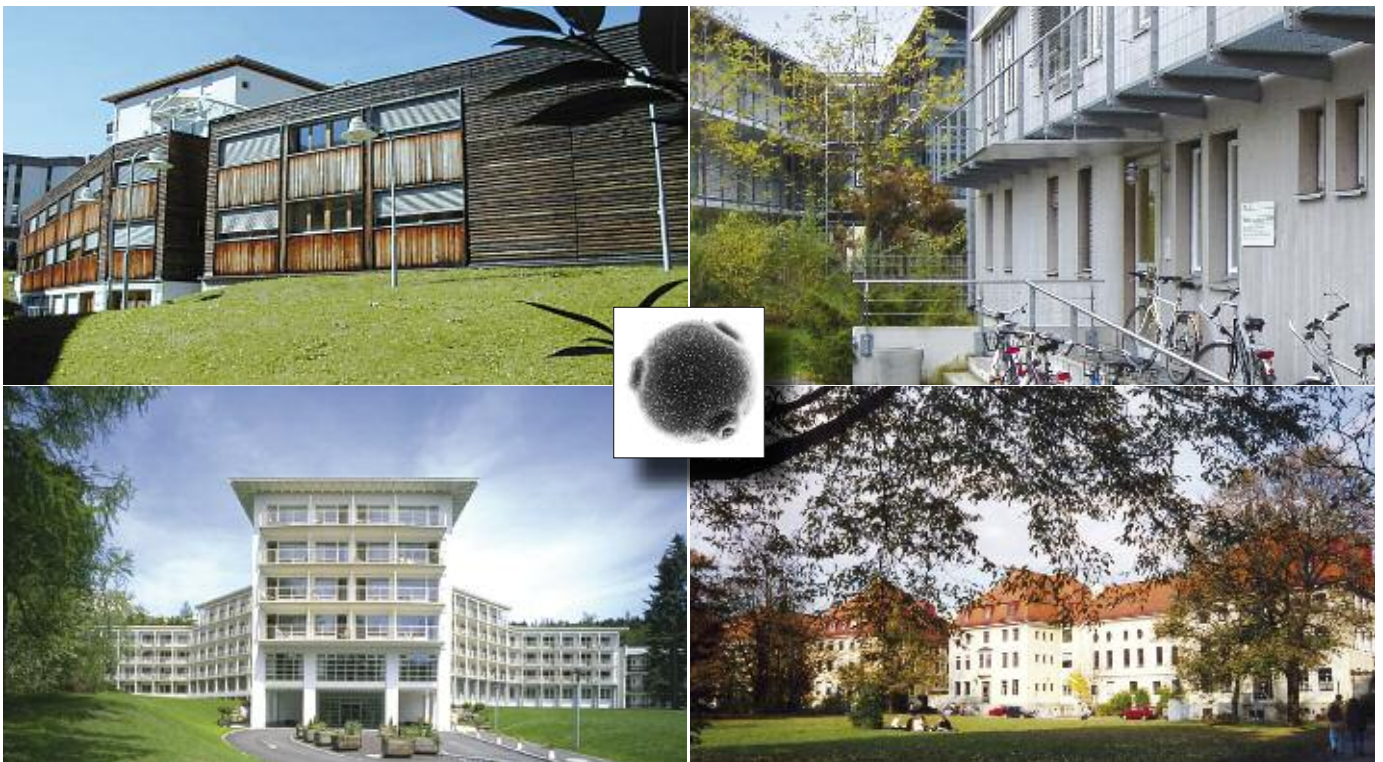


Tätigkeitsbericht 2009/2010



durch Forschung und Edukation
zu Prävention und Krankheitsmanagement



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
Forschungsbereich A – Umwelt, Allergene und Exposition	5
Forschungsbereich B – Immunepidemiologie allergischer Erkrankungen	9
Forschungsbereich C – Innovative Diagnostik und Therapie	13
Forschungsbereich D – Mechanismen schwerer Allergien	18
Forschungsbereich E – Therapie und Rehabilitation	24
Vernetzung	29
Edukation	32
Organisation	36

Einleitung

„CK-CARE“ – ein neues Projekt der Kühne-Stiftung im Medizinbereich

Allergien gehören zu den grossen globalen gesundheitspolitischen Herausforderungen unserer Zeit. Sie haben in den letzten Jahrzehnten – insbesondere in den Industrienationen – dramatisch an Häufigkeit zugenommen, ohne dass die Ursachen hierfür eindeutig geklärt wären. 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 sozio-ökonomische Belastung für die Volkswirtschaft dar.

