

Jahresbericht 2017



Durch Forschung und Edukation
zu Prävention und Krankheitsmanagement

| | |
|---|----|
| Einleitung | 3 |
| Die Einflüsse der Umwelt auf atopische Erkrankungen | 4 |
| Entwicklung und Verlauf atopischer Erkrankungen | 6 |
| Remission und Immuntoleranz bei atopischen Erkrankungen | 7 |
| Verlauf atopischer Erkrankungen und Erkenntnisse für die Prävention | 9 |
| CK-CARE-Biobank und CK-CARE-Datenbank | 10 |
| Schulung als Brücke zwischen Patient und Forschung | 11 |
| Edukation | 12 |
| Allergie Campus Davos | 14 |
| Austauschprogramm | 14 |
| Vernetzung | 15 |
| Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter | 16 |
| Awards | 17 |
| Ausgewählte Publikationen | 17 |
| Organisation | 19 |



*Frau Christine Kühne, Initiatorin,
Namensgeberin und Mitglied des
Stiftungsrates der Kühne-Stiftung*

Allergien gehören zu den grossen globalen gesundheitspolitischen Herausforderungen unserer Zeit. Sie haben in den letzten Jahrzehnten – insbesondere in den Industrienationen – dramatisch an Häufigkeit zugenommen. Man kennt heute verschiedene Gründe für diese Entwicklung, die letztendlich alle mit unserem modernen Lebensstil zu tun haben: unter anderem unserer Ernährung, unserem Hygienestandard und unserer Umweltsituation. Allergische Erkrankungen sind durch ihren chronischen Verlauf und ihr teilweise lebensbedrohliches Erscheinungsbild nicht nur für die Betroffenen ein schweres Schicksal, sondern stellen auch eine erhebliche sozioökonomische Belastung für die Volkswirtschaft dar. Menschen mit Allergien können unter schweren Reaktionen leiden, wenn sie mit bestimmten Allergieauslösern in Kontakt kommen. Überproportional häufig sind Kinder und Jugendliche von Allergien betroffen. Verhältnismässig harmlose Beschwerden können chronisch werden oder auf andere Organsysteme übergreifen, was die Tragweite der ganzen Thematik nochmals erheblich vergrössert.

CK-CARE, das Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education, wurde im Jahr 2009 auf Initiative von Frau Christine Kühne als Programm der Kühne-Stiftung gegründet. Das erklärte Ziel dieser weltweit einmaligen Initiative war und ist es, über eine enge, in Davos koordinierte Zusammenarbeit exzellenter internationaler Forschungsgruppen die Forschung im Allergiebereich zu fördern, aber zugleich auch die entsprechende Ausbildung von Fachpersonen zu unterstützen. In der Forschung gewonnene Erkenntnisse sollen in Form neuer Präventions- und Behandlungsmethoden direkte Wirkung zugunsten der betroffenen Patientinnen und Patienten erzeugen.

Neben der intensiven Forschung über den natürlichen Verlauf von allergischen Erkrankungen wurde das Berichtsjahr geprägt vom Fokus auf die Implementierung und den Betrieb der CK-CARE-Daten- und -Biobank. Bis Ende Berichtsjahr konnten Daten und Proben von insgesamt 482 Patienten erfasst werden. Um die vielschichtigen Ursachen und sehr individuellen Entwicklungen von Allergien erforschen zu können, müssen die CK-CARE-Forschungsgruppen Blut- und Hautproben von möglichst vielen Patientinnen und Patienten über einen möglichst langen Beobachtungszeitraum zur Verfügung haben. Die Patienten und die Proben müssen detailliert erfasst und charakterisiert sein und können dann zu geeigneten Zeitpunkten mit modernsten Analysemethoden untersucht werden.

Sowohl in der Forschung als auch in der Edukation kann CK-CARE für 2017 weitere wichtige Resultate vorweisen, die direkte Wirkung für Allergiebetreffene haben:

- Die Ausprägungsform der Neurodermitis ist mit unterschiedlichen Risiken für die Entwicklung anderer Allergien verknüpft. Dies ist eine wichtige Erkenntnis der CK-CARE-Forschung 2017, basierend auf Studien zur Entwicklung der Neurodermitis bei Kindern. Kinder mit einem frühen Erscheinen der Neurodermitis, insbesondere mit andauernden Symptomen, zeigten ein klar erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma und Nahrungsmittelallergien. Das verdeutlicht, dass vor allem Kinder mit einer früh auftretenden Neurodermitis eng beobachtet und in Programme zur Allergieprävention und -behandlung aufgenommen werden sollten.
- Die starke Besiedlung der Haut von Patienten mit Neurodermitis mit dem krankmachenden Bakterium *Staphylokokkus aureus* konnte bislang ursächlich nicht richtig erklärt werden. Neuere Arbeiten mit den Hautproben der CK-CARE-Biobank zeigten, dass sich das Bakterium auf Kosten von «guten» Keimen ausbreitet und das Schutzschild der Haut stört. Zum anderen scheinen Abwehrzellen der Haut, die unter normalen Bedingungen für die Bekämpfung dieser Bakterien zuständig sind, regelrecht «paralysiert» zu sein und diese wichtige Erkennungsfunktion nicht mehr ausüben zu können. Diese Erkenntnisse sollen nun in ihrer Bedeutung für die Neurodermitis und hinsichtlich allfälliger Behandlungsmöglichkeiten untersucht werden.
- 2017 wurden verschiedene praxisrelevante und interaktive Lernaktivitäten für Ärztinnen, Ärzte, Assistierende und Studierende der Medizin sowie andere Fachpersonen aus dem Gesundheitswesen in Davos durchgeführt. Es war den Teilnehmenden möglich, durch nachhaltige Allergielehre, Austausch von persönlichen Erfahrungen und Zeit für Diskussionen, die Umsetzung im Praxisalltag anzugehen und eine Veränderung in der klinischen Entscheidungsfindung zu bewirken. Die verschiedenen Formate wie Mantelstudium, MasterClasses, Trainer- und Fachschulungen konnten zum Teil bereits in neuen Räumlichkeiten am Allergiecampus Davos durchgeführt werden.
- Im Berichtsjahr wurde der Campus für Allergieforschung, -ausbildung und -behandlung weiter aufgebaut. Er soll eine innovative Struktur aufweisen, die es ermöglicht, den Patienten eine individuell angepasste Versorgung im Bereich der Rehabilitation, im Bereich der akuten Diagnostik, in der Prävention und Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen und vor allem in der Allergologie anzubieten. Es ist das übergeordnete strategische Ziel, mit dem Allergiecampus Davos ein international anerkanntes Exzellenzzentrum zu schaffen.

Wir bedanken uns an dieser Stelle im Namen aller Mitarbeitenden ganz herzlich bei Herrn und Frau Kühne für ihre Unterstützung der Tätigkeiten von CK-CARE. Sie hat auch im Berichtsjahr sehr vieles in Forschung und Ausbildung möglich gemacht und grosse Wirkung gezeigt.

Das Direktorium von CK-CARE

Die Einflüsse der Umwelt auf atopische Erkrankungen

Koordination: Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann, Augsburg/München



Hintergründe und Zusammenfassung

Die Umweltforschung innerhalb von CK-CARE legt den Fokus auf die Ermittlung anthropogener, also vom Menschen verursachter, und biogener, also aus der Natur selbst entstandener Einflussfaktoren, auf die menschliche Gesundheit. Das Augenmerk liegt insbesondere auf allergischen Erkrankungen der Haut und der Atemwege.

Unser Alleinstellungsmerkmal ist die integrierende Sichtweise der Umwelt, die neben biogenen und anthropogenen auch psychosoziale Aspekte umfasst. Darunter fällt die Erforschung der Wirkung von Umweltfaktoren auf den Menschen wie auch der Einflüsse, die Umweltschadstoffe und Klimawandel auf allergene Pflanzen haben. Seit 2014 führen wir deshalb jährlich im Frühjahr phänologische Beobachtungen durch und nehmen wissenschaftliche Proben von ausgewählten Pflanzen rund um Augsburg. Dadurch lassen sich die Auswirkungen von Luftschadstoffen und des Pflanzenstandortes (urban oder ländlich) auf das Pflanzenwachstum untersuchen. Anhand der Proben wird die Pollenmenge, -größe und -allergenität genauestens analysiert. Dadurch konnten wir einige eindeutige Korrelationen aufzeigen. Die wichtige Erkenntnis, dass auch nicht-allergene Substanzen aus Pollen bestimmte Allergien triggern oder verschlimmern können, hat die Erforschung der daran beteiligten immunologischen Prozesse notwendig gemacht. Denn das Immunsystem reagiert sofort auf bestimmte Faktoren und Substanzen, die nicht unbedingt das offensichtliche Allergen sein müssen. Seit 2015 haben wir uns ausserdem stärker auf das Studium des Mikrobioms (biogen) und des Klimawandels (meist anthropogen) fokussiert. Zusätzlich bestand unsere biometeorologische Forschung der vergangenen Jahre aus Messungen der Pollenkonzentrationen in urbaner und in alpiner Umgebung (Davos – Hochgebirgsklinik und Weissfluhjoch, Umweltstation Schneefernerhaus/Zugspitze), vom Flugzeug aus in grosser Höhe und durch Feldstudien an Bäumen (Birke). Dadurch wurden wegweisende Erkenntnisse gewonnen. So ist etwa der moderat hoch gelegene, alpine Raum signifikant weniger mit luftgetragenen Allergenen belastet als der Raum an Bergkämmen und in sehr niedrig liegenden Gebieten. Seit Sommer 2017 arbeiten wir am Aufbau der CK-CARE-Studie am Standort Augsburg und in der Region Schwaben/Bayern. Ziel dabei ist, verschiedene Biomarker (Werte über Körperprozesse in biologischen Proben der Probanden) in ihrem Potenzial für innovative Diagnostik zu erkennen und anzuwenden sowie den natürlichen Verlauf allergischer Krankheiten genauestens nachvollziehen und vorhersagen zu können.

Mikrobiom und Hautbarriere

Unsere umweltmedizinische Forschung an der Hautbarriere hat 2017 mit der Unterstützung von CK-CARE entscheidende Fortschritte gemacht. Mit zwei Gastwissenschaftlern (aus China, und Indien) aus dem Bereich der Bioinformatik wurden wichtige

Methoden für die Messung und Auswertung genetischer Information der mikrobiellen Besiedlung von Haut und Darm entwickelt und damit erste Ergebnisse erzielt. Des Weiteren haben wir die verschiedenen Barrierschichten der Grenzflächen an Haut und Atemwegen im Detail erforscht. Mikroorganismen, also Bakterien, Viren und Pilze, siedeln auf und in der Epidermis, der äusseren Hautschicht. Sie formen eine mikrobielle Barriere, die zum einen auf Umweltfaktoren reagiert und zum anderen mit dem Immunsystem interagiert. Eine chemische Barriere, bestehend aus einem Säureschutzmantel, bildet einen zweiten Schutzschild gegenüber Umweltfaktoren wie Allergenen oder Luftschadstoffen. Verschiedene Hautzellen bilden eine mehrschichtige physikalische Barriere der Haut, die bereits Zellen der Immunabwehr beheimatet. Diese Zellen können erste Entzündungsprozesse auslösen und das Immunsystem weiter aktivieren, falls es zu merklichen Veränderungen durch pathogene (schädliche) Mikroben kommt. Eine vierte Barriere stellt die immunologische Barriere selbst dar. Ihr Aufbau zieht sich bis ins Gefässsystem in den unteren Hautschichten. Bei der Erforschung dieser Barriere werden auch pränatale und (epi)genetische Faktoren berücksichtigt.

