

Jahresbericht 2018



Durch Forschung und Edukation
zu Prävention und Krankheitsmanagement



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
CK-CARE Daten- und Biobank	4
Umwelt und Mikroorganismen beeinflussen Allergien	6
Ein neuer Einblick in das Immunsystem der Haut bei Neurodermitis	7
Neurodermitis hat zahlreiche Aspekte	8
Wie können wir Kinder vor Allergien schützen	9
Forschung für eine optimale Aus- und Weiterbildung	10
Medizin-Campus Davos	11
Austauschprogramm	11
Edukation	12
Vernetzung	14
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter	15
Awards	16
Ausgewählte Publikationen	16
Organisation	18

Allergien und auch Intoleranzen sind in aller Munde und bewegen die Forschung ebenso wie die breite Bevölkerung. Klimawandel und Umstellungen der Ernährung, moderne Lebensformen und auch erhöhte psychische Belastungen prägen unser Leben und haben einen nachhaltigen Einfluss auf unsere Gesundheit, insbesondere auch auf allergische Erkrankungen. Die Zusammenhänge zwischen den äusseren Bedingungen und dem Verhalten unseres Immunsystems sind offensichtlich, auch wenn die exakten Wechselwirkungen noch keineswegs vollumfänglich bekannt sind. Neue Methoden erlauben, immer mehr Mechanismen auf zellulärer und molekularer Stufe zu untersuchen und daraus zunehmend wirksamere, hochspezifische Therapien zu entwickeln.

Dank CK-CARE, dem Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education, können diese Krankheitsbilder, allen voran die Neurodermitis, in einem Zusammenschluss von internationalen Experten und Standorten in einzigartiger Weise untersucht werden. CK-CARE wurde im Jahr 2009 auf Initiative von Frau Christine Kühne als Programm der Kühne-Stiftung gegründet und konnte im Bereich der Neurodermitis und Allergien für die Forschung wie auch für die Edukation wesentliche Beiträge leisten.

Zum einen diente das Jahr 2018 dazu, weitere Patienten im Rahmen der ProRaD-Studie für das ambitionöse CK-CARE Daten- und Biobank-Projekt zu akquirieren. Inzwischen konnten Daten und Proben von über 1000 Patienten erfasst werden. Mit der Auswertung der Proben kann nun ab 2019 begonnen werden. Diese Datenbank stellt einen einzigartigen Fundus dar, umfasst sie doch Patienten aller Altersstufen und Schweregrade der Neurodermitis. Im Jahr 2018 konnte CK-CARE denn auch wiederum einige wichtige Erkenntnisse generieren, die auch international Beachtung fanden.

Im Bereich der gemeinsamen Forschung konnten durch die verschiedenen Gruppen von CK-CARE relevante neue Erkenntnisse gewonnen werden, was zu einer besseren Versorgung der Patienten führt. Einige Aspekte seien hier herausgegriffen:

- Die Beladung von Pollen mit Mikroben spielt eine wesentliche Rolle bei deren erhöhten Allergenität etwa in städtischen Gebieten im Vergleich etwa zu höheren Lagen wie Davos.
- Der weit verbreitete Gebrauch von Waschmitteln und Seifen kann zusätzlich zur Schädigung der Barrierefunktion der Haut gerade bei Neurodermitis beitragen und ist bisher in seiner Auswirkung stark unterschätzt worden.
- Neue Erkenntnisse zur Rolle von speziellen immunregulierenden Lymphozyten können neue Biomarker für Neurodermitis darstellen. Dadurch können neue Therapieansätze mit hochspezifisch wirksamen Substanzen besser umgesetzt werden.
- Durch die Zugabe von gewissen Nahrungsmittelbestandteilen wie etwa Buttersäureanteilen können Allergien im Kleinkindesalter wohl sogar präventiv begegnet und auch reduziert werden.

- Die stetig wachsende Daten- und Biobank von CK-CARE mit schon über 1000 erfassten Patienten wird solche Ergebnisse in Zukunft noch in deutlich höherem Masse ermöglichen.

Rund 200 Kinderärztinnen und Kinderärzte in der Grundversorgung der Deutschschweiz konnten ihr allergologisches Basiswissen sowie ihre praktischen Fähigkeiten in den sechstägigen Blockkursen «Allergie im pädiatrischen Alltag», die gemeinsam mit dem Verband «Kinderärzte Schweiz» angeboten werden, aufbauen und vertiefen. Mehrere weitere Aktivitäten wie das Mantelstudium für Studierende der Medizin, das Weiterbildungswochenende für Assistenzärztinnen und Assistenzärzte und Master Classes für Spezialistinnen und Spezialisten fanden ebenfalls grosses Interesse, besonders aufgrund des interaktiven Charakters. Mit dem Online Lernprogramm «Allergy Online Campus» können die Teilnehmenden sich auch interaktiv auf die Kurse vorbereiten bzw. das erworbene Wissen im Nachgang vertiefen. Weiterum geschätzte fachspezifischen Workshops und Seminare für Angehörige verschiedener Berufsgruppen und Mitwirkende im Gesundheitswesen fördern den interprofessionellen Ansatz bei Themen wie Neurodermitis, Asthma oder Anaphylaxie, aber auch in Gebieten wie der Ernährungsberatung oder der Psychosomatik, die bei allergischen Erkrankungen oft wichtige Kofaktoren darstellen.

Forschungs- als auch Edukationsangebote von CK-CARE werden zunehmend mit dem klinischen Angebot der Hochgebirgsklinik Davos verzahnt und so der Medizin-Campus Davos weiter aufgebaut. Das neue Gebäude, welches auf dem Areal der Hochgebirgsklinik Davos gebaut und 2019 eröffnet wird, beherbergt Forschungslabors, vor allem für das SIAF, sowie Räume für Lehr- und Lernaktivitäten auch von CK-CARE und HGK und ist äusseres Symbol für den Medizin-Campus. Es wurde 2018 mit dem «Real Estate Award» ausgezeichnet. Auch eine durch die Kühne-Stiftung ermöglichte, an der Universität Zürich angegliederte Stiftungsprofessur für «Klinische Allergologie» wurde 2018 in die Wege geleitet und kann bald das Angebot in Forschung und Klinik wesentlich verstärken.

Wir möchten uns beim Stifterpaar, Herrn und Frau Kühne, für die Unterstützung der Aktivitäten von CK-CARE sowohl in der Forschung und Lehre wie auch bei der Gestaltung des Medizin-Campus Davos sehr herzlich bedanken. Unser Dank gilt ferner auch den Mitarbeitenden an allen beteiligten Zentren für ihr engagiertes Mitwirken und ganz besonders auch dem gesamten Team der Hochgebirgsklinik Davos, das durch hohe Professionalität und grosses Engagement bei der Patientenversorgung die Basis zur interdisziplinären Zusammenarbeit schafft und zunehmend vertieft.

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education
Für das Direktorium: Prof. Peter Schmid-Grendelmeier (Sprecher)

CK-CARE Daten- und Biobank

Vom vernetzten Vorhaben zu einem gemeinsamen Projekt

Im ursprünglichen Projektantrag für CK-CARE 2.0 richtete sich der Fokus der Forschungsarbeiten auf den Verlauf von allergischen Erkrankungen, insbesondere auf das Krankheitsbild der Neurodermitis (atopische Dermatitis) und dessen Verlauf. Diesen Fokus hatte der Forschungsverbund auf Empfehlung von internationalen Experten und in Abstimmung mit der Kühne-Stiftung festgelegt. Daraus ergaben sich insgesamt fünf Workpackages (WP), die zum Ziel hatten, neue Erkenntnisse in folgenden Bereichen zu gewinnen:

- Rolle der Umwelt bei der Entstehung der Neurodermitis (WP1)
- Mechanismen des zeitlichen Verlaufs der langanhaltenden Entzündung und Effekte der Hautbarriere (WP2)
- Mechanismen, die zur Heilung der Neurodermitis führen, sowie Toleranz (WP3)
- Strategien für Allergie-Prävention und Intervention bei Kindern (WP4)
- Edukation als optimaler Wissenstransfer aus der Forschung für Fachpersonen sowie Patienten (WP5)

Schwerpunktsetzung auf die Rekrutierung für die Daten- und Biobank als neues Kernprojekt

Die für CK-CARE tätigen wissenschaftlichen Direktoren konzentrieren ihre Tätigkeit insbesondere auf die Bewirtschaftung des Projektkerns «Biobank/Datenbank». Der Fokus der Tätigkeit richtet sich auf die Patientenrekrutierung und -aufnahme in die Daten- und Biobank, die Aufbereitung und zentrale Sammlung der Proben und Daten und die gemeinsam koordinierte analytische Arbeit an den Proben und Daten im Rahmen der finanziellen Möglichkeiten. Diese ergänzenden Untersuchungen orientieren sich am übergeordneten Ziel, aus dem Verlauf von allergischen Erkrankungen (am Modell Neurodermitis) Lehren für die Prävention und innovative Therapieansätze ziehen zu können. Der Verlauf ist aus den gespeicherten (asservierten) Patientenproben und -daten in der Daten- und Biobank erkennbar.

Nachdem im letzten Jahr 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 war, konnte nun mit dem eigentlichen Aufbau an den fünf beitragenden Zentren aktiv begonnen werden.

Die Schaffung der Grundlagen für die Funktionalität der Datenbank und für die Rekrutierung der Patienten, Definition zahlreicher «Standort- Operating-Procedures» (SOP), Klärung der Interaktionen der Standorte mit der zentralen IT-Einheit an der Universität St. Gallen und die Standardisierung der jeweiligen spezifischen Prozesse für die Rekrutierung und Bearbeitung der Bioproben zählen sich nun aus: Indem jetzt rasch und effizient Daten und Proben von Patienten erfasst werden können – zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Berichts bereits von über 1000 Patienten mit aktueller oder durchgelittener Neurodermitis und mit Allergien.