Allergien sind klassische Umweltkrankheiten, die durch eine fehlgeleitete Auseinandersetzung des individuellen Organismus mit Stoffen aus der Umwelt hervorgerufen werden. In den letzten Jahren haben sich beachtliche Fortschritte in den genetischen Grundlagen und in der Aufklärung der Mechanismen erzielen lassen. Nach wie vor besteht allerdings eine grosse Kluft zwischen theoretischem Wissen und Alltagserfahrung der Betroffenen und deren Umfeld.

Die Kühne-Stiftung hat deshalb auf ihrer Stiftungsratssitzung am 4. März 2009 in Hamburg beschlossen, ihre Förderaktivitäten auf das Gebiet der Allergologie auszuweiten und ein neues grosses Projekt aus der Taufe zu heben: das Christine Kühne-Center of Allergy Research and Education (CK-CARE) mit Standorten in Davos, München und Zürich. Ziel des Allergieforschungsprojektes ist es, Forschung, Edukation und Prävention auf dem Gebiet der Allergien zu fördern und die Umsetzung der Forschungsergebnisse in die klinische Versorgung zugunsten der betroffenen Patienten zu verbessern.

Die Eröffnungsveranstaltung fand am 13. Juli 2009 in Davos in Anwesenheit des Stifterpaares statt.

Inzwischen sind seit der Gründung des CK-CARE Centers of Allergy Research and Education 17 Monate ins Land gegangen – Zeit für eine Zwischenbilanz.

CK-CARE wurde ins Leben gerufen, um durch Forschung und Edukation Defizite im Bereich von Erkennung, Behandlung und Rehabilitation allergiekranker Menschen, beheben zu helfen und damit einen wichtigen Beitrag zur Volksgesundheit zu leisten. Dies erfolgt in erster Linie durch „Forschung an vorderster Front“; so



CK-CARE Gründungsversammlung: Das Stifterehepaar Klaus-Michael und Christine Kühne (Mitte) mit den CK-CARE Direktoren Proffs Akdis, Behrendt, Ring und Priv. Doz. Lauener (von links nach rechts)

The CK-CARE Founding Assembly: The founder couple Klaus-Michael and Christine Kühne together with CK-CARE directors Proffs Cezmi Akdis, Heidrun Behrendt, Johannes Ring and Priv.Do. Roger Lauener

z.B. über die Entwicklung neuer und innovativer Moleküle für Diagnostik und Therapie, über Entwicklung und Aufbau genauer und sicherer Informationssysteme, die dem Allergiker ein Instrument an die Hand geben, mit „seinem“ Allergen besser umzugehen sowie über die Entwicklung von Vorsorgestrategien im Kindesalter auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zur Allergieentstehung, mit dem Ziel, Hochrisiko-Kindern Umweltbedingungen aufzuzeigen, welche Allergien gar nicht erst entstehen lassen.

In fünf Forschungsbereichen werden deshalb die wichtigsten Probleme allergischer Erkrankungen bearbeitet:

- Forschungsbereich A: Umwelt, Allergene und Exposition (Leitung: Univ. Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt, München)
- Forschungsbereich B: Immunepidemiologie allergischer Erkrankungen im Kindesalter (Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener, Davos/Zürich)
- Forschungsbereich C: Innovative Diagnostik und Therapie (Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, München)
- Forschungsbereich D: Mechanismen schwerer Allergien (Leitung: Prof. Dr. med. Cezmi Akdis, Davos)
- Forschungsbereich E: Therapie und Rehabilitation (Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener, Davos/Zürich)

Alle fünf Forschungsbereiche haben ihre Arbeit aufgenommen.

Inzwischen werden mehr als 30 Mitarbeiter über das Projekt finanziert und weitere Personen aus den beteiligten Kliniken und Forschungsinstitutionen, deren Zahl im zweistelligen Bereich liegt, arbeiten in dem Projekt mit. Die im Projektbescrieb für das Geschäftsjahr formulierten Meilensteine wurden in allen Forschungsbereichen erreicht. Darüber hinaus haben zahlreiche wissenschaftliche Vorträge der beteiligten Professoren bei nationalen und internationalen Veranstaltungen sowie erste Publikationen den Namen CK-CARE in der Wissenschaftswelt bekannt gemacht. In diesem Zusammenhang beginnen sich auch die Instrumente „Exchange programme“ und „Individual projects (Brückenprojekte)“ als potente Initiativen zur Vernetzung von CK-CARE-Forschung mit anderen nationalen und internationalen Gruppen zu bewähren und tragen zur methodischen und inhaltlichen Erweiterung bei. So ist es nicht verwunderlich, dass das erste CK-CARE-Partnertreffen, das vom 22.-23. Februar 2010 in Davos stattfand, bereits erste Erfolge nach sich ziehen konnte.