Zusammen mit Prof. Cezmi Akdis, Davos, konnten wir im Rahmen einer speziellen Studie Neurodermitispatienten untersuchen, die an lokalen Entzündungen der Haut erkrankt waren. Der Vergleich von Genexpression sowie bakterieller Besiedlung zwischen akut betroffenen und entzündungsfreien Hautstellen zeigte, dass bei Neurodermitis eine signifikante Korrelation zwischen bestimmten Genen aus der Hautbarriere und verschiedenen Staphylokokken (spez. Bakteriengattung) besteht. Unsere aktuelle Forschung beschäftigt sich deshalb zentral mit den Fragen, ob eine Störung der (Haut-)Barrierefunktion auch eine Veränderung des Mikrobioms nach sich zieht und inwieweit die Veränderungen der Mikroorganismen selbst die Ursache für die (Haut-)Barriestörung sind. Hierfür sind sowohl die Anzahl als auch die Häufigkeit der einzelnen Gattungen und Spezies der Mikroorganismen relevant.

Klimawandel und Klimaeffekt

Die Allergieentwicklung steht in direktem Zusammenhang mit den Folgen des Klimawandels und beinhaltet mehrere Komponenten. So nimmt die messbare Pollen- bzw. Luftschadstoffmenge in höher gelegenen Gegenden als Folge von höheren Durchschnittstemperaturen und längeren Trockenzeiten tendenziell zu. Um den therapeutischen Erfolg bei einem Aufenthalt in alpiner Umgebung weiterhin sicherzustellen, ist also neben der genauen Beobachtung klimatischer Faktoren, der Messung von Luftschadstoffen und aero-allergenen Stoffen insbesondere der Schutz des Alpenraumes sehr wichtig. Nur so können sichere Erholungsräume garantiert werden, in denen die regenerativen Kräfte des Körpers aktivierbar bleiben. Ein entscheidender zusätzlicher Faktor hierbei ist auch die Aufenthaltsdauer. Eine aktuelle, umweltmedizinische Studie an der Hochgebirgsklinik Davos («Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude») zeigt auf, dass neben den

verbesserten klimatischen Bedingungen insbesondere eine längere Aufenthaltsdauer die Erholungsrate bei Patienten mit akuten und chronischen Entzündungen der Atemwege verbessern kann. Eine längere Dauer des Aufenthaltes (ab 14 Tage) hat eine erhöhte therapeutische Wirkung von Medikamenten und Rehabilitationsmassnahmen (Ernährung, Erholung, Bewegung) zur Folge. Dies trifft vor allem auf die Patienten zu, deren Asthma sowohl durch Symptomkontrolle als auch durch Medikation nicht oder nur schwer zu kontrollieren ist. Hier hat sich ein Klinikaufenthalt von mehr als 35 Tagen als besonders wirksam gezeigt. Zusätzlich greifen Edukationsmassnahmen besser, wenn für diese ein ausreichender Zeitrahmen zur Verfügung steht.

Zusammenhang zwischen Pollenexposition, Symptomen und lokaler wie systemischer Immunreaktion

Pollen sind wichtige Allergieauslöser in der Aussenluft. Seit 2015 untersuchen wir den Zusammenhang saisonaler Pollenexposition (Birkenpollenflug) mit respiratorischen Symptomen sowie mit der zellulären und der humoralen (nichtzellulären) Immunantwort. Zu den bisherigen Hauptbefunden zählt, dass innerhalb einer Birkenpollensaison bei Allergikern wie auch bei Nichtallergikern ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration in der Aussenluft und nasalen Symptomen besteht.

Diese Korrelation ist bei Allergikern stärker ausgeprägt als bei den Nichtallergikern. Die humorale Immunantwort unterschied sich deutlich zwischen Serum und Nasalsekret. Bei Allergikern stieg in der Pollensaison der Spiegel an Bet v 1-spezifischen IgE- und tendenziell auch IgA- und IgG4-Antikörpern im Serum an. Dagegen wiesen Nichtallergiker innerhalb der Pollensaison signifikant höhere Bet v 1-spezifische IgA-Spiegel in Nasensekret auf als ausserhalb der Saison.

Präliminäre Ergebnisse aus der Untersuchung des nasalen Mikrobioms weisen auf Unterschiede einerseits zwischen Allergikern und Nichtallergikern sowie andererseits zwischen Zeiträumen innerhalb

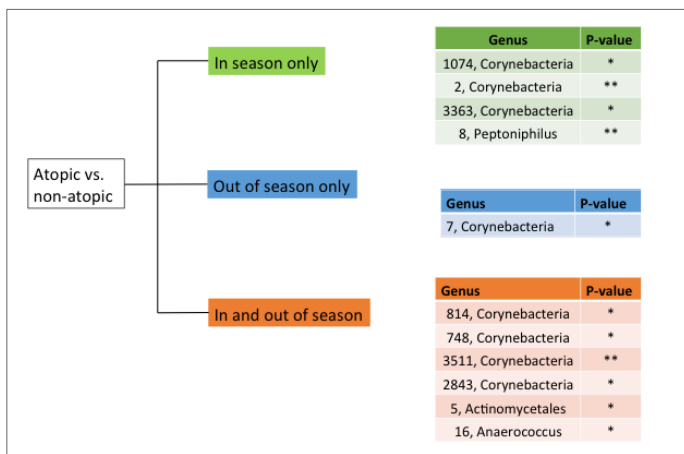


Abbildung 1: Serielle, gruppenweise Vergleiche nasaler Microbiota von Nichtallergikern und Allergikern

und ausserhalb der Pollensaison hin (Abbildung 1). Allergiker und Nichtallergiker unterscheiden sich demnach hauptsächlich hinsichtlich der Häufigkeit von Bakterien der Gattung Corynebacteria. Eine besondere Herausforderung stellt die bioinformatische und statistische Auswertung der komplexen Datensätze dar. Hierfür erforderlich sind neben Zeitserien-Analysen (Kreuzkorrelation zwischen Pollen und Symptomen) vor allem bioinformatische Werkzeuge und eine multivariate Statistik (Mikrobiomanalyse) sowie eine multifaktorielle Statistik (Immunglobuline, Zytokine).

CK-CARE: Start der Studie

Am 9. und 10. Februar 2017 fand das 1. Neurodermitis-Symposium am Klinikum Augsburg unter Beteiligung von mehr als 130 Wissenschaftlern, Ärzten und Unterstützern statt. Zu diesem Ereignis haben wir den (Rekrutierungs-)Start der CK-CARE-Studie (ProRaD: Prospektive Längsschnittstudie zur Untersuchung der Remissionsphase bei Patienten mit atopischer Dermatitis und anderen allergieassoziierten Erkrankungen wie Asthma, Lebensmittelallergien und allergischer Rhinitis) in Augsburg gelegt. Im Juli 2017 konnten wir auf dem Gelände des Klinikums Augsburg das UNIKA-T-Studienzentrum beziehen, wo wir bis zu drei Studienräume für die Aufnahme neuer Probanden zur Verfügung haben. Augsburg (und angeschlossen München) stellt zusammen mit den CK-CARE-Zentren in Bonn, Zürich, St. Gallen und Davos die Weichen für die Zukunft dieser wichtigen Studie. An Lehrstuhl und Institut für Umweltmedizin gibt es deshalb seit Anfang 2017 einen eigenen Fachbereich, bestehend aus der Zentrumsleitung, dem Datenmanagement, der Dokumentationseinheit, den wissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden sowie natürlich dem medizinischen Personal. Letzteres übernimmt die Patientenuntersuchungen (Screenings), bei denen verschiedenste Probenentnahmen anfallen. Unser gemeinsam erklärtes Ziel ist, nach einem guten Start 2017 die Rekrutierungszahlen im Jahr 2018 deutlich zu steigern.

Durch die enge Zusammenarbeit des UNIKA-T-Studienzentrums mit der Pädiatrie des Klinikums Augsburg können auch vermehrt Säuglinge und Kleinkinder für die CK-CARE-Studie rekrutiert werden. Zusätzlich hält das Studienzentrum Kontakt mit niedergelassenen Fachärzten – insbesondere der Dermatologie und der Pädiatrie sowie mit der Zusatzbezeichnung Allergologie oder Umweltmedizin. Damit soll der Einzugsbereich für die CK-CARE-Rekrutierung regional gehalten werden, einerseits um die Studienteilnehmer schnell und unkompliziert einbestellen zu können, andererseits um zeit- und kosteneffizient forschen zu können. Des Weiteren hat eine unmittelbare Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten der Studienteilnehmer einen wichtigen Vorteil: Weitere, andernfalls vielleicht unbe(ob)achtete Aspekte des individuellen Krankheitsverlaufes können genau dokumentiert und sogleich für die Studie verwendet werden.

Entwicklung und Verlauf atopischer Erkrankungen

Koordination: Prof. Dr. med. Cezmi Akdis, Davos



Hintergründe und Zusammenfassung

Es ist unser Ziel, auf molekularer Ebene die Bedeutung von externen und internen Faktoren zu verstehen, die für die Entstehung, die Entwicklung, die Chronifizierung und den Schweregrad atopischer Erkrankungen eine Rolle spielen. Dieses Verständnis ist von grundlegender Bedeutung und wird zur Entwicklung besserer Präventions- und Behandlungsstrategien

sowie zur Entdeckung diagnostischer Biomarker für atopische Erkrankungen führen. Wir setzen höchste Priorität auf die In-vivo-Relevanz unserer Forschungsergebnisse, damit neue Präventions-, Diagnose- und Behandlungsmethoden entwickelt werden können.

Waschmittel und Kosmetika können die Barriere der Haut schädigen

Die Haut, das grösste Organ des Körpers, dient als wichtige Barriere, die vor Schäden durch Umweltfaktoren schützt, um das interne Gleichgewicht zu halten. Bei der Immunabwehr spielt die Hautbarriere eine wichtige Rolle. Sie verhindert das Eindringen von Mikroben, Giftstoffen, Allergenen und anderen Stoffen. In Studien mit Mensch und Tier konnte kürzlich aufgezeigt werden, dass die Schädigung der Hautbarriere ein massgeblicher Faktor bei der Sensibilisierung ist. Wir konnten einen direkten Einfluss von oberflächenaktiven Substanzen, die in kosmetischen Mitteln, Haushalts- sowie Maschinengeschirrspülmitteln und Waschmitteln verwendet werden, auf die Epithelbarriere beobachten. Ein interessanter Zusammenhang besteht zwischen der Allergieepidemie im Jahre 1960, die mit der Anwendung von Wasch- und Spülmitteln begann, und der Eosinophilen Ösophagitis und den Lebensmittelallergien im Jahr 2000. Wir konnten nachweisen, dass schon bei geringer Konzentration von handelsüblichen Waschmitteln und deren Hauptinhaltsstoffen die Barriere von Haut, Lunge und nasalen Oberflächenzellen beeinträchtigt wird. In Anbetracht der Tatsache, dass eine gestörte Barriere das Risiko für das Eindringen von Allergenen erhöht und zu einer Entzündungsreaktion führen kann, muss man der Wirkung von täglich gebrauchten Waschmitteln auf die Barriereintegrität von Haut und Schleimhaut grössere Aufmerksamkeit zukommen lassen.