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 bereits erkennen, dass die Neurodermitis eine Krankheit ist, die kleine Kinder betrifft, aber offensichtlich auch im Alter wieder zunimmt, was durch Beobachtungen der letzten Jahre bestätigt wurde. Möglicherweise gibt es auch eine sehr späte Form der Neurodermitis, deren Entstehungsmechanismen noch kaum erforscht sind. Auch lassen sich aufgrund der grossen Patientenzahl Hinweise auf Untergruppen feststellen, die möglicherweise durch Begleiterkrankungen wie Asthma oder Nahrungsmittelallergien, aber auch Herz-Kreislaufkrankungen besonders gefährdet sind.

Mit diesem Projekt steht CK-CARE nunmehr weltweit an der Spitze der modernen epidemiologischen, genetischen und immunologischen Grundlagenforschung der Neurodermitis und wird zweifelsohne einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Komplexität dieser Krankheit leisten. Vor allem werden wir die Ersten sein, die im Sinne der personalisierten Medizin (bei der die Patienten nicht mehr einheitlich und nach demselben Prinzip behandelt werden) eine individuelle Beratung und Behandlung anbieten können. Die gewonnenen Daten sowie das Biomaterial werden die wichtigste Grundlage für die Erforschung der Diversität der Neurodermitis bilden und helfen, die richtigen Antworten auf die Präventions- und Therapiefragen zu finden.

Konzept Datenbank und Biobank

Das wesentliche Ziel der personalisierten Medizin ist es, die entscheidenden Faktoren und Mechanismen zu verstehen und diesen in 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.

Eine der wichtigsten wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre (die grösstenteils aus den Arbeiten und Überlegungen des CK-CARE Konsortiums entstanden sind), ist die Wahrnehmung der grossen Vielfalt der Neurodermitis (sog. Heterogenität des Phänotyps).

Die wesentlichen Aspekte dieser Vielfalt sind:

1. das Alter, in dem die Krankheit beginnt,
2. der unterschiedliche Schweregrad,
3. die unterschiedlichen Verläufe der Krankheit sowie
4. das unterschiedliche Ansprechen auf die gängigen Behandlungsstrategien.

Dadurch ist dann das Konzept des zentralen Projektes der CK-CARE Daten- und Biobank entstanden.

Um wirksame präventive und therapeutische Massnahmen gegen Allergien entwickeln zu können, müssen die Ursachen und der Verlauf von allergischen Erkrankungen besser verstanden werden. Damit die vielschichtigen Hintergründe und sehr individuellen Entwicklungen von Allergien erforscht werden können, müssen die CK-CARE Forschungsgruppen Blut- und Hautproben von möglichst vielen sehr gut charakterisierten Patienten (Phänotypisierung) über einen möglichst langen Beobachtungszeitraum zur Verfügung haben. Die Patienten und die Proben müssen detailliert erfasst und dokumentiert werden, damit sie zum geeigneten Zeitpunkt mit modernsten Analyse-Methoden untersucht werden können. Der extrem hohe Wert einer solchen Probensammlung besteht darin, dass man Proben von vielen Patienten und Entwicklungen in ihren Allergiegeschichten vergleicht, um daraus Erkenntnisse zu Ursachen, Verläufen und geeigneten Therapien zu gewinnen. Zudem können die asservierten Proben in Zukunft mit noch besseren Untersuchungsmethoden analysiert werden. Für die zentrale Lagerung der Blut- und Hautproben wurde die CK-CARE Biobank konzipiert; zur Erfassung der zugehörigen Daten dient die CK-CARE Datenbank.

Was ermöglichen die CK-CARE Daten- und Biobank?

Daten- und Biobanken bilden die modernen Grundlagen für ein besseres Verständnis vieler komplexer Krankheiten, im Falle von CK-CARE insbesondere der Neurodermitis. Die CK-CARE Daten- und Biobank unterscheidet sich wesentlich von den uns bekannten Ansätzen, weil wir die Patienten mit grosser Sorgfalt rekrutieren und so folgende Alleinstellungsmerkmale aufweisen können:

- alle Altersgruppen werden berücksichtigt (von Geburt bis zu 99 Jahren)
- kein Ausschluss von Patienten wegen bestimmter Behandlungen
- Rekrutierung von Patienten in Remission (d.h. von Patienten, die Neurodermitis in der Vergangenheit hatten)
- Berücksichtigung aller anderen möglichen assoziierten allergischen Erkrankungen (Asthma, Heuschnupfen)
- Rekrutierung von gesunden Probanden als Kontrollgruppe und Patienten mit Psoriasis als Kontrollgruppe
- genaue Dokumentation über den Verlauf der Neurodermitis in der Vergangenheit
- prospektive Beobachtung der Patienten über zunächst fünf Jahre (was entscheidend für das Verständnis des Krankheitsverlaufes ist)
- detaillierte Erfassung des Phänotyps mit Schweregrad inkl. Fotodokumentation
- Informationen über Allergien bei Patienten und Familie
- Erfassung aller Behandlungen (sowohl der vorangegangenen als auch der aktuellen Behandlungen), Erfassung der Reaktion(en) auf bisherige Behandlungen
- Erfassung wichtiger epidemiologischer Daten (Wohnort, Lebensgewohnheiten, Sport, Kontakt mit Tieren usw.)

Dank der Vielfalt der gewonnenen Informationen (mehr als 1000 Datenpunkte pro Patient/Besuch) und der Dokumentation des Verlaufes über mindestens fünf Jahre im Zusammenspiel mit den gesammelten Blutproben, Hautproben und Mikrobiom-Proben werden wir in der einmaligen Situation sein, erstmals viele wichtige Fragen zur Komplexität der Neurodermitis und zum Zusammenhang mit anderen allergischen Erkrankungen beantworten zu können. Diese Informationen werden einen unschätzbaren wissenschaftlichen (und potenziell auch wirtschaftlichen) Wert haben. Im Vordergrund werden einerseits wichtige neue Grundlagen zum Verständnis der Neurodermitis gewonnen, und andererseits sollen auch zahlreiche sogenannte Biomarker mit besonderer Aussagekraft ermittelt, geprüft und validiert werden. Diese Biomarker dienen zur sogenannten Stratifizierung des komplexen Phänotyps der Neurodermitis.

Umwelt und Mikroorganismen beeinflussen Allergien

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

Umweltfaktoren und Allergien

Die Umweltmedizin liefert Erklärungen für die rasante Zunahme der Allergikerzahlen in industrialisierten Ländern. Umweltfaktoren können durch Mensch (anthropogen) und Natur (biogen) verändert werden. Zusätzlich beeinflusst die individuelle genetische Veranlagung die Entstehung allergischer Krankheitstypen (Heuschnupfen, Asthma, Neurodermitis). Die Interaktion Umwelt–Mensch schliesslich veranlasst eine zusätzliche Genaktivierung und verändert damit die Immunantwort. Welche Umweltfaktoren im Einzelnen die Allergie-Entstehung beeinflussen, sind auf mehreren Ebenen erforscht worden.

Mikrobiom

Mikroben auf der Haut sind Schlüsselfaktoren bei der Neurodermitis. Die CK-CARE Forschung konnte die Bedeutung des Bakteriums *Staphylococcus aureus* als Verursacher und Beschleuniger der Entzündung an der Haut herausstellen. Die Interaktion zwischen den Genen, die an der Funktionalität der Hautbarriere beteiligt sind, und dem Bakterium *Staphylococcus aureus*, das bei der Neurodermitis besonders häufig vorkommt wurde untersucht. Bereits bekannt war, dass bei Patientinnen und Patienten mit Neurodermitis die Hautbarriere gestört ist, was eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen beschleunigt und die Chronifizierung der Entzündung begünstigt. Am Entzündungsprozess ist nach aktueller Studienlage zusätzlich die Bakterienzusammensetzung auf der Haut beteiligt. Deshalb hat obige Studie die Interaktion zwischen den Bakterien und den Genen bei gesunden Probanden und bei Neurodermitikern untersucht; bei Letzteren wurde zusätzlich zwischen Probanden mit entzündeter und nicht entzündeter Haut unterschieden. Zur Auswertung der Daten hat der umweltmedizinische Fachbereich Bioinformatik beigetragen – zusammen mit den Partnern am SIAF, die das gesamte Transkriptom der Hautproben auswerten und damit die Bestimmung der Interaktion zwischen Bakterien und Genen der Haut ermöglichen.

Die zwei wichtigsten Ergebnisse der Studie sind:

- Auf entzündeten Hautarealen ist vor allem die Anzahl des Bakteriums *Staphylococcus aureus* stark erhöht.
- Die bakterielle Besiedlung beeinflusst die Expression von Genen, die an der Intaktheit und Stabilität der Hautbarriere (tight junctions) beteiligt sind.

Strukturgene wie Filaggrin sind an der Aufrechterhaltung einer funktionierenden Hautbarriere beteiligt. So erklärt sich mitunter der Zusammenhang zwischen den Veränderungen des Mikrobioms und dem Entzündungsprozess in der Haut: Die Immunzellen in den unteren Hautschichten reagieren auf chemische Signale, die bei einer Überbesiedelung mit beispielsweise *S. aureus* zu einer Herunterregulierung des Filaggrin-Gens führt. Dadurch wird die Hautbarriere schwächer, und pathogene Bakterien finden weitere biologische Nischen, um sich ausbreiten zu können. Es werden auch die Gegenmechanismen aufgezeigt. Dort, wo viele schädliche Bakterien vorhanden sind und die Hautbarriere geschwächt ist, kann eine Reparatur der Barriere erfolgen. Daran sind wiederum spezielle

Botenstoffe verantwortlich, die das Wachstum der Hautzellen fördern.

