

## Antrag und Bewerbung um den Förderpreis Pädiatrische Allergologie der GPAU e.V. 2020

### Einfluss atopischer Erkrankungen auf die olfaktorische Funktion und Lebensqualität im Kindes- und Jugendalter

#### Stand der Forschung

Atopie bezeichnet die körperliche Bereitschaft einer Überempfindlichkeitsreaktion mit erhöhter Bildung von Immunglobulin-E-Antikörpern (IgE). Zu den atopischen Erkrankungen gehören unter anderem Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis. Diese Erkrankungen haben eine hohe Prävalenz im Kindes- und Jugendalter. Die Prävalenz von Asthma bronchiale wird mit ca. 4–7% [1, 2], der allergischen Rhinitis mit bis zu 20% [2, 3] und der atopischen Dermatitis mit ca. 10–18% [2, 4] in einer pädiatrischen Population angegeben. Dadurch wird die große Bedeutung dieser Erkrankungen für die Bevölkerung und besonders auch für die Pädiatrie deutlich. Die Pathophysiologie der atopischen Erkrankungen haben eine IgE vermittelte Antwort gemeinsam. Durch diese IgE vermittelte Antwort kann es zu unterschiedlichen Symptomen und zur Ausprägung der oben genannten atopischen Erkrankungen kommen. Dadurch ist es nicht verwunderlich, dass Patientinnen und Patienten häufig Symptome mehrerer atopischer Erkrankungen zeigen und auch die Diagnosekriterien mehrerer Erkrankungen erfüllen.

Für die Betroffenen haben die Erkrankungen zum Teil erhebliche Auswirkungen und beeinträchtigen den Alltag. Für alle drei Erkrankungen konnte eine Beeinträchtigung der Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen nachgewiesen werden [5–8]. Dabei können mehrere Bereiche des alltäglichen Lebens von der Schlafhygiene über die schulischen Leistungen bis hin zu sozialen Aspekten betroffen bzw. eingeschränkt sein [5–7].

Wenige Forschungsarbeiten wurde bisher bezüglich einer möglichen Beeinträchtigung des Geruchssinns durch atopische Erkrankungen und die damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen durchgeführt. Aus Untersuchungen im Erwachsenenalter ist bekannt, dass der Geruchssinn besonders durch eine allergische Rhinitis beeinträchtigt wird und es zu Riechstörungen kommen kann [9, 10]. Aber auch eine Atopie im Allgemeinen kann die Riechfunktion negativ beeinträchtigen [11]. Weiter konnte bei den Patientinnen und Patienten mit einer allergischen Rhinitis und olfaktorischen Dysfunktion eine Abnahme der Lebensqualität aufgezeigt werden [9]. Der Geruchssinn ist vor allem für drei Bereiche des alltäglichen Lebens von Bedeutung: i) Nahrungsaufnahme, ii) Warnung vor Gefahren und iii) zwischenmenschliche Kommunikation [12]. Durch eine olfaktorische Dysfunktion kann es zu einer Beeinträchtigung dieser Bereiche mit negativen Folgen wie z.B. sozialer Unsicherheit, vermehrten Haushaltsunfällen und als Folge zu einer reduzierten Lebensqualität kommen [13–15]. Auch für das Kindes- und Jugendalter gibt es Untersuchungen, die auf eine Assoziation zwischen allergischen Erkrankungen und einer reduzierten olfaktorischen Funktion hinweisen. Niedzielska et al. konnten zeigen, dass Kinder mit allergischen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kindern eine reduzierte olfaktorische Funktion aufweisen [16]. Die meisten Studien wurden zur Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion durch die allergische Rhinitis durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit allergischer Rhinitis eine olfaktorische Dysfunktion entwickeln können [17, 18]. Dabei sind die Dauer und Schwere der Erkrankung negativ mit der olfaktorischen Funktion korreliert [19, 20]. Des Weiteren scheint die Kombination aus mehreren atopischen Erkrankungen einen kumulativen Effekt

zu haben, die olfaktorische Funktion stärker zu beeinträchtigen [18]. Allerdings ist dieser Sachverhalt bisher noch unzureichend untersucht. Inwieweit eine Abnahme der Lebensqualität bei den betroffenen Patienten im Kindes- und Jugendalter auch mit einer olfaktorischen Dysfunktion assoziiert ist, wurde bisher nicht untersucht.