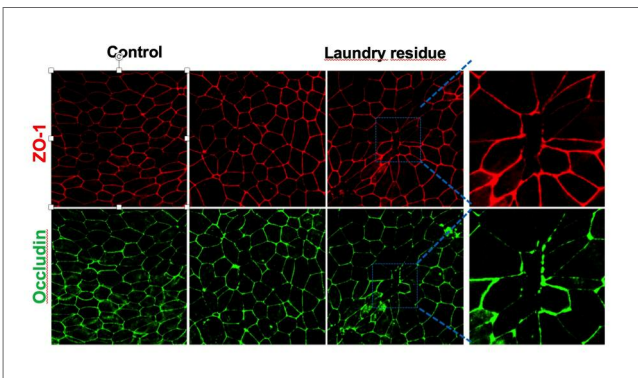


Abbildung 1: Die Hautbarriere wurde durch die 1:20 verdünnte Spülflüssigkeit oder durch das 1:100'000 verdünnte handelsübliche Waschmittel beeinträchtigt.

Neue Messmethode zur Bestimmung von epithelialen Barrieredefekten

Die Grundfunktion des Epithelgewebes ist es, eine Barriere zwischen Körper und Umgebung zu bilden, damit das innere Gewebe vor Umweltbelastungen geschützt ist. Diese minimiert den Flüssigkeitsverlust und verhindert, dass Krankheitserreger, Allergene und Schadstoffe eindringen. Allergische Erkrankungen wie die atopische Dermatitis werden mit einer verringerten epithelialen Barrierefunktion in Verbindung gebracht. Tatsächlich führen Defekte der epithelialen Barriere zu Gewebeschäden, die das vermehrte Eindringen von Stoffen ins Gewebe ermöglichen und so eine Immunantwort auslösen. Unsere Studie verfolgt das Ziel, ein Verfahren zu entwickeln, das die epitheliale Barrierefunktion in vivo mittels elektrischer Impedanzspektroskopie misst. Hierbei handelt es sich um ein innovatives System zur Charakterisierung von Epithelgewebe. Mit dem Aussenden harmloser elektrischer Signale durch die Haut werden die elektrischen Eigenschaften – wie Form, Ausrichtung und Grösse – von menschlichem Gewebe gemessen. Um dieses Messverfahren zu validieren, haben wir bei Mäusen die Beschaffenheit der Haut gemessen. Die Messungen haben gezeigt, dass bei gestörter Barriere die elektrische Impedanz proportional zum Grad der Schädigung verringert ist.

Wie unsere Resultate zeigen, verspricht dieses Verfahren eine innovative In-vivo-Methode zur Bestimmung von epithelialen Barrieredefekten zu werden. Sie kann als Frühdiagnose für die Vorhersage einer Entwicklung von atopischer Dermatitis bei jungen Menschen dienen und damit helfen, rechtzeitig mögliche vorbeugende Massnahmen zu treffen. Weiter kann dieses Verfahren zur Beurteilung und Bewertung einer Therapie während der Hospitalisierung von Patienten eingesetzt werden.

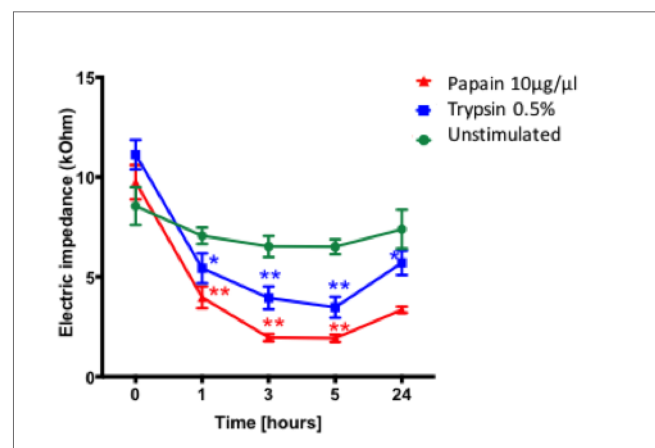


Abbildung 2: Eine geschädigte Epithelbarriere führt zu einer Verminderung der elektrischen Impedanz der Haut bei Mäusen.

Hochgebirgsklimatherapie (HACT) reduziert CRTH2-Expression in Asthmapatienten

Die Hochgebirgsklimatherapie, wie sie an der Hochgebirgsklinik zum Zuge kommt, ist eine Behandlung, die effizient Symptome bei Patienten mit allergischem Asthma lindert. Es ist bekannt, dass allergisches Asthma mit einer gesteigerten Expression von CRTH2 (Chemoattractant Receptor Homolog), einem speziellen Element des Abwehrsystems, einhergeht. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der HACT und CRTH2 noch unbekannt. Um diese Wissenslücke zu füllen, haben wir die Wirkung der HACT bei 26 Asthmapatienten und 9 gesunden Probanden untersucht, die alle während dreier Wochen in Davos weilten. Die Asthmapatienten zeigten eine deutliche klinische Verbesserung der Erkrankung nach 3 Wochen Aufenthalt im Hochgebirgsklima. Die HACT verbesserte die Kontrolle von Asthma und die Lungenfunktion und reduzierte die Entzündung der Lunge. Die Häufigkeit von CRTH2 sowie die Anzahl der Eosinophilen – einer Zellenart des Immunsystems, die eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus von Allergien spielt – waren nach der Behandlung bei den Asthmapatienten reduziert, nicht jedoch bei den gesunden Probanden.

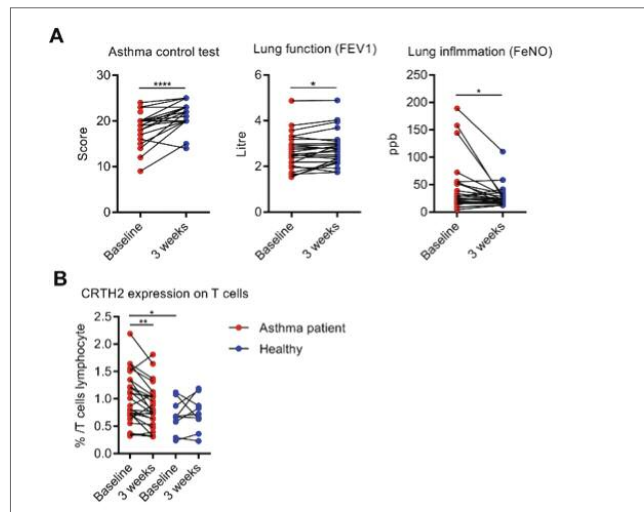
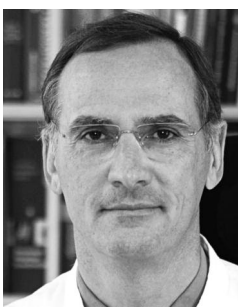


Abbildung 3: A. Die Hochgebirgsklimatherapie (HACT) bei Asthmapatienten verbesserte die Kontrolle von Asthma, erhöhte die Lungenfunktion und reduzierte die Entzündung der Lunge. B. Bei Untersuchungsbeginn war die CRTH2-Menge bei den Asthmapatienten höher als bei den gesunden Probanden. Nach dreiwöchigem Aufenthalt in Davos reduzierte sich diese bei den Asthmapatienten, nicht jedoch bei den gesunden Probanden.

Remission und Immuntoleranz bei atopischen Erkrankungen

Koordination: Prof. Dr. med. Dr. ès sci. Thomas Bieber, MDRA, Bonn



Hintergründe und Zusammenfassung

Das übergeordnete Ziel besteht in der Erforschung der Mechanismen, die potenziell zu einer Remission oder einer Spontanheilung der Neurodermitis führen können.

Hierfür wurden unterschiedliche Ansätze gewählt, die zum einen die Rolle der Epidermis mit ihrer Barrierefunktion gegen

das Eindringen von Allergenen und anderen Umweltfaktoren und zum anderen wichtige Immunzellen in der Haut und ihre Rolle bei der Toleranz beleuchten sollen.

Charakterisierung von Erdnuss-Allergenen und durch Erdnuss-Allergene vermittelte immunologische Effekte

In diesem Teil des Projektes beschäftigten wir uns mit den allergenen Komponenten der Erdnuss. Die Erdnussallergie gehört weltweit zu den schwerwiegendsten Nahrungsmittelallergien. Bis heute wurden 16 verschiedene allergene Komponenten der Erdnuss beschrieben und registriert. Erdnüsse, aber auch echte Nüsse wie Cashewnüsse oder Pistazienkerne werden vor dem Verzehr unterschiedlichen thermischen Behandlungen unterzogen. Genaue Kenntnisse über die durch die thermischen und chemischen Behandlungen veränderten allergenen bzw. tolerogenen (toleranzbewirkenden) Charakteristika der Nahrungsmittelallergene helfen, z.B. regionale Unterschiede im Auftreten von Nahrungs-

mittelallergien der landestypischen Art der Zubereitung zuzuordnen. Die Kenntnisse über die allergenitätssteigernden und -reduzierenden Faktoren sind aber vor allem für die Entwicklung von therapeutischen Ansätzen zur Vermeidung der Manifestation von schweren Nahrungsmittelallergien und zur Induktion tolerogener Mechanismen z.B. im Rahmen der allergenspezifischen Immuntherapie von besonderer Bedeutung. Allergene von gerösteten Erdnüssen haben ein hohes Potenzial, sich an erdnusspezifisches IgE zu binden, während dieser Effekt bei gekochten und unbehandelten Erdnüssen geringer ist. Wir konnten zeigen, dass die thermische Vorbehandlung des Röstens im Vergleich zu einer Reihe anderer Vorbehandlungen dazu führt, dass das Erdnussallergen nicht nur in vitro stärkere Reaktivität von Effektorzellen auslöst, sondern über einen C-Lectin-Rezeptor gesteuerte Mechanismen auch in höherer Masse von humanen dendritischen Zellen aufgenommen wird. Auch die Allergenität von Cashewnüssen, Pistazienkernen sowie Sojabohnen veränderte sich in Abhängigkeit mit der Art der thermischen Vorbehandlung. Die Ergebnisse der allergenitäts- und toleranzfördernden thermischen und chemischen Modifikationen wichtiger, potenter Nahrungsmittelallergene wurden in mehreren Übersichtsarbeiten zusammengefasst.



Einfluss der Bakterien der Haut auf die Reaktivität von epidermalen Langerhans-Zellen.

In den letzten Jahren wurde aufgrund der vermuteten Rolle des Mikrobioms für die normale Haut und bei Erkrankungen der immunologische Dialog zwischen Bakterien und dem Immunsystem der Haut zum Fokus neuartiger Forschungen. Aufgrund unserer langen und ausführlichen Expertise im Bereich der Biologie von dendritischen Zellen der Haut konnten wir unerwartete und sehr spannende Ergebnisse generieren. Wir konnten zeigen, dass Bestandteile des pathogenen Keimes *Staphylococcus aureus*, der die Haut von Patienten mit Neurodermitis stark kolonisiert, in der Lage sind, die Empfindlichkeit der epidermalen Langerhans-Zellen gegenüber den T2 Zytokinen IL-4 und IL-13 stark zu erhöhen. Dies wird durch die verstärkte Expression der Rezeptoreinheiten IL-2R γ sowie IL-4R α und IL-13R α erreicht. Dadurch produzieren die Langerhans-Zellen nach Kontakt mit diesen Bakterien und dem Zytokin IL-4 auch vermehrt Chemokine, die in der Lage sind, entzündliche T-Zellen in die Haut anzulocken.