Klinische Translation

Die Anwendung der Forschungsergebnisse in der klinischen Praxis ist Ziel der translationalen Forschung von CK-CARE. Auf der Grundlage von Studien soll in der nächsten Phase bestimmt werden, welche Biomarker eine individuelle Therapie ermöglichen und welche Medikamente den Krankheitsverlauf stoppen können.

Wichtige Bestandteile jeder Immunantwort sind chemische Botenstoffe, die Zytokine. Bei der Neurodermitis sind u.a. die Botenstoffe Interleukin(IL)-4, Interleukin (IL) 17 und Interleukin(IL)-22 von Bedeutung. Sie werden von T-Helferzellen produziert, sobald ein Transkriptionsfaktor einen bestimmten Genabschnitt der DNA aktiviert hat. So kann eine Über- oder Unterproduktion (Fehlregulierung) von Interleukinen oder Transkriptionsfaktoren die Entzündungskaskade beschleunigen oder das Wachstum pathogener Mikroben begünstigen. Interleukine befinden sich immer in einer Wechselwirkung mit anderen chemischen Signalen in der Hautbarriere. Wird zu viel eines Interleukins produziert, ist in aller Regel ein anderer Interleukin zu wenig vorhanden. Das hochkomplexe System der Hautbarriere ist gestört und als Folge entstehen verstärkt Entzündungsprozesse des Immunsystems, die Ansiedelung pathogener Mikroben wird erleichtert und die physische und chemische Barriere werden in ihrer Struktur beschädigt. Es werden genetische Immundefekte, bei denen ähnliche Fehlregulierungen der Signalwege auftreten wie bei der Neurodermitis untersucht. Neben Infektionen durch Bakterien wie *S. aureus* gibt es auch Infektionen durch Pilze, etwa *Candida albicans*, dessen infektiöse Ausbreitung auf der Haut eine CMC (chronic mucocutaneous candidiasis) verursacht. Bei Patienten mit CMC ist häufig eine Überproduktion des Transkriptionsfaktors STAT1 oder eine fehlregulierte Produktion von STAT3 die Krankheitsursache. Hierbei ist das Zytokin IL-22 am Entzündungsprozess der Hautschichten (Epithel) und das Zytokin IL-17 bei der Pathogenabwehr beteiligt. Patienten mit STAT3-Defekten erkranken oft zusätzlich an weiteren Hautinfektionen. Es wurden nun molekulare Mechanismen der Zytokine IL-17 und IL-22 bezüglich CMC untersucht. Daraus konnte ein besseres Verständnis der Immunantwort der Haut gewonnen, zusätzliche Infektionen erklärt und gezielt Therapieansätze für zunächst seltene Immundefekte entwickelt werden.

Von all diesen Studienergebnissen verspricht sich die CK-CARE Forschung, Erkrankungen wie die Neurodermitis oder Allergien allgemein besser behandeln zu können. Für jeden Patienten gilt es individuell zu bestimmen, ob eine Fehlregulierung eines Zytokins, eine Überbesiedelung mit Bakterien oder ein spezieller Umweltfaktor Auslöser der atopischen Krankheit ist. In einigen Krankheitsfällen sind es mehrere Ursachen gleichzeitig. Es ist unser primäres Ziel eine individualisierte und personalisierte Medizin für Neurodermitis und andere umweltbedingte Krankheiten wie z.B. Pollenallergie zu entwickeln.

Ein neuer Einblick in das Immunsystem der Haut bei Neurodermitis

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

Echtzeit-Beurteilung der Epithelbarriere der Haut dank elektrischer Impedanzspektroskopie

Neurodermitis (atopische Dermatitis) ist eine entzündliche Hauterkrankung, von der weltweit bis zu 20% der Kinder und 5% der Erwachsenen betroffen sind – Tendenz steigend. Die Epithelbarriere, die normalerweise das innere Gewebe vor Umwelteinflüssen schützt, indem der Verlust von Feuchtigkeit minimiert und ein Eindringen von Krankheitserregern, Schadstoffen und Allergenen verhindert wird, ist bei Neurodermitis-Patienten gestört. Aufgrund der Defekte in der Epithelbarriere dringen also diese gewebeschädigenden Stoffe ins Gewebe ein und wirken direkt auf das Immunsystem ein.

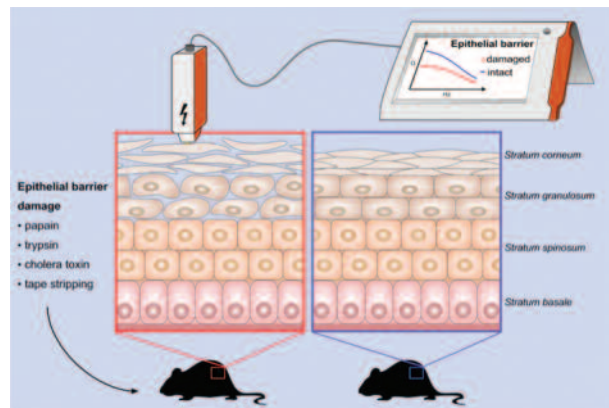
Das SIAF hat bis heute wichtige patientenrelevante Erkenntnisse auf diesem Gebiet beitragen können. So konnten umfassende Analysen mit den Patienten in der Hochgebirgsklinik Davos (HGK) durchgeführt werden. Diese beinhalteten neue Techniken der personalisierten Medizin und die Identifikation von Patientensubgruppen. Weiter wurde ein CK-CARE Panel für Blutproben entwickelt, die mittels Durchflusszytometrie direkt nach einer Blutentnahme und ohne Zellkultur gemessen werden können. Dieses Panel enthält bis zu 100 Antikörper gegen Oberflächmoleküle und hat zum Ziel, die Blutzellen in den Patientensubgruppen zu typisieren. Das SIAF ist ein vom Kanton Graubünden anerkanntes Institut für die Ausführung dieser speziellen Analysen und führt diese bereits seit einigen Jahren für die Kliniken in Davos und im Engadin durch. Diese Dienstleistung konnte seither stark verbessert werden und ermöglicht sehr detaillierte individuelle Analysen zur Identifikation von Patientensubgruppen. In einer grossen Patientensubgruppe konnte CRTH2, ein spezifisches Molekül, identifiziert werden. Dieses Molekül kommt in verschiedenen Abwehrzellen-Subgruppen von stark allergischen Patienten mit einer Eosinophilie in aktiver Form und vermehrt vor. Wir erwarten, dass die Allergiesubgruppe der Patienten in der HGK dank dieser Methode innerhalb von zwei bis drei Stunden nach ihrer Aufnahme analysiert werden kann.

Diese Studie hat zum Ziel, ein *In-vivo*-Verfahren zur Beurteilung der epithelialen Barrierefunktion mittels elektrischer Impedanzspektroskopie – einer neueren Technik zur Charakterisierung von Epithelgewebe – zu entwickeln. Mit dieser Technik wird ein harmloses elektrisches Signal durch die Haut ausgesendet, und die elektrischen Eigenschaften wie Form, Ausrichtung und Grösse des Gewebes werden so analysiert. Um dieses Messverfahren zu validieren, haben wir die Haut von Mäusen gemessen, die zuvor mit Molekülen behandelt worden war, welche die Epithelbarriere zerstören. Die Messungen haben gezeigt, dass bei einer defekten Barriere die elektrische Impedanz passend zum Grad der Schädigung verringert ist. Aufgrund dieser Erkenntnisse haben wir eine klinische Studie an der HGK initiiert. Die elektrische Impedanz und andere biologische Parameter wurden in Patienten mit Neurodermitis gemessen, die sich in der Klinik einer 21-tägigen Therapie unterzogen. Wir haben dabei festgestellt, dass die Werte für die elektrische Impedanz in Patienten mit Neurodermitis deutlich niedriger sind als in gesunden Probanden und dass ihre Haut geschädigt ist. Derzeit arbeiten wir an der Planung einer Multicenterstudie, die eine Frühdiagnose von Defekten der Hautbarriere bei Kindern zum Ziel hat. Das Säuglingsekzem betrifft

mehr als 10% der Kinder. Die Feststellung der Mutation der Gene benötigt eine DNA-Analyse und ist relativ kostspielig. Unser Ziel ist es, diese Methode zur Früherkennung von Atopie-anfälligen Kindern weltweit zu verbreiten. Wir sind uns sicher, dass dieses Verfahren zur Beurteilung von Hautbarriere-defekten der Frühdiagnose für die Vorhersage einer Entwicklungsgefahr für Neurodermitis bereits im Kindesalter dient und in der Folge frühzeitig geeignete Präventivmassnahmen ergriffen werden können. Weiter kann dieses Verfahren zur Beurteilung und Bewertung einer Therapie während der Hospitalisierung der Patienten eingesetzt werden und könnte der Identifizierung eines Rückfallrisikos dienen, indem die lokale Behandlung verstärkt wird. So könnte eine Verschlimmerung verhindert werden.



Die elektrische Impedanz wird mit dem Nevisense®-Gerät gemessen, das in nur acht Sekunden Messungen in vier verschiedenen Gewebetiefen ermöglicht. Die Elektrode besteht aus fünf Stäben, die wiederum mit 225 kleinsten mikroinvasiven Stiften, sogenannten Pins, ausgestattet sind (45 Pins pro Stabelektrode).



Direkte Beurteilung der epithelialen Barriere der Haut durch elektrische Impedanz-Spektroskopie. Die beschädigte Barriere ist rot (damaged) abgebildet, die intakte blau (intact). Die epitheliale Barriere von Mäusen wurde durch die epikutane Applikation von Proteasen und Cholera-Toxin sowie durch tape-stripping beschädigt. Elektrische Impedanz (EI) und transepidermaler Wasserverlust (TEWL) wurden vor und nach der Behandlung gemessen. Wenige Stunden nach der Papainapplikation wurde eine dosisabhängige Reduktion der EI festgestellt, die eine verminderte Barrierefunktion widerspiegelt. Gleichzeitig wurde ein Anstieg des TEWL beobachtet, der eine signifikante negative Korrelation mit der EI aufweist. Das zeigt, dass EI-Änderungen direkt mit Defekten der Barrierefunktion in Verbindung stehen. Histologische Analysen des Gewebes bestätigten den Zusammenbruch der Barrierefunktion durch eine Schädigung des Stratum corneum und die Entwicklung einer Entzündung nach der Papainanwendung. Darüber hinaus zeigten Immunfluoreszenzfärbung und RT-PCR eine negative Regulation der an der Barrierefunktion beteiligten Proteine. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch nach dem tape-stripping und der Behandlung mit Cholera-Toxin beobachtet.