Die Umsetzung eines solchen Projektes ist nicht ohne engen Schulterschluss mit der wissenschaftlichen Community möglich. Im Berichtszeitraum ist es gelungen, international renommierte und namhafte Wissenschaftler und Allergologen als „Scientific consultants“ zu gewinnen, welche in einem ersten Treffen im Juli 2010 bereits ihre Expertise in Planung und Vorbereitung des „Global Allergy Forum Davos (GAF-Davos)“, welches vom 17. - 20. Juli 2011 in Davos stattfinden wird, eingebracht haben.

Die zweite wichtige Säule von CK-CARE, die Edukation, ist ebenfalls auf einem guten Weg. Eine intensiv geführte Zielgruppen-Diskussion hat neben den Assistenzärzten in Weiterbildung letztendlich zwei unterversorgte Gruppen identifiziert: die Medizinstudenten, in deren Curriculum die Allergologie nur versprengt und in Ansätzen vorkommt sowie die grosse Gruppe der Hausärzte. Während für erstere bereits Blockpraktika im Rahmen des Wahlfaches Allergologie in Davos und München angeboten und erfolgreich durchgeführt worden sind, sollen letztere über Gruppenseminare und Kongressveranstaltungen – z.B. die im September stattfindenden Davos-Meetings zu Fortschritten der Allergologie, Dermatologie und Pneumologie mit jeweils 250 Teilnehmern – und über ein Journal „Scientific Allergy“ erreicht werden. Der edukative Ansatz von CK-CARE wird aber auch durch Kooperationen mit anderen Institutionen wie nationalen und europäischen Fachverbänden sowie Patientenorganisationen vorangetrieben. Bereits erzielt wurde die Übereinkunft mit der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) zu gemeinsamen Veranstaltungen von EAACI/CK-CARE Summer/Winter Schools am Standort Davos.

Besonders zu begrüssen ist schliesslich, dass mit Herrn Dr. Georg Schäppi im September 2010 ein neuer kaufmännischer Direktor im Direktorium ist, der über seine personelle Verzahnung mit der grossen Patientenorganisation *aha!* Schweizerisches Zentrum für Allergie, Haut und Asthma die Umsetzung der CK-CARE-Aktivitäten gewährleistet und sicherstellt, dass die erzielten Ergebnisse beim allergiekranken Menschen ankommen.

Das CK-CARE Christine Kühne - Center of Allergy Research and Education Davos-München-Zürich ist auf einem guten Weg.

Heidrun Behrendt
Sprecherin CK-CARE

Das erste CK-CARE Partnertreffen fand im Februar 2010 in Davos statt.
Neue Interaktionen und Kooperationen entstanden.

In February 2010 the first CK-CARE partner meeting took place in Davos paving the way for fruitful interaction and cooperation.



Introduction (Summary)

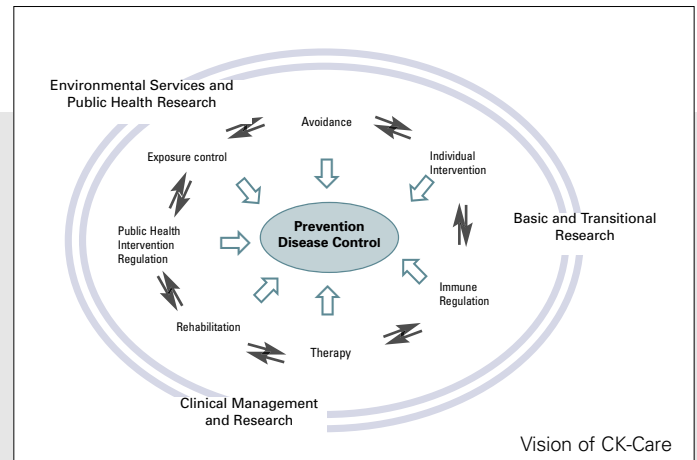
Allergic diseases are one of the major health problems of most modern societies. They have increased in prevalence affecting 10-20% of the population. In spite of great progress in basic immunology and allergology in the last decades there is still a tremendous need for research and education in many areas and at different levels. CK-CARE was founded in March 2009 by the Kuehne-Foundation in order to reduce deficits in diagnosis, treatment and prevention of allergic diseases. The Kick-Off-Meeting has then been celebrated in July 2009 in Davos, Switzerland.