Dieser bislang noch nicht bekannte Einfluss von Bakterien auf die Immunantwort der Haut wird einen wichtigen Beitrag zu unserem Verständnis der Entstehung von Allergien über die Haut sowie über die geschwächte Abwehr des Immunsystems gegenüber solchen Keime bei Patienten mit Neurodermitis leisten.

Besonders spannend ist nun folgende weitere Beobachtung, die wir bei Patienten mit Neurodermitis gemacht haben: Die Erkennung dieser Bakterien erfolgt über eine Struktur des angeborenen Immunsystems, den sog. Toll-like Rezeptor 2. Im Gegensatz zu Langerhans-Zellen der normalen Haut können dieselben Zellen in der Haut von Neurodermitispatienten diesen Rezeptor nur noch ganz schwach exprimieren und scheinen auch gar nicht mehr auf die Signale zu reagieren. Möglicherweise sind diese Änderung in der Expression dieser Erkennungsstruktur sowie die nachfolgende fehlende Reaktivität der Langerhans-Zellen auf eine chronische Exposition und somit Toleranz gegenüber diesen Bakterien zurückzuführen. Dies würde bedeuten, dass die Bakterien einen Mechanismus entwickelt haben, der es ihnen erlaubt, die Erkennung durch das Immunsystem und somit dessen Bekämpfungsmechanismen zu paralysieren.

Verlauf atopischer Erkrankungen/Erkenntnisse für die Prävention

Koordination: Prof. Dr. med. Roger Lauener, St. Gallen



Hintergründe und Zusammenfassung

Wir widmen uns der Entstehung und dem natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen in der frühesten Kindheit. Die Ernährung spielt bei der Entwicklung von allergischen Erkrankungen eine grosse Rolle. Wir haben bereits früher gezeigt, dass die Ernährung insbesondere beim Säugling Asthma und Neurodermitis verhindern kann. Einige der potenziell

schützenden Nahrungsmittelbestandteile konnten wir bereits identifizieren. Die Wirkung wird nun in klinischen Studien überprüft. Dafür wurde das CK-CARE-Kernprojekt, die Patientendaten- und Biobank, geschaffen. Zwei Teilnehmergruppen liefern dazu Daten und biologische Proben. Die eine Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, die bereits an einer allergischen Erkrankung leiden. Darunter sind alle Altersgruppen vertreten, von Kindern bis zu Senioren. Die andere Gruppe sind Säuglinge, die bei Geburt rekrutiert werden. Dank dieser Kindergruppe können wir nicht nur den Verlauf bereits bestehender Allergien, sondern auch deren Entstehung erforschen und dadurch schädigende und schützende Faktoren erkennen.

Longitudinale Beobachtungsstudie für Allergieprävention

Die CARE-Studie (Children, AllerRgy, Nutrition and Environment) ist der Teil unserer Forschung, welcher der CK-CARE-Daten- und -Biobank Informationen und Proben von gesunden Kindern liefert. Das Schicksal dieser Kinder wird nach Einschluss in die Studie weiterverfolgt, Daten und Proben werden prospektiv über die Kindheitsjahre gesammelt. Wir haben am Kantonsspital St. Gallen bisher rund 100 Säuglinge ab Geburt rekrutiert und möchten die Kinder mindestens drei Jahre lang beobachten. Die Mütter führen im ersten Lebensjahr ein Ernährungstagebuch, das sie wöchentlich nachführen. Dabei interessiert uns insbesondere, welche Beikost zu welchem Zeitpunkt nach der Stillphase eingeführt wird. Die Kinder werden möglichst früh nach der Geburt am Ostschweizer Kinderspital St. Gallen und danach zusätzlich im Alter von vier Monaten, zwölf Monaten und drei Jahren untersucht, wobei auch Fragebögen (zum Teil online) ausgefüllt werden. Jedes Kind wird im ersten Lebensjahr also dreimal untersucht, unabhängig davon, ob es noch gesund ist oder allenfalls bereits eine Allergie entwickelt hat. Bei den Untersuchungen werden verschiedene Proben genommen, die nach Davos ans SIAF geschickt werden. Während des ersten Lebensjahres erhalten wir auch monatlich Stuhlproben der Kinder. Alle Proben werden in der CK-CARE-Biobank gelagert. Die engmaschige Begleitung erlaubt uns, die Entwicklung allergischer Erkrankungen in einer Weise zu beobachten, wie das vorher nicht möglich war. Unser Ziel ist es nach wie vor, die Entstehung von Allergien durch entsprechende Ernährung im Säuglingsalter zu verhindern und den Eltern gezielte Ernährungsempfehlungen abzugeben.

Messung kurzkettiger Fettsäuren in Lebensmitteln

Nachdem wir in den letzten Jahren den Effekt kurzkettiger Fettsäuren (short-chain fatty acids, SCFA) in verschiedenen Krankheitsmodellen im Tierversuch aufzeigen konnten, haben wir uns im Labor darauf konzentriert, den Gehalt in Lebensmitteln zu messen. In epidemiologischen Studien, bei denen die Allergieentwicklung bei Bauernhofkindern und solchen, die nicht in bäuerlicher Umgebung aufwuchsen, verglichen wurde, war auch die Einführung von Nahrungsmitteln im ersten Lebensjahr ein wichtiges Thema. So zeigte sich, dass Kinder, die früh Milchprodukte, beispielsweise Butter oder Joghurt, bekommen, ein deutlich reduziertes Risiko haben, später eine Allergie zu entwickeln. Da Milchprodukte vor allem reich an der kurzkettigen Fettsäure Butyrat sind, haben wir unser Hauptaugenmerk darauf gelegt.

Während wir in der CARE-Studie den Gehalt an Butyrat in den Proben der Teilnehmenden messen, planen wir in der FAB (Food Allergy Treatment with Butyrate)-Studie, den Teilnehmenden durch Lebensmittel eine definierte Menge Butyrat in Form eines Milchshakes zu verabreichen. Dafür ist es wichtig, die Menge in den Lebensmitteln zu bestimmen. Wir haben die Bestandteile des Milchshakes, der in der FAB-Studie verwendet wird (siehe unten), auf ihren Butyrat-Gehalt hin untersucht sowie verschiedene Arten von Milch (Kuhmilch, Schafmilch, pasteurisierte Milch usw.) gemessen. Die etablierte Methode wird zur fortlaufenden Untersuchung des Milchshakes und der darin enthaltenen Milch genutzt.

Interventionsstudie mit Butyrat bei Kindern mit Nahrungsmittelallergie

Wir wollen erste Erkenntnisse aus unserer bisherigen Arbeit im Labor und in epidemiologischen Studien im Sinne der translationalen Forschung nun auf ihre Anwendbarkeit beim Menschen überprüfen. Nach dem erfolgreichen Einsatz von Butyrat im Mausallergiemodell haben wir an der Hochgebirgsklinik Davos eine Interventionsstudie (FAB-Studie) geplant. Kinder, die an einer Nahrungsmittelallergie leiden und mindestens drei Wochen stationär an der Hochgebirgsklinik behandelt werden, erhalten täglich einen Milch-Shake mit einer definierten Menge Butyrat. Der Milch-Shake besteht ausschliesslich aus unbedenklichen Milchprodukten. Die Kontrollgruppe erhält einen Shake aus Sojamilch- oder Reismilchprodukten und somit kein zusätzliches Butyrat. Die Shakes wurden in Zusammenarbeit mit der Ernährungsberatung der Hochgebirgsklinik entwickelt. Mittlerweile können wir den Kindern einen gut schmeckenden Milch-Shake anbieten, der auf das Alter abgestimmte Mengen an Butyrat enthält. Nachdem sämtliche Vorarbeiten im November 2017 abgeschlossen und die notwendigen Kontrollen für eine Interventionsstudie erfolgreich absolviert wurden, wollen wir die ersten Patienten 2018 so behandeln. Wir erhoffen uns, dass die Behandlung mit dem Shake, also mit frei erhältlichen Lebensmitteln, die Allergiesymptome dieser Kinder reduziert. Somit könnte man für den Alltag durch eine Umstellung

der Ernährung einen deutlichen Erfolg bei Lebensmittelallergikern erzielen. Die Proben der Studie werden ebenfalls in der CK-CARE-Biobank in Davos gelagert.

Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen für Probenanalysen

Für die Analysen der gesammelten Proben planen wir eine enge Kollaboration mit anderen Arbeitsgruppen, beispielsweise bei der Analyse von Hautabstrichen bezüglich des Mikrobioms im ersten Lebensjahr. Dabei werden diejenigen Kinder, die später eine Neurodermitis entwickeln, mit Kindern verglichen, die keinerlei allergische Erkrankung zeigen. Des Weiteren sollen Blutzellen der Kinder nach Einlagerung in der Biobank genutzt werden.

Allergische Erkrankungen und Antibiotika während der Schwangerschaft

Die Entwicklung einer Neurodermitis und einer Nahrungsmittelallergie kann auch mit der Einnahme von Antibiotika während der Schwangerschaft zusammenhängen. In einer Masterarbeit der medizinischen Fakultät Zürich, bei der wir Daten der Geburtskohortstudie PASTURE ausgewertet haben, konnte gezeigt werden, dass Kinder häufiger eine Neurodermitis und später eine Nahrungsmittelallergie entwickelten, wenn die werdende Mutter mit Antibiotika behandelt wurde. Dieser Effekt zeigte sich im ersten Lebensjahr am deutlichsten und konnte bis zum fünften Lebensjahr nachgewiesen werden.

CK-CARE-Biobank und CK-CARE-Datenbank als «Core-facility»

Das wesentliche Ziel der personalisierten Medizin ist es, die entscheidenden Faktoren und Mechanismen zu verstehen und diesen in der Vorbeugung und Therapie Rechnung zu tragen. Eine wirksame personalisierte Medizin bedarf neuartiger Instrumente. Zentral sind grosse Patientenregister, in denen die Informationen der Patienten gespeichert werden. Kombiniert werden diese Datenbanken mit Materialbanken, in denen sogenanntes Biomaterial (Blut, Hautproben usw.) dieser Patienten konserviert wird. Diese Vorgehensweise wurde bereits erfolgreich in der Krebsforschung implementiert, jedoch noch nicht in der Allergieforschung.

Nachdem im letzten Jahr ein gut funktionierendes, sauber standardisiertes System über alle Standorte (inkl. Hochgebirgsklinik) aufgebaut worden war, mit dem Daten und Proben gesammelt werden können, wurde im Berichtsjahr der Fokus auf die Implementierung und Operationalität der CK-CARE-Daten- und -Biobank sowie auf den Beginn der Arbeit mit den gewonnenen Daten und dem Material (Blut- und Hautproben) gerichtet.

Um dieses Ziel zu erreichen, bedurfte es einer einjährigen Vorlaufphase mit folgenden Schwerpunkten:

- Schaffung der Grundlagen für die Funktionalität der Datenbank und für die Rekrutierung der Patienten (u.a. zahlreiche «Standort Operating Procedures» (SOP))
- Erstellung und Einreichung der zahlreichen Dokumente für die jeweiligen Ethikkommissionen
- Klärung der Interaktionen der Standorte mit der zentralen IT-Einheit an der Universität St. Gallen

- Standardisierung der jeweiligen spezifischen Prozesse für die Rekrutierung und Bearbeitung der Bioproben
- Evaluation der notwendigen personellen Ressourcen für den gesamten Prozess (von der Kontaktaufnahme mit den Patienten über die Terminierung, die klinischen Untersuchungen, die Gewinnung von Biomaterial, die Vorbereitung der Proben, die Asservierung in geeigneten Tiefkühl tanks bis zu den Prozessen für den Transport der Proben in die zentrale Biobank am SIAF ohne Unterbrechung der Kühlkette)

Der Aufwand für die Rekrutierung der Patienten, die klinische Untersuchung, die Erfassung und Übermittlung der Daten und die Gewinnung und Bearbeitung des Biomaterials pro Patient nimmt ungefähr zehn bis zwölf Stunden in Anspruch.

