vermehrte Mastzell-Nervenfaser Kontakte zu einer Entzündungsreaktion im ZNS kommen könnte, welche neurologische Symptome, wie z.B. den imperativen Schlafzwang begünstigen könnte.

4.4 Schweregrad der Reaktionen

Bei Kindern mit einer moderaten bis schweren Reaktion trat der imperative Schlafzwang häufiger auf als bei einer lokalen oder milden Reaktion (6, 7). Dies ist am ehesten auf die Involvierung von mehreren Organsystemen zurückzuführen, da die Verteilung von Symptomen auf die einzelnen Organsysteme beim Auftreten von imperativem Schlafzwang gleichmäßig war und es keine Assoziation mit einzelnen Organsystemen, wie z.B. den Atemwegen oder dem Herz-Kreislauf-System, gab.

In einer australischen Studie konnte gezeigt werden, dass bestimmte Zytokine bei schweren allergischen Reaktionen, im Vergleich zu moderaten allergischen Reaktionen und gesunden Kontrollproband*innen, signifikant erhöht waren (88). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass es bei einer schweren Reaktion mit Involvierung mehrerer Organsysteme durch eine verstärkte systemische Ausschüttung von Zytokinen zu einer Entzündungsreaktion im ZNS kommen könnte, mit folgendermaßen einem vermehrten Auftreten von imperativem Schlafzwang.

4.5 Nahrungsmittelallergene

Was den Einfluss verschiedener Nahrungsmittelallergene auf das Auftreten von imperativem Schlafzwang betrifft, so führten Nüsse und Hühnerei signifikant häufiger zum Auftreten von imperativem Schlafzwang im Vergleich zu Kuhmilch. Das Auftreten von imperativem Schlafzwang im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen auf Hühnerei wurde bereits in Fallberichten beschrieben (1, 2).

Erd- und Baumnüsse gehören zu den häufigsten Auslösern von nahrungsmittelbedingter Anaphylaxie (89, 90), was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass der imperative Schlafzwang häufiger bei moderaten bis schweren Reaktionen, als bei lokal bis milden Reaktionen auftritt.

4.6 Relevanz von imperativem Schlafzwang für die medikamentöse Behandlung von allergischen Reaktionen

Neurologische Symptome und besonders das Symptom der Somnolenz werden bislang selten systematisch erfasst. So untersuchten Blazowski et al. im Jahr 2021 verschiedene Schweregradklassifizierungen und zeigten, dass z.B. Verwirrung und Somnolenz nur in 2 von 5 untersuchten Schweregradklassifizierungen auftrat (91). Dies könnte ein Grund dafür sein, dass der imperative Schlafzwang bislang so selten systematisch als Symptom bei allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel erfasst wurde.

Gerade im Hinblick darauf, dass der imperative Schlafzwang in dieser Arbeit vor allem bei moderat bis schweren Reaktionen auftrat, stellt sich die Frage nach einer möglichen therapeutischen Konsequenz beim Auftreten dieses Symptoms.

In der deutschen Anaphylaxie-Leitlinie wird das Auftreten von zentralnervösen Symptomen wie z.B. Unruhe, Kopfschmerzen, zerebralen Krämpfen, Bewusstseins Einschränkungen oder auch eine Verhaltensveränderung im Kindesalter (55) beschrieben. Akute Therapiemaßnahmen bei dem Auftreten von neurologischen Symptomen werden allerdings nicht explizit aufgeführt.

Eine Differenzierung von imperativem Schlafzwang und einer kardiovaskulären Reaktion, die sich klinisch ähnlich äußern kann, ist jedoch nur mittels enger Überwachung der Patient*innen mit Messung von Vitalparametern möglich. Diese Rahmenbedingungen sind meist nur im stationären Setting, z.B. bei oralen Nahrungsmittelprovokationen gegeben. Sollte sich eine kardiovaskuläre Reaktion bestätigen, dann gilt es leitliniengerecht mit Volumen- und Adrenalingabe zu therapieren (92). Im Patient*innenalltag im Falle eines akzidentiellen Allergenverzehr ist eine Unterscheidung von imperativem Schlafzwang und einer kardiovaskulären Reaktion ohne intensives Monitoring oder Vorhandensein von ärztlichem Personal nicht möglich, sodass bei Auftreten dieser Symptome im Sinne einer kardiovaskulären Reaktion therapiert werden sollte (7, 55).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine umfassendere Datengrundlage notwendig ist für fundierte und präzise Handlungsempfehlungen bei Auftreten von imperativem Schlafzwang.