Research is the main focus of CK-CARE. It is organized in five "research areas":

- A - Environment, allergens and exposure
(Head: Heidrun Behrendt, ZAUM-Center of Allergy and Environment, TU Munich)
- B - Immuno-epidemiology of allergic diseases
(Head: Roger Lauener, Dept. of Pediatrics, University of Zurich)
- C - Innovative diagnostics and therapy
(Head: Johannes Ring, Dept. of Dermatology and Allergology, TU Munich)
- D - Mechanisms of severe allergy
(Head: Cezmi Akdis, Swiss Institute for Allergy and Asthma Research (SIAF) Davos)
- E - Therapy and rehabilitation
(Head: Roger Lauener, Hochgebirgsklinik Davos)

Through basic and translational as well as clinical research the management of patients suffering from allergic diseases shall be improved. By understanding the interaction between genetic disposition and environmental exposure as well as the pathophysiologic mechanisms of severe allergic diseases it will be possible to develop innovative strategies for diagnostics and therapy as well as new concepts for prevention.

The five research areas have started to work successfully; over 30 co-workers are working on the "payroll" of CK-CARE and many other researchers and physicians from the institutions involved are cooperating in the projects. Through scientific lectures and interactive seminars the name of CK-CARE is becoming known in the scientific community world-wide. Also the instruments of "exchange programs" – where it is possible for scientists and clinicians to spend a certain period of time within the research areas for specific investigations or training – as well as the "individual" or "bridge" projects – which allow networking with other relevant groups – are beginning to bear fruit.



In February 2010, the first CK-CARE partner meeting took place in Davos paving the way for fruitful interaction and cooperation.

It was possible to convince internationally renowned scientists and allergists as "scientific consultants" for CK-CARE who had their first meeting in July 2010 in Munich helping to prepare the "Global Allergy Forum" in Davos (GAF-Davos) in July 2011.

The second important activity of CK-CARE is education. Among the various levels of target groups, CK-CARE wants to focus on medical students, residents in training and practicing physicians. Among the latter, the group of general practitioners deserves special interest.

At the annual congress in September 2010 "Progress in Allergy, Dermatology, Pneumology and Immunology"; for the first time co-sponsored by CK-CARE, over 250 participants took part in lectures, workshops and interactive seminars.

CK-CARE also supported the international symposium "New Trends in Allergy" together with the "International Symposium on Atopic Dermatitis" in Munich in July 2010 where all the active research groups around the world in the field of atopic eczema were represented.

Together with European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), common educational activities are in planning such as a winter school on "Allergy Prevention" in Davos in the coming winter 2011/2012.

In autumn 2010, Dr. Georg Schäppi joined the Board of Directors of CK-CARE as "business director"; through his personal union as head of the Swiss patient organization "aha! Schweizerisches Zentrum für Allergie, Haut und Asthma", the transfer of CK-CARE activities into the community of affected individuals will be greatly facilitated.

Forschungsbereich A – Umwelt, Allergene und Exposition

Leitung: Univ. Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt, München



Der Forschungsbereich A befasst sich mit der Erkennung, der Messung, dem Wirkmechanismus und der Bewertung von Umweltfaktoren, die entweder Allergien verursachen, ihre Entstehung fördern, oder zur Symptomverstärkung und Chronifizierung der Erkrankung führen können.

Umweltallergene sind ubiquitäre Bestandteile unserer Aussen- und Innenraumluft. Die Moleküle sind in Allergenträgern (Pollen, Sporen, Exkremente von Hausstaubmilben, Tierhaare, u.a.) verpackt und müssen aus diesen freigesetzt werden, um beim Allergiker wirksam zu sein. Biologische Grenzwerte, unterhalb derer keine Reaktionen mehr zu erwarten sind, gibt es für Innenraumallergene nur in Ansätzen, für Allergene der Aussenluft sind sie bisher nicht verfügbar. Für Präventionsszenarien ist deren Kenntnis jedoch wünschenswert und notwendig. Ein Projekt des Forschungsbereiches beschäftigt sich deshalb mit dieser Problematik.