Aus ersten Zahlen und Analysen lässt sich ansatzweise erkennen, dass die Neurodermitis nicht nur eine Krankheit ist, die kleine Kinder betrifft, sondern dass sie offensichtlich auch im Alter wieder zunimmt, was auch durch Beobachtungen der letzten Jahre bestätigt wurde. Es gibt eine Reihe von Erklärungen für dieses Phänomen wie z.B., dass die Krankheit wohl vor der Pubertät in vollständige Remission geht jedoch nicht abgeheilt ist, sondern eine Art Ruhezustand erfährt. Eine weitere Interpretation könnte sein, dass es tatsächlich auch eine sehr späte Form der Neurodermitis gibt, deren Mechanismen der Entstehung völlig unerforscht sind. Solche Beobachtungen machen eine differenzierte Vorgehensweise und den Einsatz der personalisierten Medizin umso wichtiger. Die Grundlagen für ein besseres Verständnis dieser unterschiedlichen Formen werden nunmehr über die CK-CARE-Daten- und -Biobank erstmals geschaffen.

Schulung als Brücke zwischen Patient und Forschung

Koordination: Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Zürich



Im Rahmen der Forschungsarbeiten werden die Edukationsaktivitäten laufend evaluiert, die Daten kritisch analysiert und interpretiert, um künftige Lehr- und Lernangebote gezielt weiterzuentwickeln und zu verbessern. Effizienz und Nachhaltigkeit der Aus-, Weiter- und Fortbildungen sind uns sehr wichtig und werden konsequent optimiert. Wissenschaftliche Erkenntnisse aus den

anderen Arbeitsgruppen fliessen in die einzelnen Curricula/Lehrpläne ein und werden zielgruppengerecht aufbereitet. Mit dem schrittweisen Aufbau von allergologischen Lehr- und Lerninhalten im Medizinstudium soll schon früh das Interesse für diese chronischen Erkrankungen geweckt und junge Medizinerinnen und Mediziner für den spannenden und vielseitigen Bereich der Allergologie motiviert werden.

Verbesserung der studentischen Ausbildung im Allergiebereich

Eines der Ziele im Berichtsjahr war, die studentische Ausbildung im Allergiebereich noch weiter zu verstärken. Durch die vermehrte Exposition mit allergologischen Lehr- und Lerninhalten bereits im Medizinstudium kann das frühe Interesse für allergische Erkrankungen und für allfällige Weiterbildungsperioden in diesem Bereich gefördert werden. Erstmals wurde das sogenannte Mantelstudium «Allergologie translational» an der Hochgebirgsklinik (HGK) und am Schweizerischen Institut für Allergie- und Asthmaforschung (SIAF) durchgeführt. Analog zu den bereits seit vielen Jahren angebotenen Blockpraktika für Medizinstudierende aus Deutschland war die Teilnehmerzahl Studierender der Universität Zürich beschränkt. Von den über 100 Interessierten konnten schlussendlich 13 Studierende der Medizin in Davos während einer Woche einen Einblick in die Abklärung und Behandlung von Patienten mit allergischen Erkrankungen sowie in einfache experimentelle Methoden im Bereich der Allergieforschung erhalten. Vom gemeinsamen Edukations-Expertennetzwerk werden zurzeit bereits vier Masterarbeiten im Bereich Allergologie betreut und begleitet.

Medizinisches Expertennetzwerk Hochgebirgsklinik – Allergiecampus Davos (ACD)

Durch die Lancierung des interdisziplinären Gremiums medizinischer Spezialisten in den Fachdisziplinen Pneumologie, Dermatologie, Allergologie, Pädiatrie, ORL, Gastroenterologie und Psychosomatik wurde eine neuartige Plattform in Davos geschaffen. Der regelmässige Austausch dient der Erkennung von Problemstellungen und dem Erfassen von Bedürfnissen im Bereich der klinischen Versorgung und Edukation in Bezug auf die im ACD eingebundenen Spezialisten.

Bedürfniserhebungen haben einen Bedarf an vermehrten interprofessionellen Lernaktivitäten aufgezeigt. Dies bedeutet, dass das interprofessionelle Zusammenwirken in der Gesundheitsversorgung durch interprofessionelle Bildung verbessert werden kann – gemeinsames Lernen schärft das Bewusstsein für den Beitrag anderer Berufsgruppen in der Patientenbetreuung und Patientenbehandlung. In konkreten Beispielen wie den etablierten Trainerschulungen wird dieses Konzept des interprofessionellen Lernens (IPL) im Bereich der Allergologie umgesetzt. Ebenso geschieht dies in einigen Grundversorger-Teamworkshops. Ein entsprechendes Curriculum wurde zudem für den Bereich «Der pädiatrische anaphylaktische Notfall» erarbeitet.

Verbindung von On-site- und On-line-Lernen

Das gezielte und sinnvolle Vereinen von unterschiedlichen Edukationsmethoden trägt zu profunderem Wissen, profunderen Fähigkeiten und Fertigkeiten bei Medizinstudierenden, Fachärztinnen und Fachärzten in der Weiterbildung sowie auch in der kontinuierlichen ärztlichen Fortbildung (Continuing Professional Development) bei. Vermehrt wurde bei bestimmten Edukationsaktivitäten Lernen über den «Allergie Online Campus» (AOC) mit Lernen in Präsenzaktivitäten gemischt. Im Sinne des sogenannten «Blended Learning» wurde so das Prinzip des «Flipped Classroom» eingesetzt: Methode und Effektivität werden bei jedem Einsatz evaluiert und ausgewertet. Die Erkenntnisse erleichtern einerseits das laufende Anpassen der neuen Lerneinheiten, und andererseits erlauben sie das Erkennen von Verbesserungsmöglichkeiten im eigentlichen Teaching. Im Studentenbereich sind Masterarbeiten im Zusammenhang mit der Erstellung von Modulen für den «Allergy Online Campus» im Gange. Weiterhin werden Evaluationsdaten von Gap-Analysen, «Commitment-to-Change»-Aussagen usw. erfasst mit dem Ziel, diese künftig noch weiter auszuwerten.

Edukation

Koordination: Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Zürich

Lernangebote von CK-CARE sowie die einzelnen Lerneinheiten werden fachlich und methodisch-didaktisch durch das Edukationskomitee – Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier, Prof. Dr. Roger Lauener, Dr. Georg Schäppi sowie die beiden Educationalists Doris Straub Piccirillo (MME Unibe) und Dr. Daniela Münch – eruiert, geplant, durchgeführt und evaluiert. Prof. Dr. Dr. Johannes Ring steht dem Komitee weiterhin als externer Berater bei Bedarf zur Verfügung.

Medizinstudium – ärztliche Weiterbildung – kontinuierliche ärztliche Fortbildung

Ausbildungsaktivitäten für Medizinstudierende

Auch im Berichtsjahr profitierten angehende Medizinerinnen und Mediziner in unterschiedlichen Studienjahren an Universitäten in der Schweiz, in Deutschland und in Vorlesungszyklen an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich an lokalen Plenarvorlesungen und in praktischen Workshops von der Kompetenz und Professionalität unserer Expertenteams. In speziellen Blockpraktika «Wahlpflichtfach Allergie & Asthma» an der Hochgebirgsklinik in Davos für Studierende der Fakultäten München, Bochum und Marburg kam auch der direkte Kontakt zu den Patienten nicht zu kurz. Die Studierenden trainierten die spezifische Anamneseerhebung und erhielten bei der Präsentation wertvolle Rückmeldungen von ihren Kolleginnen und Kollegen, aber vor allem auch seitens der Experten, die diese Praktikumswochen leiteten. Bei dem erstmals mit der Universität Zürich und dem Ostschweizer Kinderspital St. Gallen durchgeführten Mantelstudium «Allergologie translational» erwarben die Teilnehmenden vorab Grundlagenwissen und lernten Basiskennnisse über bestimmte Module auf dem «Allergie Online Campus». Somit konnte auf mehrheitlich gleichem Wissen aufgebaut werden, und die Studierenden profitierten von praktischem und praxisorientiertem Lernen in der Klinikumgebung – was mit äusserst positiven Rückmeldungen bewertet wurde.

Weiterbildungsaktivitäten für angehende Fachärztinnen und Fachärzte

Anlässlich der «Allergo-Weiterbildungs-Weekends» konnten sich angehende Schweizer DermatologInnen und PädiaterInnen kompakt auf ihre künftigen Herausforderungen im Bereich Allergien vorbereiten. Das bereits 2016 angebotene und durchgeführte Allergo-Weiterbildungs-Weekend unter der Leitung von Prof. Roger Lauener und Dr. Caroline Roduit wurde für angehende Schweizer Dermatologinnen und Dermatologen angepasst und nun erstmals im Berichtsjahr sehr erfolgreich unter der Leitung von Prof. Peter Schmid-Grendelmeier und Prof. Andreas Bircher in Davos durchgeführt. Auch bei dieser Weiterbildung wurde das didaktische Konzept des «Flipped Classroom» eingesetzt. Die Teilnehmenden

wurden aufgefordert, sich mit Online-Inhalten in Form von Lernvideos und Tutorien vorzubereiten. In der Präsenzveranstaltung wurden die Vorkurs-Inhalte in Falldiskussion vertieft und es war somit mehr Zeit für regen Austausch und offene Fragen. Auch dieser Kurs stiess auf sehr grosses Interesse und erlangte ausgezeichnetes Feedback. Zudem wurde wiederum mit einem gezielten Fragebogen Feedback zu den eingesetzten Online-Lerneinheiten eingeholt und ausgewertet.



Fortbildungsaktivitäten für Pädiaterinnen und Pädiater in der Grundversorgung

Der von Schweizer Kinderärztinnen und Kinderärzten sehr begehrte Blockkurs «Allergie im pädiatrischen Alltag» wurde im Berichtsjahr unter der Leitung von Prof. Lauener, Dr. Claudia Müller-Wiederkehr und Dr. Michael Hitzler zum fünften bzw. sechsten Mal durchgeführt. Ein Kurs beinhaltet drei zweitägige Präsenzveranstaltungen und zwei Webinare. Erfolg wird jeweils quantitativ und qualitativ evaluiert. Auch die «Commitment-to-Change»-Methode wird als Evaluationstool weiterhin bei jedem Block eingesetzt – v.a. aber auch deshalb, weil diese Methode den Teilnehmenden bei der Umsetzung des Gelernten in den praktischen Alltag hilft. Beliebtheit bestätigen Testimonials von Teilnehmenden wie «Interessante, lehrreiche, praxisrelevante Fortbildung», «Herzlichen Dank – exzellente Referenten» «Besonders gut finde ich die drei Blöcke: dranbleiben, setzen lassen, weiterbringen». Der zweite Refresher für die Teilnehmenden der ersten fünf Kurse war beschränkt auf das Hauptthema «Nahrungsmittelallergien» (das immer wieder Unsicherheiten und noch weitere Fragestellungen aufwirft), ein Nebenthema sowie einem kleinen Teil zu «Latest News». Die Teilnehmerzahl ist weiterhin auf 30 limitiert, damit Interaktivität und Praxisrelevanz gewährt werden und der Kurs auf Problemlösungsstrategien ausgerichtet durchgeführt werden kann.