Neurodermitis hat zahlreiche Aspekte

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

Im Jahr 2018 haben wir uns auf die weitere Rekrutierung von Patienten mit Neurodermitis für die CK-CARE Daten- und Biobank sowie auf die ersten Auswertungen der Daten aus dem Bonner Patientengut konzentriert. Dabei konnten wir zum einen einige bekannte epidemiologische Korrelationen bestätigen aber auch eine Reihe von neuen, zum Teil unerwarteten Aspekten der Neurodermitis herausstellen, die das CK-CARE Konzept der Heterogenität der Krankheit untermauern.

Die immunologischen Wächterzellen der Haut (sog. Langerhans-Zellen) weisen einen Defekt in der Erkennung von krankmachenden Bakterien auf der Haut auf.

Anhand der Hautproben aus der Biobank von Patienten mit Neurodermitis sowie von normalen Probanden konnten wir zeigen, dass die Langerhans Zellen bei der Neurodermitis eine verminderte Reaktivität gegenüber bakteriellen Signalen aufweisen. Dieses Phänomen ist zum einen auf eine niedrigere Expression der Erkennungsstrukturen (sog. TLR2), aber auch auf eine «Paralyse» der Zellen in Bezug auf ihre Reaktivitätsfähigkeit nach Aktivierung von TLR2 zurückzuführen. Wir konnten den molekularen Mechanismus, der dieser Paralyse zugrunde liegt, aufschlüsseln. Diese Beobachtung birgt ein vielseitiges interessantes Potenzial: das bessere Verständnis der Mechanismen, die eine starke Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* bei der Neurodermitis erklären könnten, die Erstellung eines neuen diagnostischen Tests und die Entwicklung eines innovativen Therapieansatzes für die Neurodermitis.

Erste Analysen der CK-CARE Datenbank verdeutlichen die Vielfalt der Neurodermitis

Anhand der phänotypischen Daten der ersten 400 Patienten (Bonner Kohorte), die in der Datenbank aufgenommen wurden, konnten wir erstmals wichtige Informationen über die Heterogenität der Krankheit gewinnen. Die vorläufigen Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- a) In Bezug auf den Krankheitsbeginn zeigt sich eine vergleichbare Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten (sog. sex ratio M/F) bei nahezu allen Altersgruppen (Ratio = 0,9 +/- 0,07). Zwei Ausnahmen bildeten die Zeitspannen zwischen 7 und 11 Jahren (Ratio = 3,89) sowie über 60 Jahren (Ratio = 2,94), in denen signifikant mehr männliche Patienten über einen Krankheitsbeginn berichteten. Eine erste Interpretation dieser Befunde lässt eine Rolle der hormonellen Umstellung als eine der möglichen Ursachen vermuten.
- b) Die Neurodermitis, die allergische Rhinitis (Heuschnupfen), die Nahrungsmittelallergie und das allergische Asthma gehören typischerweise zu den sogenannten atopischen Erkrankungen. Der gemeinsame Nenner sind die sogenannten IgE-Antikörper. Diese Begleiterkrankungen werden auch als Komorbiditäten der Neurodermitis betrachtet, da sie sehr oft entweder nach oder zusammen mit der Neurodermitis auftreten. Bei unseren ersten



Analysen zeigte sich, dass männliche Patienten signifikant schwere Formen der Neurodermitis aufweisen, mehr unter Asthma leiden und höhere Gesamt-IgE-Werte aufweisen. Bei der Häufigkeit von Heuschnupfen konnten wir keinen Unterschied zeigen.

- c) Der Schweregrad der Neurodermitis ist geringer bei Patienten, die nur eine Neurodermitis aufweisen und daneben keinen Heuschnupfen bzw. Asthma. Diese haben auch einen eher späteren Krankheitsbeginn (Kindheit: 3 Jahre) im Vergleich zu Patienten, die Nahrungsmittelallergien und/oder ein Asthma als Komorbidität aufweisen (als Säugling: 6 Monate).
- d) Kinder, die über Kaiserschnitt auf die Welt kommen, haben einen deutlich früheren Beginn der Neurodermitis (6 Monate) als diejenigen, die über den normalen Weg geboren sind (2 Jahre). Die möglichen Konsequenzen in Bezug auf die atopischen Begleiterkrankungen sind noch nicht geklärt.
- e) Bei Erwachsenen mit Neurodermitis konnten wir anhand der vorliegenden Daten eine besondere Untergruppe definieren, die vermehrt an Herz- und Kreislauf-Erkrankungen leidet (sog. kardiovaskuläre Komorbiditäten). Diese Gruppe lässt sich durch folgende Aspekte beschreiben: 1. Es sind typischerweise männliche Patienten (Ratio M/F > 2), 2. mit wesentlich späterem Beginn der Neurodermitis (10 Jahre vs. 3 Jahre), 3. einem größeren Befall der Körperoberfläche und somit einem höheren Schweregrad der Neurodermitis sowie 4. weniger Heuschnupfen. Die mögliche Kausalität zwischen Neurodermitis und kardiovaskulären Erkrankungen bedarf noch weiterer Erforschungen.

Dies sind nur einige der zahlreichen Aspekte, die aus den ersten Analysen definiert werden konnten.

Wie können wir Kinder vor Allergien schützen?

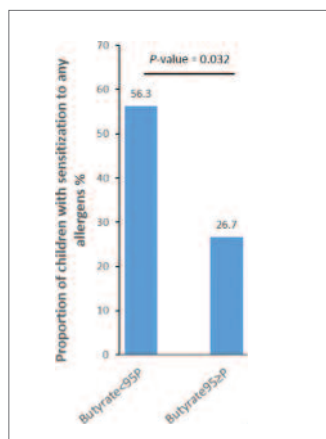
Koordination: Prof. Dr. med. Roger Lauener, St. Gallen

Ob ein Kind eine Allergie entwickelt, ist nicht nur durch die Vererbung bestimmt. Andere Einflüsse, vor allem im frühkindlichen Alter, haben einen Einfluss darauf, ob sich eine Allergie entwickelt oder nicht. An den Genen oder den meisten Umweltfaktoren lässt sich nichts bis kaum etwas ändern. Aber auf Faktoren wie die Ernährung haben wir einen grossen Einfluss. Da vor allem im ersten Lebensjahr die Ernährung einen grossen Einfluss auf die Allergieentstehung zu haben scheint, werden im Rahmen der CARE-Studie (Childhood Allergy, Nutrition and Environment) «Geburtskohorte» Neugeborene am Kantonsspital in St. Gallen rekrutiert. Die Kinder werden bei der Geburt, mit vier Monaten und mit ein, zwei und drei Jahren untersucht. Dabei wird bei den Kindern die Haut untersucht, bei einer Neurodermitis der SCORAD bestimmt, ein Pricktest durchgeführt, Blut abgenommen, und es werden Haut- und Rachenabstriche gemacht. Auch werden im ersten Lebensjahr zusätzlich monatliche Stuhlproben und wöchentliche Ernährungstagebücher gesammelt. Zusammen mit den Proben aus den Untersuchungen (Abstriche, Blut) werden alle Proben in die CK-CARE Biobank aufgenommen. Alle dazugehörigen Fragebögen werden in einer Datenbank gespeichert.

Bis Ende des Berichtsjahrs konnten so über 6000 Proben, die von knapp 150 teilnehmenden Kindern und deren Müttern stammen, in der Biobank in Davos gelagert werden.

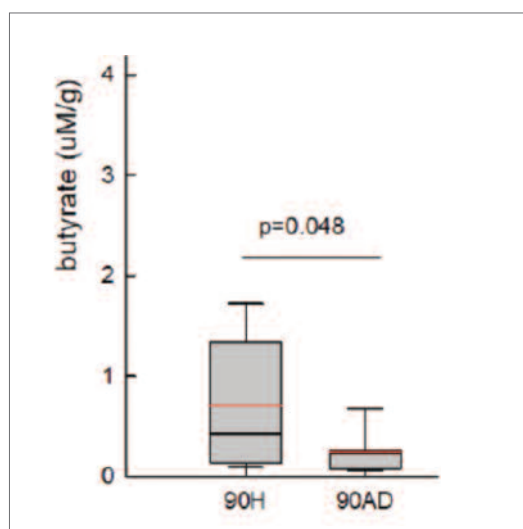
In den über 300 klinischen Visiten haben wir festgestellt, dass im Alter von vier Monaten bereits 14% der teilnehmenden Kinder eine Neurodermitis bei den Untersuchungen zeigten, im Alter von zwölf Monaten 19%, und mit einem Jahr liegt die Quote der allergischen Kinder bei 22%. Bis Ende 2018 konnten wir bereits 51 Kinder im Alter von einem Jahr zur Visite einladen und untersuchen. Dabei zeigten zehn dieser Kinder, also 19,6%, eine positive Reaktion auf eines der ausgewählten Allergene im Haut-Pricktest, vor allem gegenüber Ei und Erdnuss.

In vorangegangenen Untersuchungen über die Ernährung mit Proben von einer europäischen Geburts-Kohorten-Studie mit Bauernhofkindern konnten wir zeigen, dass Kinder, die im ersten Lebensjahr viel Butyrat im Stuhl hatten, später deutlich seltener Allergien entwickelt haben.