Infolge des Klimawandels ist auch mit dem vermehrten Auftreten von neuen Allergenen und einem damit verbundenen Anstieg von Allergikern, insbesondere Asthmatikern, zu rechnen. Ein weiteres Projekt untersucht das Verhalten des Traubenkrauts, *Ambrosia artemisiifolia*, unter klimarelevanten Bedingungen im Hinblick auf seine Allergenität.

Allergiefördernde Umweltfaktoren aus Allergenträgern können die Entwicklung von Allergien begünstigen und deren Symptome verstärken. Messmethoden sowie quantitative Daten, die eine Expositionsabschätzung erlauben würden, gibt es bisher nicht. Auch sind viele allergiefördernde Umweltfaktoren bisher molekular nicht aufgeklärt. Ein weiteres Projekt des Arbeitsbereiches untersucht deshalb die adjuvanten Effekte von biogenen und anthropogenen Umweltfaktoren auf die allergische Reaktion.

Es ist das Ziel dieses Bereiches, ein Messnetz für häufige Allergene und Allergie-auslösende Faktoren aufzubauen, welches es erlaubt, eine Risikoabschätzung für unterschiedlich (verkehrs-) belastete Regionen einschliesslich Hochgebirgsklimaten vorzunehmen. Darüber hinaus sollen solche Umweltfaktoren identifiziert und im Hinblick auf ihren Wirkmechanismus untersucht werden, die selbst zwar keine Allergien hervorrufen, jedoch entzündungsfördernde Wirkung haben und die Entstehung von Allergien beeinflussen können. Da anzunehmen ist, dass sowohl allergene als auch nicht-allergene Umweltfaktoren im Rahmen des Klimawandels bisher noch unbekannte qualitative und quantitative Veränderung erfahren könnten, kommt dem Aspekt des Klimawandels für Allergiker besondere Beachtung zu.

Im Berichtsjahr wurde zunächst die Arbeitsgruppe aufgebaut, Wissenschaftler und technisches Personal eingestellt sowie für die Arbeit notwendige kleinere Investitionen getätigt. Inhaltlich lag der Schwerpunkt der Forschung auf zwei von insgesamt vier Teilprojekten. So stand die „Messung von Aussenluft- und Innenraumexposition gegenüber Allergenen und Allergie-modulierenden Faktoren“ (Projekt A1) neben dem „Klimawandel, Allergenexposition und Allergie“ (Projekt A3) im Vordergrund der Arbeiten des ersten Jahres.



Messstationen in München und Davos

Sampling stations in Munich/Germany and Davos/Switzerland

Messung von Aussenluft- und Innenraumexposition gegenüber Allergenen und Allergie-modulierenden Faktoren

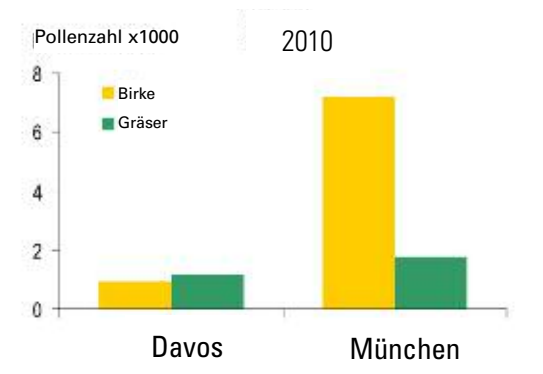
Es ist gelungen, erstmals im Hochgebirgsklimat Davos auf dem Dach eines Hauses der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang – in unmittelbarer Nähe einer von MeteoSchweiz betriebenen Pollenfalle – eine Messstation für Allergene aufzubauen, welche im Mai 2010 ihre Arbeit aufgenommen hat. Diese erlaubt es, über drei Sammelstufen, die Teilchen verschiedener Grösse abscheiden, nicht nur den Allergengehalt für häufige Allergene wie Birken- und Graspollen-Allergen täglich zu bestimmen, sondern auch andere wichtige Bioaerosole, z.B. entzündungsfördernde bakterielle Produkte, z.B. Endotoxin. Die Asservierung von täglich anfallenden Filterproben ist abgeschlossen. Nach Extraktion der Filter wurde in aufwendigen Analysen der Allergen- und Endotoxingehalt bestimmt.