4.7 Stärken und Schwächen der Arbeit

Stärken dieser Arbeit sind die große und repräsentative Datenerhebung über einen Zeitraum von über 10 Jahren an einem der führenden Zentren für Kinderallergologie. Es erfolgte eine standardisierte Durchführung der oralen Nahrungsmittelprovokationen nach Goldstandard von geschultem Personal. Durch das regelmäßige Messen der Vitalparameter (Blutdruck, Sauerstoffsättigung) während einer Reaktion konnte auch der Einfluss von kardiovaskulären Reaktionen auf die Entstehung von imperativem Schlafzwang untersucht werden. Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang, weder zu kardialer Beteiligung noch zu den anderen betroffenen Organsystemen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der imperative Schlafzwang ein vom kardiovaskulären System unabhängiges Symptom einer allergischen Reaktion ist.

Einschränkungen unserer Studie waren zum einen, dass der imperative Schlafzwang nur anhand des klinischen Bildes beurteilt wurde, einem Zustand von rasch einsetzender Schläfrigkeit bzw. Schlaf, aus dem die Kinder nur schwer erweckbar waren. Es wurden keine Hirnstrommessungen mittels EEG vor und während der Reaktion durchgeführt, um zentrale Veränderungen beurteilen zu können. Die Durchführung dieses Verfahrens hätte einen hohen Zeitaufwand gehabt und wäre für die Kinder während der Nahrungsmittelprovokation sehr belastend gewesen. Es wäre ebenfalls sehr interessant gewesen, die Freisetzung von Zytokinen vor und während der allergischen Reaktion zu messen, um möglicherweise eine vermehrte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (z.B. Interleukin-1) feststellen zu können.

4.8 Zusammenfassung

In einer großen Kohorte von insgesamt 848 Kindern mit nachgewiesener Nahrungsmittelallergie konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der imperative Schlafzwang bei mehr als einem/einer von zehn Patient*innen im Rahmen einer allergischen Soforttypreaktion auftrat (6, 7). Signifikante Assoziationen des imperativen Schlafzwangs konnten gezeigt werden für das Vorhandensein eines atopischen Ekzems, für moderate bis schwere Reaktionen im Vergleich zu lokalen bis milden Reaktionen sowie für die auslösenden Nahrungsmittelallergene Hühnerei, Erd- und Baumnüsse im Vergleich zu Kuhmilch (6, 7).

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Beschreibung des imperativen Schlafzwangs als neurologisches Symptom im Rahmen von allergischen Soforttypreaktionen auf Nahrungsmittel im Kindesalter. Diese Arbeit stellt u. a. die Basis für weitere Studien, um dieses Symptom noch genauer zu charakterisieren und zugrundeliegende Mechanismen zu verstehen (6, 7).