Butyrat, eine kurzkettige Fettsäure, wird vor allem bei der Verdauung von Gemüse, Früchten und Ballaststoffen im Darm freigesetzt und ist in hohen Konzentrationen in Milchprodukten wie Joghurt und Butter enthalten. Mäuse, die wir mit Butyrat fütterten, hatten signifikant weniger Asthmasymptome als die Kontrollgruppe, die kein Butyrat erhielt.

Eine erste Untersuchung im Rahmen der CARE-Studie mit 20 Proben von gesunden Kindern und 20 Kindern mit frühkindlicher Neurodermitis zeigte, dass bereits im Alter von drei Monaten der Butyrat-Gehalt im Stuhl der gesunden Kinder deutlich höher ist als jener der allergischen Kinder.



Der Butyrat-Gehalt der Stuhlproben könnte also als möglicher Biomarker für Neurodermitis genutzt werden.

Als direkte Anwendung der Ergebnisse für den Patienten bzw. für Kinder zur Allergie-Prävention wurde z.B. die Ernährungsempfehlung der Eidgenössischen Ernährungskommission (EEK) angepasst. Diese besagt, dass Beikost so früh als möglich mit grösstmöglicher Diversität eingeführt werden sollte. Des Weiteren ist eine Pilotstudie geplant, die das therapeutische Potenzial einer Ernährung, die besonders reich an Butyrat ist, auf die Symptome einer Nahrungsmittelallergie untersuchen soll. Da Kinder im Alter von 4 bis 14 Jahren in diese Studie eingeschlossen werden sollen, ist eine multizentrische Studie geplant. Die Kinder sollen dafür über vier bis sechs Wochen täglich einen Milchshake trinken, der besonders reich an Butyrat ist. Die Proben dieser Studie sollen ebenfalls in der CK-CARE Biobank in Davos gelagert werden.

Forschung für eine optimale Aus- und Weiterbildung

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

Das Entwickeln, Durchführen und Evaluieren von massgeschneiderten, zielorientierten und auf Outcomes ausgerichteten Lehr- und Lernangeboten ist eine unserer Kernkompetenzen im Bereich der Allergologie. Effizienz, Nachhaltigkeit und stete Optimierung von Aus-, Weiter- und Fortbildung sind uns sehr wichtig. Wissenschaftliche Erkenntnisse aus anderen Arbeitsgruppen und Bereichen fliessen deshalb regelmässig in die einzelnen Curricula/Lehrpläne ein, die wir kontinuierlich den Bedürfnissen der Zielgruppen anpassen. Mit dem schrittweisen Aufbau von allergologischen Lehr- und Lerninhalten im Medizinstudium soll schon früh das Interesse für diese chronischen Erkrankungen geweckt und sollen junge Medizinerinnen und Mediziner für den spannenden und vielseitigen Bereich der Allergologie motiviert werden. Das Kontinuum der Aus-, Weiter- und Fortbildung in der allergologischen Edukation wird von uns konsequent gefördert.

Verbesserung der studentischen Ausbildung im Allergiebereich

Eines der Ziele im Berichtsjahr war, die studentische Ausbildung im Allergiebereich noch weiter zu verstärken. Durch den intensiven Kontakt mit allergologischen Lerninhalten im kleinen Rahmen und in einem guten Lernklima kann das frühe Interesse für allergische Erkrankungen bereits im Medizinstudium geweckt werden. So wurden das sogenannte Mantelstudium «Allergologie translational» an der Hochgebirgsklinik (HGK) und am Schweizerischen Institut für Allergie- und Asthmaforschung (SIAF) für Zürcher Medizinstudierende sowie die Blockpraktika bzw. das sogenannte Wahlstudienfach «Allergologie und Asthma» für Medizinstudierende aus Deutschland erneut angeboten und durchgeführt. Auch die Masterarbeiten im Bereich Allergologie wurden weiterhin vom gemeinsamen Edukationsexpertennetzwerk betreut und begleitet.

Allergologische Weiterbildungseinheiten für angehende Fachärztinnen und Fachärzte

Ein weiteres Ziel im Berichtsjahr war, angehende Fachärztinnen und Fachärzte der Pädiatrie, Dermatologie und Pneumologie für die allergologischen Belange im Klinik- und Praxisalltag mit zielgerichteten Weiterbildungsaktivitäten besser zu rüsten. Oft werden vor allem Pädiaterinnen und Pädiater in der Grundversorgerpraxis mit Patienten, die an unterschiedlichsten Erkrankungen des allergischen Formenkreises leiden, konfrontiert. Die notwendigen Kompetenzen, diese Patientinnen und Patienten effektiv und sicher zu versorgen, konnten sie in ihrer Weiterbildung jedoch viel zu wenig erwerben. Diese Lücke schliessen wir mit den sogenannten Allergo-Weiterbildungs-Weekends, wo fallbasiertes und problembasiertes Lernen im Vordergrund steht, nachdem die Teilnehmenden mittels web-basierter Lerneinheiten die Grundlagen bereits vorab erlernt haben.

Medizinisches Expertennetzwerk Medizin-Campus Davos

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 Medizin-Campus eingebundenen Spezialisten. Dieser Austausch wurde auch 2018 wiederum aktiv gepflegt. 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.

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

Ein sinnvolles und gezieltes Vereinen von unterschiedlichen Edukationsmethoden trägt zu soliderem Wissen, profunderen Fähigkeiten und Fertigkeiten bei Medizinstudierenden, Fachärztinnen und Fachärzten in der Weiterbildung sowie auch in der kontinuierlichen ärztlichen Fortbildung (Continuing Professional Development) bei. Man spricht hier von sogenanntem Blended Learning – hierunter versteht man eine Kombination von Präsenzunterricht und E-Learning. Bei CK-CARE lernen Teilnehmende grundlegendes Wissen vorab über den «Allergie Online Campus» (AOC) und bestimmen so auch ihr eigenes Lerntempo. Während des Kurses wird das Wissen in der Diskussion von Fallvignetten vertieft – diese Umkehrung des klassischen Frontalunterrichts entspricht dem Flipped-Classroom-Modell. 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. Zwei Masterarbeiten im Zusammenhang mit der Erstellung neuer Lerneinheiten für den «Allergy Online Campus» sind vielversprechend fortgeschritten und kommen nun im Jahr 2019 zum Abschluss. Weiterhin werden Evaluationsdaten von Gap-Analysen, «Commitment-to-Change»-Aussagen usw. erfasst und ausgewertet mit dem Ziel, diese künftig gesamthaft zu evaluieren und in einer Studie zusammenzuführen.

Medizin-Campus Davos

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

Die Ansiedlung von CK-CARE in Davos hat Klaus-Michael Kühne über die Jahre dazu veranlasst, sich sukzessive stärker in Davos zu engagieren. Nach dem Erwerb der Liegenschaften über die Kühne Real Estate AG wurde im Herbst 2018 die Hochgebirgsklinik (HGK) in Davos Wolfgang nach einem intensiven Sanierungsprozess von der Kühne-Stiftung übernommen. Basis dafür ist der lang gehegte Plan zur Entwicklung des gesamten Geländes zu einem Medizin-Campus.

So wurde zum einen im vergangenen Jahr eine Stiftungsprofessur im Themenfeld Allergie geschaffen, die gemeinsam mit der Universität Zürich berufen wird und die CK-CARE am Standort Davos wissenschaftlich profilieren soll. Im Frühjahr 2018 ist zudem der Grundstein für ein Campusgebäude gelegt worden, in dem die Kooperation zwischen dieser Stiftungsprofessur, CK-CARE und dem SIAF auch räumlich umgesetzt werden kann – die Einweihung ist für den Herbst 2019 geplant.



Grundsteinlegung am 5. Mai 2018, vlnr.: Regierungsrat Dr. Jon Domenic Parolini, Stifterpaar Klaus-Michael und Christine Kühne, Landammann Tarzisius Caviezel



Grundsteinlegung am 5. Mai 2018 – Stifterpaar Klaus-Michael und Christine Kühne mit dem CK-CARE-Direktorium

Darüber hinaus soll die HGK weiter renoviert und ausgebaut werden. Gegenwärtig wird geprüft, in welchen fachlichen Gebieten der HGK, die neben der Behandlung von Allergiepazienten auch über ein Rehabilitationszentrum für Herzkrankheiten verfügt, weitere wissenschaftliche Programme durch die Kühne-Stiftung in Davos aufgelegt werden könnten. Dies alles ist eingebunden in die Vision des Aufbaus eines «Medizin-Campus Davos», in dem Klinikbetrieb, angewandte medizinische Forschung sowie Aus-, Weiter- und Fortbildung parallel entwickelt und aufeinander bezogen werden.

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. So sollen auch langfristig zukünftige klinische und wissenschaftliche Kooperationen gefördert werden. Seit Beginn konnten bereits 90 Personen aus 19 Ländern von dieser gezielten Fortbildung profitieren. Im Jahr 2018 haben folgende neun Gastwissenschaftler und -ärzte am Austauschprogramm teilgenommen:

Afghani Jamie, Boston University, USA

Bhattacharyya Madhumita, University of Calcutta, Indien

Eljaszewicz Andrzej, Medical University of Bialystok, Polen, PhD

Martin-Fontecha Mar, Complutense Universität Madrid, Spanien, PhD

Palomares Oscar, Complutense Universität Madrid, Spanien, PhD

Kleuskens Mirelle, Wageningen University & Research, Holland, BSc

Satitsuksanoa Pattraporn, Chulalongkorn University Bangkok, Thailand, PhD

van Elst Dries, Wroclaw Medical University, Polen, MSc

Wu Sije, CAS-MPG Partner Institute for Computational Biology,

Schanghai, China

Die allergologische Bildung von CK-CARE wird auf allen Ebenen fachlich und methodisch-didaktisch durch das Edukationskomitee – Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier, Prof. Dr. Roger Lauener, Dr. Georg Schächli sowie die beiden Educationalists Doris Straub Piccirillo (MME Unibe) und Dr. Daniela Münch – eruiert, geplant, durchgeführt und evaluiert.