### **Hypothese und Ziele**

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der atopischen Krankheitsbilder Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis sowie atopischer Dermatitis auf die olfaktorische Funktion im Kindes- und Jugendalter zu erfassen. Die Studie basiert auf den Ergebnissen der oben genannten Untersuchungen und besonders der eigenen Arbeit, in der wir zeigen konnten, dass die Kombination aus mehreren atopischen Erkrankungen die olfaktorische Funktion von Kindern und Jugendlichen stärker beeinflussen zu scheint, als eine atopische Erkrankung alleine. Die Hypothesen sind:

- A) Die olfaktorische Funktion ist bei Patienten mit atopischen Erkrankungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe reduziert.
- B) Das Vollbild der atopischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis) haben zusammen einen stärkeren Einfluss auf die olfaktorische Funktion als eine der Erkrankungen alleine. Die Hypothese basiert auf der Annahme, dass die olfaktorische Mukosa und die olfaktorischen Rezeptorneurone durch inflammatorische Prozesse im Rahmen der atopischen Erkrankungen geschädigt werden [9]. Durch die Zunahme der Symptome bzw. atopischen Erkrankungen kommt es zu einem additiven schädigenden Effekt der olfaktorischen Mukosa und somit zu einer Reduktion der olfaktorischen Funktion [18].
- C) Die Lebensqualität von Patienten mit einer olfaktorischen Dysfunktion ist im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen der Kontrollgruppe reduziert. Diese Hypothese beruht auf Untersuchungen an Erwachsenen, in denen gezeigt wurde, dass eine Reduktion der olfaktorischen Funktion mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert sein kann [14, 15].

Bei einer Bestätigung der Hypothesen ergibt sich hieraus eine große Bedeutung für die klinische Versorgung der Patienten. Durch routinemäßige Testung der olfaktorischen Funktion kann den Betroffenen, bei Vorliegen einer Riechstörung, eine Schulung bezüglich Riechstörungen und wenn möglich eine Therapie angeboten werden.

### **Eigene Vorarbeiten**

Unsere Forschungsgruppe unter Leitung von PD Dr. med. Valentin Schriever führte bereits mehrere Studien zu den Themen Entwicklung des Geruchssinns, Verarbeitung von Gerüchen im Kindes- und Jugendalter sowie Prävalenz, Ätiologie und Therapie von Riechstörungen im Kindes- und Jugendalter durch. Im Jahr 2019 veröffentlichte die Antragsstellerin den Artikel „Influence of chronic diseases on the olfactory function in children“ in einem peer-reviewed Journal, welcher daraufhin weist, dass atopische Erkrankungen die olfaktorische Funktion bei Kindern und Jugendlichen negativ beeinflussen können. Besonders ergaben sich Hinweise auf einen kumulativen negativen Effekt der atopischen Erkrankungen auf die olfaktorische Funktion. Patienten mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis erreichten niedrigere Werte in der olfaktorischen Testung im Vergleich zu Patienten, die alleinig an einer allergischen Rhinitis erkrankt waren [18]. Die vorgeschlagene Studie basiert maßgeblich auf den Ergebnissen der eigenen Vorarbeit der Arbeitsgruppe Pädiatrische Olfaktologie. Mit diesem Projekt führen wir die Thematik fort, um den

Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen und dessen möglichen Einfluss auf die olfaktorische Funktion und Lebensqualität im Kindes- und Jugendalter in einer großen, repräsentativen Studienpopulation systematisch zu untersuchen.