Train-the-Trainer, Fachschulungen, Weiterentwicklung Patientenedukation

Interprofessionelle Trainerschulungen von CK-CARE

Mit insgesamt acht zweitägigen und zwei eintägigen Trainerschulungsmodulen konnte CK-CARE 98 Fachpersonen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erreichen. Auch das neue Modul zur Transitionsschulung wurde mit grosser Beteiligung von deutschsprachigen Fachpersonen besucht. Die Fachpersonen aus den Bereichen Medizin, Pflege, Psychologie, Ernährung und Pädagogik wurden für die Durchführung von Patientenschulungen ausgebildet, die von interprofessionellen Teams geleitet werden. In einem weiteren Ausbildungsschritt besuchen die Fachpersonen die Schulungen, die von erfahrenen Trainern durchgeführt werden. Diese Hospitationen werden mit den Hospitanten vorbereitet und im Anschluss reflektiert.

Hospitation und Supervision als weitere Ausbildungsbausteine

Aufbauend auf den krankheitsspezifischen Trainerschulungsmodulen und dem Basismodul, in dem didaktische und methodische Kompetenzen erworben werden können, wurden Hospitationsplätze eingerichtet. In der Hochgebirgsklinik können die Trainerschulungsabsolventen z.B. in den Klinikschulungen hospitieren und so live erleben, wie Patienten zielgruppengerecht im Management ihrer chronischen Erkrankung ausgebildet werden. Supervisionsplätze konnten durch erfahrene Trainer und Trainerinnen angeboten und Supervisionen durchgeführt werden.

Weiterentwicklung Feriencamp für Kinder mit Allergien, Neurodermitis und Asthma

Die Feriencamps für Kinder und Jugendliche nehmen sich der Problematik von Kindern und Jugendlichen mit Allergien, Neurodermitis und Asthma an und bieten ein pädagogisch ausgezeichnetes Angebot für die oftmals sehr schwierig zu erreichenden Zielgruppen. Dieses Projekt realisierte CK-CARE in Zusammenarbeit mit aha! Allergiezentrum Schweiz und der Hochgebirgsklinik. Mit insgesamt zwei Ferienlagern in der Deutschschweiz und einem in der Westschweiz konnte auch dieses Angebot ausgebaut werden. Es kamen ausgebildete Leitungspersonen aus den Trainerschulungen zum Einsatz. Zudem konnten Fachpersonen in Ausbildung hospitieren. Auch das Jugendcamp wurde wieder in der Kooperation CK-CARE mit aha! Allergiezentrum Schweiz und der Hochgebirgsklinik realisiert.

Fachschulungen

CK-CARE ist regelmässig an Davoser Kongressen dazu eingeladen, Beiträge in Form von Plenumsvorträgen und Workshops anzubieten. So konnte Prof. Schmid-Grendelmeier am MPA-Kongress zum Thema «Allergien und Intoleranzen auf Nahrungsmittel» über 1000 MPAs und auch Ärzten einen Überblick und Orientierung zu diesem Thema geben. In der Hochgebirgsklinik konnten diese Fachpersonen ihr Wissen zum Thema «Lungenfunktion» vertiefen. Prof. Hans-Werner Duchna und sein Team führten die Workshopteilnehmenden durch dieses Praktikum.

Übergreifende Edukation, Teamtreffen

Allergy Education Week

Die CK-CARE-Allergy Education Week fand im September 2017 erneut im Kongresszentrum Davos statt. Die Woche begann mit den Trainerschulungsmodulen, wobei fünf Module, teilweise parallel, durchgeführt wurden. Über 50 Teilnehmende liessen sich zu den verschiedenen krankheitsspezifischen Modulen ausbilden. Ebenso konnte wieder eine Schulung für Pflegefachpersonen angeboten werden. Die parallelen Veranstaltungen ermöglichten den Teilnehmenden einen fachlichen Austausch. Die Trainerschulungen vermitteln relevantes Wissen und ermöglichen den Erwerb von Fähigkeiten in der Vermittlung von krankheitsspezifischem Wissen für Patienten mit Neurodermitis, Allergien und Asthma. Neben dem Wissenserwerb steht die Erweiterung der Handlungskompetenz jedes einzelnen Teilnehmers im Vordergrund. Innerhalb dieser Lernwoche fand auch der zweite Allergie-Refresherkurs für Pädia-terinnen und Pädiater statt. Dieser Fortbildungstag war dem Hauptthema «Nahrungsmittelallergien aus allergologischer Sicht und Nahrungsmittelintoleranzen aus gastroenterologischer Sicht» sowie praktischen Stolpersteinen in diesen Bereichen gewidmet.

CK-CARE-Allergie Online Campus (AOC)

Mit dem Einsatz von Blended Learning in der ärztlichen Bildung setzen wir im Bereich Allergologie neue Standards. Technologiegestütztes Lernen zum Beispiel als Kursvorbereitung trifft «den Nerv der Zeit» – aktives und nachhaltigeres Lernen kann so gefördert werden, es schafft deutlich mehr Zeit für Diskussion von Fallvignetten und Austausch beim On-site-Lernen und macht auch viel mehr Freude. Dies haben wir in unterschiedlichen Testeinsätzen von bestimmten AOC-Lerneinheiten erfahren – was eine Aussage wie «wäre doch nur das ganze Medizinstudium so» nicht besser ausdrücken könnte. Einige der insgesamt zwölf Module wurden bereits erfolgreich für Kursvorbereitungen eingesetzt, getestet und evaluiert. Weitere Tutorien und Erklärvideos entstehen laufend mithilfe von externen «Autoren» – das AOC Editorial Board prüft diese regelmässig und gibt das «Gut zum Einsatz». Die Erarbeitung und Fertigstellung aller Lerneinheiten der fünf Module bis zur Lancierung des AOC erfordert beachtliche Ressourcen. Insgesamt sind zwölf Module in der Planung.

8. CK-CARE-Teamtreffen 2017

Auch im Berichtsjahr trafen sich die Mitarbeitenden des CK-CARE-Konsortiums wiederum in Davos. Mit über 50 Teilnehmenden war dieses Treffen ein Höhepunkt des Forschungsjahres 2017. In einer Präsentation wurden die Grundlagen des Studienzentrums sowie der Daten- und Biobank vorgestellt, erläutert und diskutiert. Darauf folgten die Berichte der Fortschritte an den einzelnen Forschungsstandorten. Der wissenschaftliche Teil wurde abgerundet durch die Präsentation «Die immunologischen Effekte von 21 Tagen Rehabilitationsaufenthalt an der Hochgebirgsklinik» – d.h., die ersten Resultate des Kernprojektes wurden vorgestellt. Das jährliche Teamtreffen ist und bleibt ein wichtiger Bestandteil für den wissenschaftlichen Austausch und den Zusammenhalt innerhalb des Forschungskonsortiums.

Allergiecampus Davos

Koordination: Dr. sc. nat. ETH Georg Schächli, Davos



Weiterer Aufbau des Campus für Allergieforschung, -ausbildung und -behandlung

Im Berichtsjahr wurde der Campus für Allergieforschung, -ausbildung und -behandlung weiter aufgebaut. Durch die enge Zusammenarbeit der drei Partner CK-CARE (Ausbildung), Hochgebirgsklinik (Therapie) und SIAF (Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung) werden einmalige Rahmenbedingungen für gemeinsame, patientenorientierte Forschung und Ausbildung geschaffen.

In dieser translationalen Zusammenarbeit kommen die Ergebnisse der Forschung – auch durch räumliche und organisatorische Nähe – direkt den Patienten in der Klinik zugute. Mit dem CK-CARE-Studienzentrum an der Hochgebirgsklinik Davos wurde eine Schnittstelle eingerichtet, die eine optimale Verzahnung von Forschung und Behandlung gewährleistet.



Der Gesundheits- und Allergiecampus Davos soll eine innovative Struktur aufweisen, die es ermöglicht, den Patienten eine individuell angepasste Versorgung sowohl im Bereich der Rehabilitation als auch im Bereich der akuten Diagnostik, der Prävention und Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen sowie insbesondere in der Allergologie anzubieten. Um dieses Ziel zu erreichen, wird der Campus auf den drei klassischen und stark miteinander verwobenen Säulen der universitären Medizin aufgebaut: Krankenversorgung, Forschung und Edukation/Lehre. Flankiert wird diese traditionelle Struktur durch einen innovativen Inkubator-Bereich.

Gemäss der Vision besteht das übergeordnete strategische Ziel des Campus darin, ein international anerkanntes Exzellenzzentrum im Bereich der Diagnostik, der personalisierten Prävention und Behandlung von allergischen Erkrankungen zu schaffen.

Austauschprogramm

Junge wie auch bereits erfahrene medizinische und wissenschaftliche Fachkräfte können dank dem CK-CARE-Austauschprogramm im Bereich der Allergieforschung Förderunterstützung beantragen. Damit können die Gastwissenschaftler und -mediziner für einen bestimmten Zeitraum von maximal vier Monaten innerhalb dieser klinischen und laborexperimentellen Austauschprogramme an den CK-CARE-Standorten unterstützt werden. Damit sollen auch langfristig zukünftige klinische und wissenschaftliche Kooperationen gefördert werden. Seit Beginn konnten bereits 85 Personen aus 19 Ländern von dieser gezielten Fortbildung profitieren. Im Jahr 2017 haben folgende zehn Gastwissenschaftler und -ärzte am Austauschprogramm teilgenommen:

Bhattacharyya Madhumita, University of Calcutta, Indien
Graversen Katrine, National Food Institute DTU, Soeborg, Dänemark
Kömösi Zsolt István, Semmelweis Universität Budapest, Ungarn
Krawczyk Krzysztof, Universität Lodz, Polen
Martín-Fontecha Mar, Universität Complutense Madrid, Spanien
Palomares Oscar, Universität Complutense Madrid, Spanien
Steengaard Sanne, National Allergy Research Center, Hellerup, Dänemark
Steelant Brecht, KU Leuven, Belgien
Verschoor Daniëlle, Universität Utrecht, Holland
Wang Ming, Capital Medical University Beijing, China
Weigel Bettina, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland
Wu Sije, CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology
Shanghai, China

Gemäss der Weltgesundheitsorganisation WHO stellen Allergien aktuell eine der grössten weltweiten medizinischen Herausforderungen dar. Dies impliziert, dass die komplexe Erkrankung «Allergie» nur in einer global vernetzten Initiative beforscht werden kann. Das Direktorium von CK-CARE konnte in den letzten Jahren nationale wie auch internationale Netzwerke knüpfen. Die Kooperationsprojekte von CK-CARE dienen dazu, im Kernbereich von CK-CARE nicht vorhandene Kompetenzen verfügbar zu machen und so Spitzenforschung innerhalb von CK-CARE zu fördern.