Medizinstudium – ärztliche Weiterbildung – kontinuierliche ärztliche Fortbildung

Ausbildungsaktivitäten für Medizinstudierende

Durch die Fokussierung auf Allergologie-Blockpraktika an der Hochgebirgsklinik Davos Wolfgang profitierten angehende Medizinerinnen und Mediziner in unterschiedlichen Studienjahren enorm von der Kompetenz und Professionalität unserer Expertenteams. Das sogenannte Wahlstudienfach «Allergologie und Asthma» wurde erneut mit Studierenden der Fakultäten München, Bochum und Marburg durchgeführt. Das Curriculum wurde etwas modifiziert, wobei auch der direkte Kontakt zu den Patienten nicht zu kurz kam. 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. Die praktischen Anwendungen z.B. im Lungenfunktionslabor sind sehr wichtig, um angehenden Ärztinnen und Ärzten auch die Sicht der Betroffenen verständlich zu machen. Das Mantelstudium «Allergologie translational» wurde bereits zum zweiten Mal mit der Universität Zürich und dem Ostschweizer Kinderspital St. Gallen durchgeführt. Bereits bei der Ausschreibung erfreute sich dieses Praktikum grosser Beliebtheit. Die schliesslich zehn Teilnehmenden erwarben vorab Grundlagenwissen und Basiskenntnisse über bestimmte webbasierte Lerneinheiten 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 sowohl in der Abklärung wie auch in der Behandlung von Patienten mit allergischen Erkrankungen. Zudem erhielten sie einen Einblick in einfache experimentelle Methoden im Bereich der Allergieforschung. Vor allem die praxisbezogenen Lerneinheiten und das Vorbereiten im eigenen Tempo wurden mit äusserst positiven Rückmeldungen bewertet. Dieses Mantelstudium hat somit innert kürzester Zeit einen ausgezeichneten Ruf erworben und ist bei den Studierenden bereits sehr beliebt.

Weiterbildungsaktivitäten für angehende Fachärztinnen und Fachärzte

Angehende Schweizer Dermatolog/innen, Pneumolog/innen und Pädiater/innen konnten sich in den Allergo-Weiterbildungs-Weekends auch im Berichtsjahr gezielt und kompakt auf künftige Herausforderungen im Bereich Allergien vorbereiten. Die 2017 erstmals auf Dermatologinnen und Dermatologen ausgerichtete Weiterbildung wurde durch das Zielpublikum Pneumologinnen und Pneumologen erweitert und interdisziplinär in Davos durchgeführt.

Unter der Leitung von Prof. Peter Schmid-Grendelmeier, PD Dr. Martin Glatz und PD Dr. med. Christian Clarenbach letzterer von der Klinik für Pneumologie USZ, vertieften die Teilnehmenden das vorab online erworbene Basiswissen interaktiv und fallbasiert. Das bereits 2016 angebotene und durchgeführte Allergo-Weiterbildungs-Weekend unter der Leitung von Prof. Roger Lauener und Dr. Caroline Roduit wurde weiterentwickelt und im Berichtsjahr erneut sehr erfolgreich 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 Vorkursinhalte in Falldiskussionen vertieft und es war somit mehr Zeit für regen Austausch. Da die Anmeldeliste weit grösser war als die mögliche Anzahl Teilnehmende werden wir versuchen, diese Weiterbildung vorübergehend im Jahresrhythmus anzubieten. Bei beiden Kursen wurden mit einem gezielten Fragebogen Feedback zu den eingesetzten Online-Lerneinheiten sowie der Methodik eingeholt und ausgewertet.



Fortbildungsaktivitäten für Pädiaterinnen und Pädiater in der Grundversorgung

Der sechste Blockkurs «Allergie im pädiatrischen Alltag» unter der Leitung von Prof. Lauener, Dr. Claudia Müller-Wiederkehr und Dr. Michael Hitzler in Kooperation mit dem Verband «Kinderärzte Schweiz» schloss mit dem dritten Modul und einem Webinar im Berichtsjahr erfolgreich ab. Somit konnte die siebte weiterhin sehr begehrte Fortbildung – für in der Schweiz niedergelassene Kinderärztinnen und Kinderärzte – mit den Blöcken eins und zwei sowie dem auf Block zwei vorbereitenden Webinar beginnen. Während der jeweils zwei Präsenztage lernen die Teilnehmenden in kurzen Inputreferaten grundlegendes Wissen, das daraufhin in der Diskussion und in Gruppenarbeiten vertieft wird. Der Erfolg wird jeweils quantitativ und qualitativ evaluiert. Unter anderem auch zur Motivation wird jeweils zu Beginn jedes Blocks eine Gap-Analyse durchgeführt: Alle Teilnehmenden füllen zur Selbsteinschätzung einen Fragebogen zum «Soll- und Ist-Zustand» bezüglich der zehn Fortbildungs-Lernziele aus. Auch die «Commitment-to-Change»-Methode wird als Evaluationstool weiterhin bei jedem Block eingesetzt – vor allem aber auch deshalb, weil diese Methode den Teilnehmenden bei der Umsetzung des Gelernten in den praktischen Alltag hilft.

Train-the-Trainer, Fachschulungen, Weiterentwicklung Patientenedukation

Interprofessionelle Trainerschulungen von CK-CARE

Um den wachsenden und komplexen Herausforderungen im Gesundheitswesen Rechnung zu tragen, gewinnt die interprofessionelle Zusammenarbeit an Bedeutung. Interprofessionelle Bildungsarrangements bereiten auf diese komplexen Aufgaben vor. In den interprofessionellen Trainerschulungen werden Fachpersonen aus den Bereichen Medizin, Pflege, Psychologie, Ernährung und Pädagogik für die Durchführung von Patientenschulungen ausgebildet. Mit insgesamt acht zweitägigen und zwei eintägigen Trainerschulungsmodulen konnte CK-CARE Fachpersonen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz erreichen. Die Trainerschulungsmodulare sind methodisch so aufgebaut, dass sie theoriebasiertes bis handlungsbasiertes Lernen ermöglichen. In einem weiteren Ausbildungsschritt besuchen die Fachpersonen Schulungen, die von erfahrenen Trainern durchgeführt werden. Diese Hospitationen werden mit den Hospitanten vorbereitet und im Anschluss reflektiert. Insgesamt 55 Teilnehmende konnten in vier Modulen je einen Teil der Ausbildungen zum Asthma-, Neurodermitis-, Patienten- und Anaphylaxietrainer absolvieren.

Hospitation und Supervision

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

Weiterentwicklung Feriencamps für Kinder und Jugendliche

Die Feriencamps 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 realisiert CK-CARE in Zusammenarbeit mit aha! Allergiezentrum Schweiz und der Hochgebirgsklinik. Mit Feriencamps in der Deutsch- und der Westschweiz konnte auch dieses Angebot ausgebaut werden. Es kamen ausgebildete Leitungspersonen aus den Trainerschulungen zum Einsatz. Zudem konnten Fachpersonen in Ausbildung hospitieren.

Fachschulungen und Kongresse

Auch in diesem Berichtsjahr war CK-CARE wieder an Davoser Kongressen eingeladen, Beiträge in Form von Workshops anzubieten. Prof. Schmid-Grendelmeier gab am pharmaDavos-Kongress in einem Hauptvortrag den ca. 600 Apothekerinnen und Apothekern Einblick zum Thema «Kinderhaut in allen Farben». In den anschliessenden Workshops konnten insgesamt 90 Apothekerinnen und Apotheker erreicht werden.

Übergreifende Edukation, Teamtreffen

Allergy Education Week

Die Allergy Education Week nutzten Ärzte, Pflegefachpersonen, Psychologen, Ernährungsfachkräfte und andere Berufsgruppen, um sich im Bereich Patientenedukation und in pädiatrischer Allergologie weiterzubilden. Vom 15. bis 23. September haben wir mit grossem Erfolg interprofessionelle und monoprofessionelle Lernaktivitäten wie Train-the-Trainer-Schulungen, Master Classes und eine Schulung für Pflegefachpersonen durchgeführt. Die insgesamt 101 Teilnehmenden konnten in fünf Trainerschulungsmodulen je einen Teil der Ausbildungen zum Neurodermitis-Erwachsenentrainer, Asthma-, Neurodermitis- und Patiententrainer für das Kindes- und Jugendalter und zum Anaphylaxietrainer absolvieren. An der Alumni-Netzwerktagung, die wir zum ersten Mal angeboten haben, konnten Workshops zu den Themen Inhalation und schwierige Schulungssituationen besucht werden.

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 Raum für die Diskussion von Fallvignetten und den Austausch beim Onsite-Lernen und macht auch viel mehr Freude. Seit 2016 haben sich vor allem Studierende, aber auch Teilnehmende an den Allergo-WB-Weekends auf die Kurse vorbereitet, indem sie bestimmte Lerneinheiten online über den AOC absolviert haben. Qualitative Rückmeldungen zeigen, dass Lernen so geschätzt wird, dass die Lerneinheiten beliebt und informativ sind, und wir erhalten gute Inputs für Verbesserungen. Weitere Tutorien und Erklärvideos entstehen laufend mithilfe von externen «Autoren» – das AOC Editorial Board prüft und redigiert diese regelmässig und gibt das «Gut zum Einsatz». Im Jahr 2018 fand wiederum ein Treffen des Expertenboards statt, bei dem mehrere Lerneinheiten geprüft und abgeschlossen und neue Module geplant werden konnten.