5 Literaturverzeichnis

1. Diesner SC, Gruber S, Dehlink E, Mühlebner A, Eiwegger T, Szepfalusi Z. Somnolence upon allergen provocation in a child with Hen's egg allergy. *Klin Padiatr.* 2013;225(4):232-3.
2. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):e94-6.
3. Falsaperla R, Pavone P, Miceli Sopo S, Mahmood F, Scalia F, Corsello G, Lubrano R, Vitaliti G. Epileptic seizures as a manifestation of cow's milk allergy: a studied relationship and description of our pediatric experience. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(12):1597-609.
4. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Ogura K, Ebisawa M. Risk Factors for Severe Reactions during Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenges. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(3):173-82.
5. Sato S, Yanagida N, Ito K, Okamoto Y, Saito H, Taniguchi M, Nagata M, Hirata H, Yamaguchi M, Pawankar R, Ebisawa M. Current situation of anaphylaxis in Japan: Data from the anaphylaxis registry of training and teaching facilities certified by the Japanese Society of Allergy - secondary publication. *Allergol Int.* 2022.
6. J. Jentsch, B. Kalb, S. Yürek, L. Meixner, J. Dobbertin-Welsch, K. Neumann, S. Tschirner, B. Niggemann, K. Beyer. Posterbeitrag: Imperativer Schlafzwang: ein Symptom bei Soforttypreaktionen Nahrungsmittel-allergischer Kinder. *Allergo J Int.* 2022;31:86.
7. Kalb B, Jentsch J, Yürek S, Neumann K, Meixner L, Lau S, Niggemann B, Beyer K. Narcolepsy-Like Sleepiness: A Symptom of Immediate-Type Reactions in Food-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1147-53.
8. Klimek L, Vogelberg C, Werfel T. *Weißbuch allergie in deutschland*: Springer; 2018.
9. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):99-106; quiz 7-9, 17.
10. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169-76.
11. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1203-7.
12. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, Ponsonby AL, Wake M, Tang ML, Dharmage SC, Allen KJ. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-76.e1-2.
13. Sicherer SH, Warren CM, Dant C, Gupta RS, Nadeau KC. Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):1854-64.
14. Grabenhenrich L, Trendelenburg V, Bellach J, Yürek S, Reich A, Fiandor A, Rivero D, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Sprickelmann AB, Dontje B, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML, Kurowski M, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Fernández-Rivas M, Couch P, Versteeg SA, van Ree R, Mills C, Keil T, Beyer K. Frequency of food allergy in school-aged children in eight European countries-The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2020;75(9):2294-308.
15. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff S, Bohle B, Brockow K, Claßen M, Fischer P, Hamelmann E. Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien. *Allergologie.* 2021;44(7):488-541.
16. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(10):1534-41.

17. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
18. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L, Bieli C, Dubakiene R, Fernandez-Perez C, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Kralimarkova T, Kummeling I, Mustakov TB, Papadopoulos NG, Popov TA, Xepapadaki P, Welsing PMJ, Potts J, Mills ENC, van Ree R, Burney PGJ, Le TM. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2736-46.e9.
19. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K, Mills EN, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963-72.
20. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A, Larco JI, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Dahdah L, Mackie A, Sprickelman AB, Schoemaker AA, Dubakiene R, Butiene I, Kowalski ML, Zeman K, Gavrili S, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy*. 2016;71(3):350-7.
21. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Vuillermin P, Tang ML, Ponsonby AL, Matheson M, Hill DJ, Allen KJ. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255-64.
22. Hourihane JOB, Dean T, Warner J. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *Bmj*. 1996;313(7056):518-21.
23. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, Desnick RJ, Sampson HA, Gelb BD. Genetics of peanut allergy: a twin study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;106(1):53-6.
24. Marenholz I, Grosche S, Kalb B, Rüschemdorf F, Blümchen K, Schlags R, Harandi N, Price M, Hansen G, Seidenberg J, Röblitz H, Yürek S, Tschirner S, Hong X, Wang X, Homuth G, Schmidt CO, Nöthen MM, Hübner N, Niggemann B, Beyer K, Lee YA. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nat Commun*. 2017;8(1):1056.
25. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751-62.
26. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315-27.
27. Kalb B, Marenholz I, Jeanrenaud A, Meixner L, Arnau-Soler A, Rosillo-Salazar OD, Ghauri A, Cibir P, Blümchen K, Schlags R, Hansen G, Seidenberg J, Keil T, Lau S, Niggemann B, Beyer K, Lee YA. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with persistence of egg and milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):1125-34.
28. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, Massing M, Cohn RD, Zeldin DC. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):798-806.e13.
29. Kumar R, Tsai H-J, Hong X, Liu X, Wang G, Pearson C, Ortiz K, Fu M, Pongracic JA, Bauchner H. Race, ancestry, and development of food-allergen sensitization in early childhood. *Pediatrics*. 2011;128(4):e821-e9.
30. Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*. 2004;114(1):27-32.
31. Wjst M. Another explanation for the low allergy rate in the rural Alpine foothills. *Clin Mol Allergy*. 2005;3:7.
32. Camargo C, Clark S, Kaplan M, Lieberman P, Wood R. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;117(2):S139.

33. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippilä C, Veijola R, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1):29-37.
34. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2009;64(6):840-8.
35. Allan K, Kelly FJ, Devereux G. Antioxidants and allergic disease: a case of too little or too much? *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):370-80.
36. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama.* 2006;295(13):1549-55.
37. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, Liu AH, Calatroni A, Zeldin DC. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1163-9, 9.e1-4.
38. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ: British Medical Journal.* 1989;299(6710):1259.
39. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011;364(8):701-9.
40. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, Tang ML, Lowe AJ, Gurrin LC, Osborne NJ, Martin PE, Robinson MN, Wake M, Hill DJ, Allen KJ. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy.* 2012;67(11):1415-22.
41. Marrs T, Bruce KD, Logan K, Rivett DW, Perkin MR, Lack G, Flohr C. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):311-20.e8.
42. Papatoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(4):419-24.
43. GPA Sonderheft Nahrungsmittelallergie. Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin.
44. Coombs R. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. *Clinical aspects of immunology.* 1968.
45. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307; quiz 8.
46. Christensen MO, Barakji YA, Loft N, Khatib CM, Egeberg A, Thomsen SF, Silverberg JI, Flohr C, Maul JT, Schmid-Grendelmeier P, Halling AS, Vittrup I, Thyssen JP. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(5):984-1003.
47. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, Oettgen HC. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098.
48. Vickery BP, Chin S, Burks AW. Pathophysiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(2):363-76, ix-x.
49. Niggemann B. When is an oral food challenge positive? *Allergy.* 2010;65(1):2-6.
50. Dobbertin-Welsch J, Staudacher O, Yürek S, Trendelenburg V, Tschirner S, Ziegert M, Ahrens F, Millner-Uhlemann M, Büsing S, Striegel A, Ott H, Arens A, Gappa M, Lange L, Gernert S, Niggemann B, Beyer K. Organ-specific symptom patterns during oral food challenge in children with peanut and tree nut allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(5):e13778.
51. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):549-51.
52. Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawlowski NA. Correlation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92(2):217-24.

53. Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy*. 2012;67(7):951-7.
54. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, Boyle RJ, Turner PJ. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *Bmj*. 2021;372:n251.
55. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, Huttegger I, Jakob T, Klimek L, Kopp MV, Kugler C, Lange L, Pfaar O, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Seifert R, Stöcker B, Treudler R, Vogelberg C, Werfel T, Worm M, Sitter H, Brockow K. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021. *Allergo Journal*. 2021;30(1):20-49.
56. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-50.
57. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1(8009):466-9.
58. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. 1966;3(4):331-3.
59. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.
60. Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? *Allergy*. 2015;71(2):135-6.
61. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilò MB, Muraro A, Hourihane JO, Grabenhenrich LB. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
62. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA, Jr., Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, Lieberman P, Luccioli S, McCall KM, Schneider LC, Simon RA, Simons FE, Teach SJ, Yawn BP, Schwanger JM. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 Suppl):S1-58.
63. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):304-9.
64. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(6 Pt 1):473-6.
65. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, Lowe A, Tang ML, Gurrin LC. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1257-66.e1-2.
66. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(5):1087-93.
67. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pföhler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(21):367-75.
68. Emmett SE, Angus FJ, Fry JS, Lee PN. Perceived prevalence of peanut allergy in Great Britain and its association with other atopic conditions and with peanut allergy in other household members. *Allergy*. 1999;54(4):380-5.
69. Wood RA, Camargo CA, Jr., Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, Collins C, Tringale M, Wilkinson M, Boyle J, Simons FE. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):461-7.

70. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37.
71. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
72. Suárez AL, Feramisco JD, John K, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta dermato-venereologica.* 2012;92(1):7.
73. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A, Schäfer T, Schaaf B, Borte M, Herbarth O, Krämer U, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J. Stress-related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(6):481-7.
74. Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;226:337-56.
75. Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8(4):306-11.
76. Ständer S, Steinhoff M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview. *Exp Dermatol.* 2002;11(1):12-24.
77. Ishiuiji Y, Coghill RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, Yosipovitch G. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1072-80.
78. Järvikallio A, Naukkarinen A, Harvima IT, Aalto ML, Horsmanheimo M. Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in atopic dermatitis and nummular eczema. *Br J Dermatol.* 1997;136(6):871-7.
79. Furuno T, Hagiyaama M, Sekimura M, Okamoto K, Suzuki R, Ito A, Hirashima N, Nakanishi M. Cell adhesion molecule 1 (CADM1) on mast cells promotes interaction with dorsal root ganglion neurites by heterophilic binding to nectin-3. *J Neuroimmunol.* 2012;250(1-2):50-8.
80. Hagiyaama M, Furuno T, Hosokawa Y, Iino T, Ito T, Inoue T, Nakanishi M, Murakami Y, Ito A. Enhanced nerve–mast cell interaction by a neuronal short isoform of cell adhesion molecule-1. *The Journal of Immunology.* 2011;186(10):5983-92.
81. Hagiyaama M, Inoue T, Furuno T, Iino T, Itami S, Nakanishi M, Asada H, Hosokawa Y, Ito A. Increased expression of cell adhesion molecule 1 by mast cells as a cause of enhanced nerve-mast cell interaction in a hapten-induced mouse model of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):771-8.
82. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy research.* 2010;89(1):34-42.
83. Krueger J, Dinarello C, Chedid L, editors. Promotion of slow-wave sleep (SWS) by a purified interleukin-1 (IL-1) preparation. *Federation Proceedings; 1983: FEDERATION AMER SOC EXP BIOL 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA.*
84. Takahashi S, Kapás L, Fang J, Krueger JM. Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1999;276(4):R1132-R40.
85. Opp MR, Obal Jr F, Krueger J. Interleukin 1 alters rat sleep: temporal and dose-related effects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1991;260(1):R52-R8.
86. Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandin D2 and sleep/wake regulation. *Sleep Med Rev.* 2011;15(6):411-8.
87. Barcelo A, De la Pena M, Barbe F, Pierola J, Bosch M, Agustí A. Prostaglandin D synthase (β trace) levels in sleep apnea patients with and without sleepiness. *Sleep medicine.* 2007;8(5):509-11.
88. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):786-92.e4.
89. Worm M, Scherer K, Köhli-Wiesner A, Ruëff F, Mahler V, Lange L, Treudler R, Rietschel E, Szepfalusi Z, Lang R, Rabe U, Reese T, Schwerk N, Beyer K, Hompes S,

-
- Bircher A, Przybilla B, Hawranek T, Hansen G, Friedrichs F, Merk H, Tenbrock K, Lehmann S, Gerstlauer M, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Dickel H, Bücheler M, Bieber T, Hanfland J, Schmitt-Grohe S, Vlajnic D, Heckmann V, Nemat K, Schäkel K, Nordwig A, Schuster A, Schweitzer-Krantz S, Hillen U, Kopp M, Szliska C, Klinge J, Neustädter I, Fuchs T, Bruns R, Marsch C, Kreft B, Coors E, Rebien W, Wedi B, Pfoehler C, Rett M, Henzgen M, Vöhringer P, Fölster-Holst R, Hunzelmann N, Siebenhaar G, Nestoris S, Schirpke C, Grabbe J, Stichtenoth G, Ring J, Brockow K, Brehler R, Yildiz I, Volkmuth S, Geißler M, Polz M, Riffelmann F, Thies S, Lepp U, Rabe U, Rebmann H, Spindler T, Klimek L, Pfaar O, Brosi W, Aberer W, Varga E, Reider N, Huttegger I, Kinaciyan T, Hoffmann-Sommergruber K, Eng P, Helbling A, Eigenmann P, Guggenheim R, Schmid-Grendelmeier P. Food-induced anaphylaxis and cofactors - data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select.* 2017;1(1):21-7.
90. Baseggio Conrado A, Patel N, Turner PJ. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1515-25.e3.
91. Blazowski L, Majak P, Kurzawa R, Kuna P, Jerzynska J. A severity grading system of food-induced acute allergic reactions to avoid the delay of epinephrine administration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(4):462-70.e2.
92. Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenalin in der Akutbehandlung der Anaphylaxie. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:528-34.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Jasmin Jentsch], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Schlafzwang als Symptom einer Nahrungsmittelallergie im Kindesalter – Prävalenz und Charakterisierung, Narcolepsy-Like-Sleepiness a symptom of food allergy in children - prevalence and characteristics selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Jasmin Jentsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation:

Autoren: Birgit Kalb, Jasmin Jentsch, Songül Yürek, Konrad Neumann, Lara Meixner, Susanne Lau, Bodo Niggemann, Kirsten Beyer; Narcolepsy-Like Sleepiness: A Symptom of Immediate-Type Reactions in Food-Allergic Children; J Allergy Clin Immunol Pract, 2022.