### **Studienpopulation und Zielparameter**

In der für 2 Jahre geplanten Studie soll der Einfluss atopischer Erkrankungen auf die olfaktorische Funktion und damit verbundene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen untersucht werden. Um eine valide Aussage zu den oben formulierten Studienzielen zu ermöglichen, ist es notwendig eine repräsentative Population zu untersuchen. In diese Studie sollen n=250 Teilnehmer eingeschlossen werden, und zwar je 50 für die folgenden Gruppen:

- Patienten mit Asthma bronchiale,
- Patienten mit allergischer Rhinitis,
- Patienten mit atopischer Dermatitis,
- Patienten mit drei Erkrankungen (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis) sowie
- gesunde Kinder ohne atopische Dermatitis, allergische Rhinitis oder Asthma bronchiale als Kontrollgruppe.

Untersucht werden die olfaktorische Funktion, krankheitsspezifische Symptome und Schwere der Erkrankung, Lebensqualität, Bedeutung von Geruchsinformationen. Die erhobenen Daten werden hinsichtlich der folgenden Kriterien ausgewertet: Primärer Zielparameter ist die olfaktorische Funktion der Teilnehmer und ein möglicher Unterschied zwischen den fünf Studiengruppen. Sekundäre Zielparameter sind Einfluss der Krankheitssymptome auf die olfaktorische Funktion, Lebensqualität und Bedeutung von Geruchsinformationen. Die Daten werden mittels SPSS und den jeweils angemessenen statistischen Testverfahren ausgewertet

### **Referenzen**

- [1] Buhl R et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga, 2017
- [2] Mauz E et al. Cohort profile: KiGGS cohort longitudinal study on the health of children, adolescents and young adults in Germany. Int J Epidemiol 2019
- [3] Ha J, Lee SW, Yon DK. 10-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008–2017. Clin Exp Pediatr 2020
- [4] Werfel T et al. S2k – Guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015
- [5] Carvalho D et al. Quality of Life and characterization of patients with atopic dermatitis in Portugal - QUADep study. J Investig Allergol Clin Immunol, 2019: 0
- [6] van Vliet D et al. Longitudinal Relationships between Asthma-Specific Quality of Life and Asthma Control in Children; The Influence of Chronic Rhinitis. J Clin Med 2020; 9(2)
- [7] Blaiss MS et al. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 121(1): 43–52 e3

- [8] Chipps BE et al. Asthma Exacerbations and Triggers in Children in TENOR: Impact on Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1): 169–176 e2
- [9] Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1460–1470
- [10] Rydzewski B, Pruszewicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(2): 323–6
- [11] Church JA et al. Hyposmia associated with atopy. *Ann Allergy* 1978; 40(2): 105–9
- [12] Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 2010; 35(1): 3–20
- [13] Santos DV et al. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(3): 317–9
- [14] Croy I et al. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One* 2012; 7(3): e33365
- [15] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life – an updated review. *Chem Senses* 2014; 39(3): 185–94
- [16] Niedzielska G, Kusa W, Broda T. The sense of smell and the behaviour of nasal mucociliary transport in allergic children. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med* 2000; 55: 95–8
- [17] Aksoy C et al. Evaluation of olfactory function in children with seasonal allergic rhinitis and its correlation with acoustic rhinometry. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 113: 188–191
- [18] Gellrich J et al. Influence of chronic diseases on the olfactory function in children. *Eur J Pediatr* 2019; 178(8): 1185–1193
- [19] Kutlug S et al. Evaluation of olfactory function in children with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 86: 172–6
- [20] Langdon C et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(8): 867–870
- [21] Faul F et al. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 2009; 41(4): 1149–60
- [22] Gellrich J et al. Normative data for olfactory threshold and odor identification in children and adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 123: 5–9
- [23] Schriever VA et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *J Pediatr* 2018; 198: 265–272 e3