9. CK-CARE Teamtreffen

Auch im Berichtsjahr trafen sich erneut knapp 50 Mitarbeitende der verschiedenen CK-CARE Forschungsbereiche in Davos. Schwerpunktthema waren die Studienzentren an den einzelnen Standorten und die Daten- und Biobank mit anschliessender Diskussions- und Fragerunde. Darauf folgten die Berichte über die Fortschritte an den einzelnen Forschungsstandorten. Es war höchst eindrücklich, spannend und motivierend, von all den Aktivitäten an den verschiedenen Zentren derart konzentriert zu erfahren, und auch sehr positiv zu sehen, wie diese immer enger zusammenarbeiten und die jeweilige Expertise vor Ort zunehmend dem gesamten Kollektiv zugutekommt. Ganz wesentlich ist hier natürlich auch die gemeinsam aufgebaute Daten- und Biobank, die nun zunehmend zum zentralen Angelpunkt der gesamten Forschung wird. Das jährliche Teamtreffen ist nicht mehr wegzudenken und überaus wichtig für den wissenschaftlichen Austausch und den Know-how-Transfer innerhalb des Forschungskonsortiums wie auch das Knüpfen von Kontakten zwischen den verschiedenen Gruppen.

CK-CARE verfügt seit Bestehen neben den fünf Forschungsbereichen über eine Plattform, die eine Vernetzung mit anderen nationalen und internationalen Forschergruppen zum Ziel hat. In den letzten Jahren sind durch Kooperationsprojekte unsere Anstrengungen, den natürlichen Verlauf von Allergien zu verstehen, in mehreren Projekten unterstützt worden. Hier möchten wir auf zwei zentrale Projekte des letzten Jahres zurückblicken.

Im Jahr 2018 konnte das Kooperationsprojekt mit Professor Dr. med. Tilo Biedermann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, zum Abschluss gebracht werden. Dieses Forschungsvorhaben ergänzte das Gesamtprojekt von CK-CARE, nämlich das vielgestaltige Krankheitsbild der Neurodermitis besser verstehen zu können.

Die Neurodermitis kann unterschiedliche Verläufe zeigen. Bislang wissen wir allerdings nicht, welche Patienten schwere und welche milde Erscheinungsbilder aufweisen werden. Die hierfür relevanten Biomarker und Parameter untersucht CK-CARE in der ProRaD-Studie. Ziel des Kooperations-Projekts von Professor Biedermann war es, durch diagnostische Untersuchungen einzelner Patienten zusätzliche Parameter zu eruieren, die eine Vorhersage ermöglichen, welche Symptomausprägung der Neurodermitis zu erwarten ist. Sein Projekt richtete den Fokus auf die Vorhersage für generalisierte virale Infektionen der Haut, die bei der Neurodermitis häufig auftreten. Prof. Biedermann konnte mit seinen Kollegen eine eigene Zellart in der Haut beschreiben, die eine hemmende Wirkung auf die Aktivierung des Immunsystems der Haut hat (Myeloid derived suppressor cells, MDSC). Ob und auf welche Weise diese Zellart an der Interaktion der bei für Neurodermitiker typischen Virusinfektionen der Haut beteiligt ist, konnte in diesem Projekt gezielt untersucht werden.

Hochalpiner Raum – pollenarm und gut für Allergiker

In einem zweiten Projekt richteten wir den Fokus auf die Umwelt und «sichere» Orte für Allergiker. Forschungsarbeiten konnten aufzeigen, dass der alpine Raum, insbesondere ab 1500 m ü. M., ein solcher «sicherer» Ort ist, weil hier weniger Pollen und auch weniger Schimmelpilze vorhanden sind als in urbanen, flachen Regionen.

Durch die langjährige Erfahrung der medizinischen Rehabilitation an der Hochgebirgsklinik Davos (HGK) wissen wir um die Bedeutung des sogenannten Davos-Effektes. Ob dieser sich positiv auf die Genesung von Allergien auswirkende Effekt auch die Davoser Bevölkerung positiv hinsichtlich weniger Allergieentstehung beeinflusst, wurde in einem Projekt untersucht. Ziel der «Davos Kids»-Studie ist es, in einer explorativen Untersuchung mögliche regionale Effekte zu bestimmen, die eine Allergie auslösen oder ihre Symptome und ihren Verlauf verschlimmern.

Hierfür werden die Zusammenhänge zwischen lokaler Pollenbelastung und weiteren Umweltfaktoren mit der allergischen Sensibilisierung bei Einschülern untersucht. Die Untersuchungen finden an mehreren Standorten in Bayern (Günzburg) und der Schweiz (Davos) statt, um Vergleichswerte entsprechend verschiedener Urbanisierungssituationen und der Populationsentwicklung zu erhalten.

Eine objektive Erfassung der Prävalenz von Sensibilisierungen wird mittels Testung der Einschüler auf Sensibilisierungen gegenüber Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen erfolgen. In enger Zusammenarbeit mit der Pädiatrie und dem Studienzentrum der HGK konnten bereits mehr als 100 Davoser Kinder in die Studie aufgenommen werden.

Derzeit werden die Daten aus Davos mit denen der Kinder aus Günzburg verglichen.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Allam Jean-Pierre, Prof. Dr.
Altunbulakli Can, MSc, Doktorand
Bauer Tristan, MD
Bergougnan Caroline, PhD
Bersuch Eugen, MD
Bezold Sebastian
Böglmüller Barbara
Boonpiyathad Tadech, MD
Bühler Jutta
Bühler Neeta
Damialis Athanasios, Dr.
De Donato, Daniele, PhD
De Tomassi Amedeo
Dreher Anita, Technikerin
Eisenbart Selina
Ferstl Ruth, PhD
Fischer Bigna
Frei Remo, PhD
Frosch Annika, MD
Geisdorf Linda
Gilles Stefanie, Dr.
Globinska Anna, MSc, Doktorandin
Gökkaya Mehmet, PhD
Grando Karin
Häring Franziska, PhD
Harter Katharina, PhD
Hammel Gertrud
Herrmann Nadine, PhD
Heuer Kathrin, MD
Hülpüsch Claudia, PhD
Jansen Kirstin, MSc, Doktorandin
Knoch Stephan, Dr.

Krawczyk Krzysztof, MSc, Student
Leib Nicole, dipl. Biol.
Leier Vivien
Loeliger Susanne
Lukasik Zuzanna, MSc, Studentin
Lunjani Nonhlanhla, MD
Maintz Laura, MD
Metzler Stefanie, MD
Neumann Avidan, Prof. PhD
Nussbaumer Thomas, Dr.
Novak Natalija, Prof. Dr.
Pan Y.
Plaza Garcia María
Rauer Denise, PhD
Radzikowska Urszula, MSc, Doktorandin
Reiger Matthias, Dr.
Renner Ellen, Prof. Dr.
Roduit Caroline, MD, PhD
Rusiti-Kazimi Resmije
Schnell Lisa, MD
Schwierzeck Vera
Sokolowska Milena, MD
Stampfli Martha
Stroisch Tim, dipl. Biol.
Thölken Karisa
Tremmel Karolina, MD
van de Veen Willem, PhD
Verschoor Daniëlle, MSc, Studentin
Wagner Elisabeth
Wawrzyniak Paulina, MSc, Doktorandin
Weichel Barbara, MD



CK-CARE Teamtreffen 2018

Awards, Degrees

Akdis M.

International Distinguished Fellow, ACAAI Annual Scientific Meeting, Seattle, USA, 18 November 2018.

Altunbulakli C.

Doctoral Degree (PhD): *Microbiome and Transcriptome Interactions in Epithelial Tissues in the Context of Allergic Diseases*. University of Zurich, 09 March 2018.

Baerenfaller K.

Umhabilitation (Venia Legendi, PD): *Correlation of Transcript and Protein Level Changes: A Special Case in Gene Expression Regulation*, Universität Zürich, 31 October 2018.

Bieber T.

Ernennung zum International Honorary Member der Japanese Dermatological Association.

Damialis A.

Top 1 % of reviewers in Environment/Ecology on Publons' global reviewer database Publons Peer Review Awards 2018.

Frei R.

Allergy Price of the «Allergie-Stiftung Ulrich Müller-Gierok» 2018.

Globinska A.

Doctoral degree (PhD): *The immune response to viral infection in nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis*. Medical University of Lodz, 21 March 2018, Poland.

Häring F.

Dr. Wolfbauer-Stiftungspreis, Dr. Wolfbauer-Stiftung Donauwörth
Poster title: «*Exposure to airborne pollen and fungal spores in alpine versus urban environments: indoors vs. outdoors, circadian patterns and relationships with symptoms in asthma*» University of Bialystok, Poland.

Hülpüsch C.

Abstract Prize, Inflammatory Skin Disease Summit, Abstract Title: «*Experimental and computational analysis of contaminants in skin microbiome research*».

Hülpüsch C.

Poster Prize, Dr. Wolfbauer-Stiftung Donauwörth, Poster title: «*Impact of emollient application on microbiome stability and skin homeostasis in atopic eczema patients and healthy controls*».

Jansen K.

Poster prize winner. EAACI Winter School 2018, Saas Fee, Switzerland, 25-28 January 2018.

Best presentation Award. WIRM 2018, Davos, Switzerland, 14 March 2018.

Best presentation. Graubünden forscht, Davos, Switzerland, 19-20 September 2018.

Radzikowska U.

Oral Session Prize. World Immune Regulation Meeting 2018, Davos, Switzerland, 14-17 March 2018.

Travel Grant. EAACI Annual Congress 2018, Munich, Germany, 26-30 May 2018.

Travel Grant. International Severe Asthma Forum (ISAF), Madrid, Spain, 8-10 November 2018.

Reiger M.

Nachwuchswissenschaftler DGAKI, Publication.

Satitsuksanoa P.

1st place at SIAF Science Day 2018, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos, Switzerland, 14 Dec 2018.

Traidl-Hoffmann C.

GA2LEN Atopic Dermatitis Center of Reference and Excellence
GA2LEN, ADCARE, Certificate.