Beitrag im Einzelnen:

Jasmin Jentsch trug zur Rekrutierung der Studienpopulation und der Gewinnung der Daten bei, indem sie aktiv an der Rekrutierung von Patient*innen beteiligt war, die Familien über die Studie aufgeklärt hat und bei der Durchführung der Nahrungsmittelprovokationen mitgeholfen hat. Der übrige Teil der Studiendurchführung erfolgte durch das Team des kinderallergologischen Studienzentrums der Charité unter der Leitung von Prof. Dr. med. Kirsten Beyer. Darüber hinaus übernahm Jasmin Jentsch die Aufgabe der Bereinigung und Umstrukturierung des für diese Arbeit aus der Datenbank extrahierten Datensatzes, um ihn für die anschließende statistische Analyse vorzubereiten. Die statistische Datenanalyse, die Grundlage für diese Arbeit und die oben genannte Publikation ist, führte sie eigenständig durch, wobei sie auf die Unterstützung von der statistischen Beratung des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité durch Dr. rer. nat. Konrad Neumann zurückgriff.

Jasmin Jentsch führte selbstständige Literaturrecherchen durch, um die Ergebnisse Ihrer Arbeit in den klinischen und wissenschaftlichen Hintergrund einzuordnen. Sie verfasste diese Dissertationsschrift eigenständig. Unterstützt wurde sie in der inhaltlichen Auseinandersetzung von Dr. med. Birgit Kalb und ihrer Betreuerin Prof. Dr. med. Kirsten Beyer.

In der oben genannten Publikation trug Jasmin Jentsch maßgeblich zur Erstellung der Tabellen 1, 2 und 3 in der Publikation bei und war für die eigenständige Erstellung von Abbildung 2 der Publikation verantwortlich.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Kalb B, Jentsch J, Yürek S, Neumann K, Meixner L, Lau S, Niggemann B, Beyer K. Narcolepsy-Like Sleepiness: A Symptom of Immediate-Type Reactions in Food-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(4):1147-53.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Kirsten Beyer für die Möglichkeit bedanken, bei ihr im kinderallergologischen Studienzentrum promovieren zu dürfen. Danke für die Betreuung, die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Thema, die Inspiration und für all das, was ich von ihr lernen durfte. Ein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. Birgit Kalb für die gute Zusammenarbeit, die Unterstützung und all die Zeit, die sie sich genommen hat, um meine Fragen zu beantworten. Ich danke meinem statistischen Berater Herrn Dr. Konrad Neumann, dass er mir die mir vorher völlig fremde Welt der Statistik nähergebracht hat. Ich danke allen Patient*innen, deren Daten wir erheben durften und meinen Kolleginnen für die Patient*innenrekrutierung und die stetige Ermutigung und Unterstützung.

Ich bin außerdem von Herzen dankbar für die wunderbaren Menschen, die mich während meiner Studien- und Promotionszeit begleitet und mir stets Kraft gegeben haben und dies weiterhin tun. Ihr seid mein Glück und mein Halt und ohne euch wäre ich persönlich und beruflich längst nicht da, wo ich heute bin.

Statistische Bescheinigung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

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

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



Name, Vorname: Jentsch, Jasmin
Emailadresse: jasmin.jentsch@charite.de
Matrikelnummer: 228238
PromotionsbetreuerIn: Prof. Kirsten Beyer
Promotionsinstitution / Klinik: pädiatrische
Pneumologie/Allergologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Jasmin Jentsch innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- 19.10.2020
- 20.01.2021
- 29.01.2021
- 19.02.2021
- 18.03.2021
- 15.04.2021
- 25.05.2021
- 08.06.2021
- 10.12.2021

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

- Deskriptive Auswertung der Daten
- Analyse eines dichotomen Endpunkts in einer geclusterten Stichprobe durch logistische Allgemeine Schätzgleichungen (GEE) mit SPSS.
- Geeignete Wahl von Referenzkategorien und Darstellung und Interpretation von Ergebnissen durch Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen.

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

Datum: 10.01.2022

Name des Beraters: Konrad Neumann



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