Im Jahr 2017 wurden folgende Kooperationsprojekte gefördert:

Die Bedeutung von Autophagie beim atopischen Ekzem

Dagmar Simon, Hans-Uwe Simon, Klinik für Dermatologie, Inselspital, Institut für Pharmakologie, Universität Bern, Bern, Schweiz

Die Autophagie beschreibt einen Abbauprozess in Zellen (katabolischer Prozess), bei dem sogenannte Autophagosome mit Lysosomen für den Abbau verbunden werden. Die Wiederverwertung von Einschlusskörperchen des Zellinneren und kompletten Komponenten mit spezieller Funktion (Organellen) ermöglicht es der Autophagie, toxische und fehlfunktionierende Elemente aus Zellen zu entfernen. Ausserdem sorgt sie für die Erholung solcher Konstituenten, die für die neue Proteinsynthese und Energiegewinnung notwendig sind. Ein Grundzustand der Autophagie ist in den meisten Zellen aktiv und somit konstitutiv. Stressreize, wie etwa das Ausbleiben von Nährstoffen oder auch von Wachstumsfaktoren, ferner Stoffwechselstörungen, Sauerstoffmangel sowie Veränderungen auf molekularer Ebene (chemisch, genetisch) verändern die Autophagieprozesse. Anpassungen beginnen auf DNA-Ebene (Transkriptionsfaktoren). Vormalig wurde für das Protein «p73» dessen Regulierungsfunktion für das Gen des Autophagieproteins 5 (ATG5) aufgezeigt. Experimente haben den Beweis erbracht, dass bei Entzündungsprozessen p73 in Epithelzellen der Haut und der Speiseröhre heraufreguliert ist.

Das CK-CARE-Projekt zielte erstens auf die Validierung der Daten mit zusätzlichen Patientenproben und der Ausführung statistischer Analysen ab. Zweites Ziel war es unter Verwendung von anti-p73-Antikörpern die verschiedenen p73-Varianten zu identifizieren und festzustellen, welche der Varianten von normalen und entzündeten Keratinozyten exprimiert wird. Drittens erforschten wir, inwiefern die Hochregulierung von p73 eine allgemeine Reaktion auf Stress darstellt, mit der Folge einer erhöhten Autophagieaktivität. Um die an der Autophagie beteiligte Proteinexpression zu untersuchen, verwendeten wir Hautproben von Patienten mit akuten Symptomen der atopischen Dermatitis, Psoriasis und normaler Haut als Kontrollgruppe. Dazu wurden die Proben mithilfe einer Laserscansmikroskopie eingestuft und die Intensität sowie die Fläche der Färbungen am Computer analysiert.

Zusammengefasst liefern unsere Daten weitere Nachweise dafür, dass Autophagie bei entzündlichen Hautkrankheiten inklusive AD erhöht ist. In Folgeprojekten planen wir die Untersuchung derjenigen Mechanismen, die zu einer erhöhten Autophagie in Keratinozyten führt.

Analyse des Mikrobioms auf Haut und Schleimhäuten

Prof. Dirk Haller, Prof. Tom Clavel

Der Hauptvorteil bei der Analyse des Oberflächenmikrobioms ist die einfache Gewinnung der Proben. Jedoch ist dessen mikrobielle Besiedlung im Vergleich zum Darm gering. Hinzu kommt die Herausforderung, Störfaktoren wie z.B. Verunreinigung mit Fremd-DNA zu vermeiden, was der sehr geringen DNA-Menge geschuldet ist. Zunächst wurden die Methoden der Hautprobennahme, Probenlagerung, Kontrollgruppen, Ursachen von Verunreinigungen sowie Abweichungen bei der Sequenzierung und Quantifizierung der DNA entwickelt. Erst anschliessend war die Formulierung eines einheitlichen Studienprotokolles möglich, um die höchstmögliche Vergleichbarkeit aller Resultate zu erreichen. Diese SOP (Standard Operation Procedure) konnte dann auch in ProRaD erfolgreich implementiert werden.

In diesem Projekt wurden 16s-RNA-Gene des Hautmikrobioms sequenziert. Für dessen Qualität sind die Menge der extrahierten DNA und die Reinheit sowie Leistung des für die Extraktion eingesetzten Werkzeuges massgeblich. Wir prüften die Werkzeuge mithilfe einer Testgruppe aus 20 Bakterien mit unterschiedlichen Eigenschaften. Da Hautproben eine niedrige Bakterienanzahl aufweisen, verglichen wir unter äusserst reinen Bedingungen hergestellte und gleichzeitig auf die höchstmögliche DNA-Extraktion optimierte Werkzeuge.

Die bisherigen und zu erwartenden Erkenntnisse über die Optimierung der Mikrobiomanalyse verwenden wir bereits für Studien mit Patienten des atopischen Ekzems (AE). In einer wegweisenden Pilotstudie vergleichen wir für jeden Patienten einzeln dessen entzündete und nicht entzündete Hautareale. Erste Resultate zeigen, dass bei der Zusammensetzung des Mikrobioms die Häufigkeit der Staphylokokken auf läsionalen Proben deutlich zunimmt – und zwar sowohl beim Individuum als auch im Vergleich der gesamten Hautproben.

Dies dient als Grundlage, um eine Funktionsminderung der Hautbarriere zu erforschen. Dafür werden wir das Hautmikrobiom mit der Geninformation der Haut- und der Immunzellen vergleichen, mit dem Ziel, neue Interaktionszentren zu identifizieren. Aufbauend auf diesen Ergebnissen kann CK-CARE nun Interventionsstudien auf der Ebene des Mikrobioms zur Behandlung und Prävention des atopischen Ekzems entwickeln.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Agache Costel, PhD
Allam Jean-Pierre, Prof. Dr.
Altunbulakli Can, MSc
Amisi, Marie
Bergougnan Carolin, PhD
Bersuch Eugen, Dr. med.
Böglmüller, Barbara
Boonpiyathad Tadech, MSc
Bounas-Pyrros Nikolaos, Dr. med.
Bühler Neeta
Damialis Thanos, Dr.
Dittlein Daniela, MSc
Dreher Anita
Effner Renate
Eljaszewicz Andrzej, PhD
Ferstl Ruth, PhD
Frei Remo, Dr. rer. nat.
Frosch Annika, MD Studentin
Gilles-Stein Stefanie, Dr.
Globinska Anna, MSc
Gökkaya Mehmet
Grando Karin
Graversen Katrine, MSc
Hagl, Beate
Hammel Gertrud
Häring Franziska
Harter Katharina
Herrmann Nadine
Hülpüsch Claudia
Jansen Kirstin, MSc
Kan Takanobu, MD
Karaaslan Cagatay, MD
Krätz Caroline, MSc
Leib Nicole, Dipl. Biol.
Lettl Clara, MSc-Studentin
Li Shuo, PhD

Loeliger Susanne
Lunjani Nonhlanhla, MD
Maintz Laura, MD
Meng Yifan, PhD
Metzler Stefanie
Neumann Avidan, Prof. PhD
Neuwe Stephanie
Novak Natalija, Prof. Dr. med.
Nussbaumer Thomas, Dr.
Radzikowska Urszula, MSc
Rauer Denise, PhD
Reiger Matthias, Dr.
Renner Ellen, Prof. Dr.
Roduit Caroline, Dr. med.
Ruchti Fiorella, BSc
Rusiti-Kazimi Resmije
Schiesser Kirsten, Dr. med.
Schlumprecht Caroline
Schnell Lisa, MD
Schnyder Benno, Dr. med.
Schnyder Karin
Sokolowska Milena, MD
Spielberger Benedikt, Dr.
Stroisch Tim, MSc
Thomas Marianne
Tremmel Karolina
Todorova Antonia, Dr. med.
Tynecka Marlena, MSc
Tze Tina Tan Hern, MD
van de Veen Willem, PhD
Wawrzyniak Paulina, MSc
Wimmer Maria, Dr.
Zakzuk Josefina Del Carmen, MD

Awards

Frei R.

Annual Allergy Prize 2017, Allergie-Stiftung, Ulrich Müller-Gierok, Bern, Switzerland.

Frei R.

Best Workshop Presentation Award. World Immune Regulation Meeting, Davos, Switzerland, 15-18 March 2017.

Goekkaya M, Gilles S, Bezold S, Häring F, Bounas-Pyrras N, Fleming M, Hammel G, Thomas M, Chaker A, Damialis A, Neumann A, Traidl-Hoffmann C.

ePoster award, 1.Preis, Deutscher Allergiekongress, Wiesbaden, Germany, 2017: *Von der Exposition zur Reaktion: Panelstudie zum Zusammenhang von Pollenexposition und der lokalen*

Goekkaya, M.

Junior Member Award, DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie)

Häring F

EAACI scholarship (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) EAACI Congress 2017: Häring F, Glaser M, Buters J, Brunner J O, Traidl-Hoffmann C, Damialis A: *Towards automatic, real-time pollen*

Hagl B.

Stipend JMF Junior Camp 2017, Svatý Jan pod Skalou, Czechoslovakia, 11-14 May 2017: *Novel therapeutic approaches to cure lung disease in STAT3-Hyper IgE Syndrome*

Hagl B.

Stipend EAACI Winter School 2017, EAACI Winter School on Basic Immunology Research in Allergy and Clinical Immunology 2017, Sierra Nevada: *Sensitisation including Staphylococcus aureus in atopic dermatitis, STAT3-, and DOCK8-hyper-IgE syndrome.*

Radzikowska U.

Travel Grant for abstract Human rhinovirus triggers activation of inflammasome in airway epithelium in asthma. EAACI Winter School 2017, Sierra Nevada, Spain, 26-29 January 2017.

Roduit C.

Pfizer Research Price in Pediatric.

Spielberger B., Hagl B.

Poster award, 9th Science Day of Augsburg Clinic, Augsburg, Germany, 2017.

Sokolowska M.

European Respiratory Society Long-term Fellowship Award, extension 01.10.2016-31.03.2017.

Sokolowska M.

1st place. SIAF Science Day 2017, 14th December 2017.

van de Veen W.

AAAAI In-training Member International Travel Grant Scholarship. AAAAI annual meeting, Atlanta GA, USA, 3-6 March 2017.

Wawrzyniak P.

Doctoral degree (PhD): *Role of effector lymphocytes T type 2, cytokines IL-4, IL-13 and histone deacetylases on the bronchial epithelial cell integrity in asthma*, University of Bialystok, Poland.

Ausgewählte Publikationen

Aab A & Wirz O (shared first authorship), van de Veen W, Söllner S, Stanic B, Rückert B, Aniscenko J, Edwards MR, Johnston SL, Papadopoulos NG, Rebane A, Akdis CA, Akdis M. Human rhinoviruses enter and induce proliferation of B lymphocytes. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):232-243. IPF: 7361
Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. *Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go?* *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4S):S58-S64.

Altmann F, Kosma P, O'Callaghan A, Leahy S, Bottacini F, Molloy E, Plattner S, Schiavi E, Gleinser M, Groeger D, Grant R, Rodriguez Perez N, Healy S, Svehla E, Windwarder M, Hofinger A, O'Connell Motherway M, Akdis CA, Xu J, Roper J, van Sinderen D, O'Mahony L. Genome Analysis and Characterisation of the Exopolysaccharide Produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624TM. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0162983. IPF: 3.540
Hellings PW, Akdis CA, Bachert C, Bousquet J, Pugin B, Adriaensen G, Advani R, Agache I, Anjo C, Anmolsingh R, Annoni E, Bieber T, Bizaki A, Braverman I, Callebaut I, Castillo Vizuete JA, Chalermwatanachai T, Chmielewski R, Cingi C, Cools L, Coppige C, Cornet ME, De Boeck I, De Corso E, De Greve G, Doulaptsi M, Edmiston R, Erskine S, Gevaert E, Gevaert P, Golebski K, Hopkins C, Hox V, Jaeggi C, Joos G, Khwaja S, Kjeldsen A, Klimek L, Koennecke M, Kortekaas Krohn I, Krysko O, Kumar BN, Langdon C, Lange B, Lekakis G, Levie P, Lourijsen E, Lund VJ, Martens K, Mõ Sges R, Mullol J, Nyembue TD, Palkonen S, Philpott C, Pimentel J, Poirrier A, Pratas AC, Prokopakis E, Pujols L, Rombaux P, Schmidt-Weber C, Segboer C, Spacova I, Staikuniene J, Steelant B, Steinsvik EA, Teufelberger A, Van Gerven L, Van Gool K, Verbrugge R, Verhaeghe B, Virkkula P, Vlamincck S, Vries-Uss E, Wagenmann M, Zuberbier T, Seys SF, Fokkens WJ. EUFOREA Rhinology Research Forum 2016: *report of the brainstorming sessions on needs and priorities in rhinitis and rhinosinusitis*. *Rhinology*. 2017 Sep 1;55(3):202-210.

Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, Izuhara K, Jutel M, Kalayci Ö, Pfaar O, Sheikh A. *Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews*. *Clin Transl Allergy*. 2017 Aug 2;7:25.

Barcik W., Wawrzyniak M., Akdis C.A., O'Mahony L. *Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria*. *Curr Opin Immunol*. 2017 Oct;48:108-113.

Bersuch E, Gräf F, Renner ED, Jung A, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Roduit C. *Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Oct 5. Doi: 10.1111/pai.12808. PMID: 28981975

Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, Akdis CA. *Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1250-1267.

Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P. *Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go?* *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4S):S58-S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008. Review. PMID: 28390478

Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, Sokolowska M, Eljaszewicz A, Wirz OF, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A, Ruxrungtham K, van de Veen W. *High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers*. *Allergy*. 2017 Mar;72(3):407-415.

- Damialis A, Kaimakamis E, Konoglou M, Akritidis I, Traidl-Hoffmann C, Gioulekas D. *Estimating the abundance of airborne pollen and fungal spores at variable elevations using an aircraft: how high can they fly?* Sci Rep. 2017 Mar 16;7:44535. doi: 10.1038/srep44535. PMID: 28300143 Milger K. *Perception of climate change in patients with chronic lung disease.* PLoS One. 2017 Oct 18;12(10):e0186632. doi: 10.1371/journal.pone.0186632. eCollection 2017. PMID: 29045479
- Effner R, Hiller J, Eyerich S, Traidl-Hoffmann C, Brockow K, Triggiani M, Behrendt H, Schmidt-Weber CB, Buters JT. *Cytochrome P450s in human immune cells regulate IL22 and c-Kit via an AHR feedback loop.* Sci Rep. 2017 Mar 9;7:44005. doi: 10.1038/srep44005. PMID: 28276465
- Ferstl R, Frei R, Barcik W, Schiavi E, Wanke K, Ziegler M, Rodriguez-Perez N, Groeger D, Konieczna P, Zeiter S, Nehrbass D, Lauener R, Akdis CA, O'Mahony L. *Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung.* Allergy. 2017 Dec;72(12):1925-1935.
- Frei R, Ferstl R, Roduit C, Ziegler M, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wirz OF, Wawrzyniak M, Pugin B, Nehrbass D, Jutel M, Smolinska S, Konieczna P, Bieli C, Loeliger S, Waser M, Pershagen G, Riedler J, Depner M, Schaub B, Genuneit J, Renz H, Pekkanen J, Karvonen AM, Dalphin JC, van Hage M, Doeke G, Akdis M, Braun-Fahrländer C, Akdis CA, von Mutius E, O'Mahony L, Lauener RP; PARSIFAL and PASTURE study groups. (2017) *Exposure to nonmicrobial N-glycolylneuraminic acid protects farmers' children against airway inflammation and colitis.* J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun 17
- Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, Bewick M, Botjes E, Constantinidis J, Fokkens W, Haahntela T, Hopkins C, Illario M, Joos G, Lund V, Muraro A, Pugin B, Seys S, Somekh D, Stjärne P, Valiulis A, Valovirta E, Bousquet J. *European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017).* Clin Transl Allergy. 2017 Dec 27;7:49.
- Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, Bernal-Sprekelsen M, Canonica GW, Gevaert P, Joos G, Lund V, Muraro A, Onerci M, Zuberbier T, Pugin B, Seys SF, Bousquet J; ARIA and EPOS working groups. *Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement.* Allergy. 2017 Sep;72(9):1297-1305.
- Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, Bousquet J, Demoly P, Gevaert P, Hox V, Hupin C, Kalogjera L, Manole F, Mösges R, Mullol J, Muluk NB, Muraro A, Papadopoulos N, Pawankar R, Rondon C, Rundenko M, Seys SF, Toskala E, Van Gerven L, Zhang L, Zhang N, Fokkens WJ. *Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy. 2017 Nov;72(11):1657-1665.
- Kärner J, Wawrzyniak M, Tankov S, Runnel T, Aints A, Kisand K, Altraja A, Kingo K, Akdis CA, Akdis M, Rebane A. *Increased microRNA-323-3p in IL-22/IL-17-producing T cells and asthma: a role in the regulation of the TGF- β pathway and IL-22 production.* Allergy. 2017 Jan;72(1):55-65.
- Komlósi ZI, Kovács N, van de Veen W, Kirsch AI, Fahrner HB, Wawrzyniak M, Rebane A, Stanic B, Palomares O, Rückert B, Menz G, Akdis M, Losonczy G, Akdis CA. *Human CD40 ligand-expressing type 3 innate lymphoid cells induce IL-10-producing immature transitional regulatory B cells.* J Allergy Clin Immunol. 2017 Sep 20. pii: S0091-6749(17)31460-4.
- Kong HH, Andersson B, Clavel T, Common JE, Jackson SA, Olson ND, Segre JA, Traidl-Hoffmann C. *Performing Skin Microbiome Research: A Method to the Madness* J Invest Dermatol. 2017 Jan 4. pii: S0022-202X(16)32621-5. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.033. [Epub ahead of print] Review.
- Rodriguez-Perez N, Schiavi E, Frei R, Ferstl R, Wawrzyniak P, Smolinska S, Sokolowska M, Sievi NA, Kohler M, Schmid-Grendelmeier P, Michalovich D, Simpson KD, Hessel EM, Jutel M, Martín-Fontecha M, Palomares O, Akdis CA, O'Mahony L. *Altered fatty acid metabolism and reduced stearyl-coenzyme a desaturase activity in asthma.* Allergy. 2017 Nov;72(11):1744-1752.
- Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrländer C, Schmausser-Hechfellner E, Pekkanen J, Riedler J, Dalphin J-C, von Mutius E, Lauener R, PASTURE study group. (2017) *Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood.* JAMA Pediatrics 2017 Jul 1; 171(7):655-662.
- Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Arden-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, Bieber T, Vestergaard C, Brown SJ, Cork MJ, Drucker AM, Eichenfield LF, Foelster-Holst R, Guttman-Yassky E, Nosbaum A, Reynolds NJ, Silverberg JI, Schmitt J, Seyger MMB, Spuls PI, Stalder JF, Su JC, Takaoka R, Traidl-Hoffmann C, Thyssen JP, ... *When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council.* J Am Acad Dermatol. 2017 Aug 10. pii: S0190-9622(17)31944-8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.042. PMID: 28803668
- Sokolowska M, Akdis CA. *Highlights in immune response, microbiome and precision medicine in allergic disease and asthma.* Curr Opin Immunol. 2017 Oct;48:iv-ix.
- Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, Van Woensel M, Farré R, Wawrzyniak P, Kortekaas Krohn I, Bullens DM, Talavera K, Raap U, Boon L, Akdis CA, Boeckxstaens G, Ceuppens JL, Hellings PW. *Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct 23. pii: S0091-6749(17)31622-6.
- Steiert SA, Zissler UM, Chaker AM, Esser-von-Bieren J, Dittlein D, Guertel F, Jakwerth CA, Piontek G, Zahner C, Drewe J, Traidl-Hoffmann C, Schmidt-Weber CB, Gilles S. *Anti-inflammatory effects of the petasin phyto drug Ze339 are mediated by inhibition of the STAT pathway.* Biofactors. 2017 Jan 31. doi: 10.1002/biof.1349. PMID:28139053
- Stentzel S, Hagl B, Abel F, Kahl BC, Rack-Hoch A, Bröker BM, Renner ED. *Reduced Immunoglobulin (Ig) G Response to Staphylococcus aureus in STAT3 Hyper-IgE Syndrome.* Clin Infect Dis. 2017 May 1;64(9):1279-1282. doi: 10.1093/cid/cix140. PMID: 28203787
- Tarpataki N, Wawrzyniak M, Akdis C.A., Rückert B., Meli M.L., Fischer N.M., Favrot C., Rostaher A. *The effects of cryopreservation on the expression of canine regulatory T-cell markers.* Vet Dermatol. 2017 Aug;28(4):396-e93.
- Traidl-Hoffmann C. *Allergy – an environmental disease.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2017 May 2. doi: 10.1007/00103-017-2547-4. [Epub ahead of print] Review. German. PMID: 28466132
- Traidl-Hoffmann C. *On the way to allergy prevention - future perspective or illusory aim?* AIMS Allergy and Immunology, 2017 Apr 24, 1(1): 15-20. doi: 10.3934/Allergy.2017.1.15
- van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. *Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy.* Curr Opin Immunol. 2017 Oct;48:74-81.
- van de Veen W. *The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy.* Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;17(6):447-452.
- Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, Sokolowska M, Bendelja K, Rückert B, Globinska A, Jakiela B, Kast JI, Idzko M, Akdis M, Sanak M, Akdis CA. *Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients.* J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan; 139(1): 93-103.

Organisation

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) – ein Programm der Kühne-Stiftung

CK-CARE AG

Verwaltungsrat

Dr. rer. nat. Jörg Dräger, Bielefeld, Deutschland (Präsident)

Prof. Dr. Marc Gottschald, Schindellegi, Schweiz

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Rietschel, Berlin, Deutschland

Direktorium

Prof. Dr. med. Cezmi Akdis

Direktor Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung (SIAF), Davos
akdisac@siaf.uzh.ch

Prof. Dr. med. Thomas Bieber (Sprecher)

Direktor Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Bonn
thomas.bieber@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. med. Roger Lauener

Chefarzt Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
roger.lauener@kispisg.ch

Dr. sc. nat. ETH Georg Schäppi

Direktor Hochgebirgsklinik Davos
georg.schaepi@georg.schaepi@hgk.ch

Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier

Leiter Allergiestation, Dermatologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich
peter.schmid@usz.ch

Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann

Direktorin Institut für Umweltmedizin, Universitäres Zentrum am
Klinikum Augsburg (UNIKA-T), Technische Universität München
claudia.traidl-hoffmann@tum.de

Geschäftsstelle

Hermann-Burchard-Strasse 1

CH-7265 Davos Wolfgang

Tel. +41 81 410 13 00

info@ck-care.ch

www.ck-care.ch



KÜHNE-STIFTUNG

Die gemeinnützige Kühne-Stiftung, gegründet im Jahre 1976, ist eine operative Stiftung, welche ihre Förderprojekte fast ausschliesslich selbst initiiert. Der Zweck der Stiftung ist wie folgt umschrieben:

1. die Förderung der Aus- und Weiterbildung sowie der Wissenschaft und Forschung auf den Gebieten der Verkehrswissenschaft und Logistik
2. und darüber hinaus die Unterstützung von anderen – insbesondere der medizinischen – Wissenschaften, von humanitären, karitativen und kirchlichen Anliegen sowie von kulturellen Vorhaben.