Ausgewählte Publikationen

Aglas L, Gilles S, Bauer R, Huber S, Araujo GR, Mueller G, Scheiblhofer S, Amisi M, Dang HH, Briza P, Bohle B, Horejs-Hoeck J, Traidl-Hoffmann C, Ferreira F. Context matters: Th2 polarization resulting from pollen composition and not from protein-intrinsic allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep;142(3):984-987.e6.

Altunbulakli C, Reiger M, Neumann AU, Garzorz-Stark N, Fleming M, Huelpuesch C, Castro-Giner F, Eyerich K, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C. Relations between epidermal barrier dysregulation and Staphylococcus species-dominated microbiome dysbiosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov;142(5):1643-1647.

Bachert C, Akdis CA. Specific allergy and asthma prevention coming to an age: A milestone in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):527-528.

Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, Rückert B, Kast JI, Wawrzyniak M, Sangasapaviliya A, Pradubongsa P, Fuengthong R, Thantiworasit P, Sirivichayakul S, Kwok WW, Ruxrungtham K, Akdis M, Akdis CA. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018 Nov 28. doi: 10.1111/all.13684.

Bousquet J, Agache I, Aliberti MR, et al. Transfer of innovation on allergic rhinitis and asthma multimorbidity in the elderly (MACVIA-ARIA) - EIP on AHA Twinning Reference Site (GARD research demonstration project). *Allergy*. 2018;73:77-92.

Bousquet J, Devillier P, Anto JM, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy*. 2018;73:1622-31.

Braegelmann J, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Candida induces the expression of IL-36 γ in human keratinocytes: implications for a pathogen-driven exacerbation of psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32:e403-e406.

Cabanillas B, Cuadrado C, Rodriguez J, Dieguez MC, Crespo JF, Novak N. Boiling and Pressure Cooking Impact on IgE Reactivity of Soybean Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):36-43.

Cabanillas B, Maleki S, Cheng H, Novak N. Differences in the uptake of Ara h 3 from raw and roasted peanut by monocyte-derived dendritic cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 177; 35-39.

Carreras-Badosa G, Runnel T, Plaas M, Käerner J, Rückert B, Lättekivi F, Köks S, Akdis CA, Kingo K, Rebane A. microRNA-146a is linked to the production of IgE in mice but not in atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2018 Dec; 73(12):2400-2403.

Delgado-Eckert E, Fuchs O, Kumar N, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Lauener R, Kabesch M, Kupczyk M, Dahlen SE, Mutius EV, Frey U; PASTURE and BIOAIR Study groups. Functional phenotypes determined by fluctuation-based clustering of lung function measurements in healthy and asthmatic cohort participants. *Thorax*. 2018 Feb;73(2):107-115.

Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T. Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol*. 2018 Apr;39(4):315-327. (Review)

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, Doekes G, Akdis M, Braun-Falrländer C, Akdis CA, von Mutius E, O'Mahony L, Lauener RP; Prevention of Allergy Risk factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle

- (PARSIFAL) study group; Protection Against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE)/Mechanisms of Early Protective Exposures on Allergy Development (EFRAIM) study group. Exposure to nonmicrobial N-glycolylneuraminic acid protects farmers' children against airway inflammation and colitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):382-390.
- Frei R, Roduit C, Ferstl R et al Cezmi Akdis, Roger Lauener, Liam O'Mahony; on behalf of the PASTURE/EFRAIM study group. Butyrate and Propionate protect against the development of atopy and asthma. *Allergy*. 2018 Nov 3.
- Gilles S, Akdis C, Lauener R, Schmid-Grendelmeier P, Bieber T, Schäppi G, Traidl-Hoffmann C. The role of environmental factors in allergy: A critical reappraisal. *Exp Dermatol*. 2018 Nov;27(11):1193-1200.
- Gorlanova O, Illi S, Toncheva AA, Usemann J, Latzin P, Kabesch M, Dalphin JC, Lauener R, Pekkanen JR, Von Mutius E, Riedler J, Kuehni CE, Rööslä U, Frey U; BILD and PASTURE study groups. Protective effects of breastfeeding on respiratory symptoms in infants with 17q21 asthma risk variants. *Allergy*. 2018 Dec;73(12):2388-2392.
- Heuson C, Traidl-Hoffmann C. [The significance of climate and environment protection for health under special consideration of skin barrier damages and allergic sequelae [Article in German]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018 Jun;61(6):684-696.
- Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, Bewick M, Botjes E, Constantinidis J, Fokkens W, Haahtela 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). *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan;141(1):442-445.
- Iwamoto K, Numm TJ, Koch S, Herrmann N, Leib N, Bieber T. Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation. *Allergy* 2018;73:2205-2213.
- 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*. 2018 Jul;142(1):178-194.
- Kucuksezzer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Precision/Personalized Medicine in Allergic Diseases and Asthma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018 Dec;66(6):431-442.
- Lund RJ, Osmala M, Malonzo M, Lukkarinen M, Leino A, Salmi J, Vuorikoski S, Turunen R, Vuorinen T, Akdis C, Lähdesmäki H, Lahesmaa R, Jartti T. Atopic asthma after rhinovirus-induced wheezing is associated with DNA methylation change in the SMAD3 gene promoter. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1735-1740.
- Michaudel C, Mackowiak C, Maillet I, Fauconnier L, Akdis CA, Sokolowska M, Dreher A, Tan HT, Quesniaux VF, Ryffel B, Togbe D. Ozone exposure induces respiratory barrier biphasic injury and inflammation controlled by IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep;142(3):942-958.
- Potaczek DP, Unger SD, Zhang N, Taka S, Michel S, Akdağ N, Lan F, Helfer M, Hudemann C, Eickmann M, Skevaki C, Megremis S, Sadewasser A, Alashkar Alhamwe B, Alhamdan F, Akdis M, Edwards MR, Johnston SL, Akdis CA, Becker S, Bachert C, Papadopoulos NG, Garn H, Renz H. Development and characterization of DNase candidates demonstrating significant efficiency against human rhinoviruses. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug 14. pii: S0091-6749.
- Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, Rodriguez-Perez N, Wawrzyniak M, Chassard C, Lacroix C, Schmausser-Hechfellner E, Depner M, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Karvonen A, Kirjavainen P, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Akdis C, Lauener R, O'Mahony L; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2018
- Schiavi E, Plattner S, Rodriguez-Perez N, Barcik W, Frei R, Ferstl R, Kurnik-Lucka M, Groeger D, Grant R, Roper J, Altmann F, van Sinderen D, Akdis CA, O'Mahony L. Exopolysaccharide from *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624™ modulates murine allergic airway responses. *Benef Microbes*. 2018 Sep 18;9(5):761-773.
- Simon HU, Bieber T. Allergy-Committed to progress in allergy and immunology. *Allergy* 2018;73:527.
- Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract*. 2018 Jan 5;4:1. SOCS 1 and SOCS3 target IRF7 degradation to suppress TLR7-mediated type I IFN production of human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2018;200:4024-4035.
- Straub Piccirillo D, Schmid-Grendelmeier P, Hitzler M, Lauener R. Continuing medical education activities for improved management of allergy patients. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1351-1353.
- Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, Meng Y, Wawrzyniak P, Acharya S, Altunbulakli C, Westermann P, Dreher A, Yan L, Wang C, Akdis M, Zhang L, Nadeau KC, Akdis CA. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov 27. pii: S0091-6749.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1.
- Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralsker-Isselstein V, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. *J Dermatol*. 2018;45:850-854.
- Wirz OF, Globińska A, Ochsner U, van de Veen W, Eller E, Christiansen ES, Halken S, Nielsen C, Bindslev-Jensen C, Antó JM, Bousquet J, Akdis CA, Akdis M. Comparison of regulatory B cells in asthma and allergic rhinitis. *Allergy*. 2018 Nov 18.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J; European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-878.

Organisation

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



Das Stifterpaar Klaus-Michael und Christine Kühne

CK-CARE AG

Verwaltungsrat

Dr. rer. nat. Jörg Dräger, Bielefeld, Deutschland (Präsident)
Dr. Christian Berthold, Kühne-Stiftung, Schindellegi
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Rietschel, Berlin, Deutschland
Dr. Georg Schäppi, Erlenbach

Direktorium



Prof. Dr. med. Cezmi Akdis
Direktor Schweizerisches Institut für Allergie- und
Asthmaforschung (SIAF), Davos
akdisac@siaf.uzh.ch



Dr. sc. nat. ETH Georg Schäppi
Direktor Hochgebirgsklinik Davos
georg.schaepi@ck-care.ch, georg.schaepi@hgk.ch



Prof. Dr. med. Thomas Bieber
Direktor Klinik für Dermatologie und Allergologie,
Universitätsklinikum Bonn
thomas.bieber@ukb.uni-bonn.de



Prof. Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier (Sprecher)
Leiter Allergiestation, Dermatologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich
peter.schmid@usz.ch



Prof. Dr. med. Roger Lauener
Chefarzt Ostschweizer Kinderspital St. Gallen
roger.lauener@kispisg.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



KÜHNE-STIFTUNG

Die Kühne-Stiftung hat sich die Aus- und Weiterbildung sowie Forschung und Wissenschaft im Bereich der Logistik zur Schwerpunktaufgabe gemacht; dazu gehört auch die Humanitäre Logistik. Zudem fördert die Kühne-Stiftung die liberale Wirtschaftsordnung. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der medizinischen Forschung und Weiterbildung auf dem Gebiet der Allergiekrankheiten. Schliesslich ist die Förderung von Kulturvorhaben, vorrangig in der Musik und Literatur, ein besonderes Anliegen.



Geschäftsstelle CK-CARE AG

Hermann-Burchard-Strasse 1

CH-7265 Davos Wolfgang

Tel. +41 81 410 13 00

info@ck-care.ch

www.ck-care.ch