Chemvol-Sampler zur Messung von Allergenen in drei Grössenfraktionen von Schwebstaubpartikeln

Chemvol-Sampler for allergen measurements in three different size fractions of ambient particles

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Luftkonzentrationen für das Hauptallergen der Birke, Bet v 1, mit 2000 Pikogramm Allergen pro Kubikmeter und Jahr in Davos wesentlich niedriger waren als am Standort München (28600 Pikogramm Allergen pro Kubikmeter und Jahr). Ähnliches zeigte auch der Birkenpollenflug, der in Davos nicht nur später als in München auftrat, sondern auch wesentlich schwächer war. Vergleicht man dagegen den Gräserpollenflug bzw. die Luftkonzentrationen von Gräserpollen-Allergenen Phl p 5 miteinander, so unterscheiden sich beide Standorte nur unwesentlich



Birken- und Gräserpollenflug in Davos und München 2010

Birch and grass pollen flight in Davos and Munich 2010

Auch der Luftgehalt an Schimmelpilzsporen im Jahre 2010 ist wesentlich niedriger in Davos als in München. Dies gilt für die häufigsten beiden Arten Cladosporium und Alternaria. Während Alternaria in Davos nur selten auftrat, war der Cladosporium-Gehalt mit ca. 128 000 Sporen um ca. 50 Prozent niedriger als in München.

Erstmalig ist es auch gelungen, ein geeignetes Messverfahren aufzubauen, um den Luftgehalt an bakteriellen Endotoxinen in Davos zu messen. Endotoxine sind allgemein entzündungsfördernd, aber nicht allergen. Von immunologischer Seite kontrastieren sie der Allergieentwicklung, so dass hohe Luftkonzentrationen allergische Symptome bei Betroffenen beeinflussen können. In unseren Messungen während des Birkenpollenfluges findet sich die Endotoxinbelastung zu 70 % in der Grobstaubpartikel-Fraktion (PM>10 µm) und zu 30% in der kleineren, zweiten Stufe und ist insgesamt mit 0,02 EU Endotoxin pro Kubikmeter Luft um den Faktor 100 niedriger als im Flachland.

Bewertung der im Berichtszeitraum erzielten Fortschritte: Die angestrebte Datenerhebung war erfolgreich in 2010. Erhebliche logistische Probleme konnten bewältigt werden. Die Mess- und Analysemethoden zur Bestimmung von Bioaerosolen im Hochgebirgsklima Davos wurden erfolgreich etabliert. Erste Ergebnisse zeigen, dass Davos in 2010 deutlich niedrigere Werte an Birkenpollen-Allergenen, Schimmelpilzen sowie entzündungsfördernden Endotoxinen aufwies. Die für 2009/2010 angestrebten Ziele wurden erreicht.

Adjuvante Effekte von anthropogenen Umweltfaktoren auf Allergenträger, Allergene und die allergische Reaktion

Ziel dieses Projektes ist es, Allergie-fördernde – biogene und anthropogene – Faktoren zu identifizieren und deren Wirkung auf allergische Reaktionen zu untersuchen. Da die genaue Charakterisierung solcher Moleküle zukünftig zur Entwicklung andersartiger und neuer Therapieansätze führen könnte, ist es notwendig, die Wirkung nicht nur im Gesamtorganismus, sondern auch an Einzelzellen zu untersuchen. So konnten CK-CARE Mitarbeiter zeigen, dass schleimbildende Zellen in den Atemwegen von allergischen Mäusen durch die zusätzliche Belastung mit Feinstaubpartikeln drastisch vermehrt krankmachende Eiweisse, sog. Clara-Zell-Proteine CC16, bilden und freisetzen und damit den Schweregrad des allergischen Asthmas verstärken können. Diese Reaktion konnte jedoch durch die systemische Gabe von Pharmaka wie N-Acetyl-Cystein sowohl funktionell als auch morphologisch verhindert werden.

„Klimawandel, Allergenexposition und Allergie“

Ein weiteres, im Berichtszeitraum begonnenes Projekt beschäftigt sich mit dem hochallergenen Traubenkraut, *Ambrosia artemisiifolia*, welches sich im Zuge des Klimawandels in der Schweiz und in Deutschland weiter verbreitet und eine neue Gefahr für Allergiker darstellt. Bisher existieren keine methodischen Ansätze, um die Wirkung des Klimawandels auf Allergien abschätzen zu können. Es wurden deshalb zunächst nicht nur komplexe Kultursysteme für menschliche und tierische Zellen aufgebaut, sondern auch ein

Ambrosia-spezifisches Tiermodell, welches es erlaubt, mit dem Klimawandel einhergehende allergologische Parameter ganzheitlich zu untersuchen. Im Ergebnis zeigte sich bisher, dass die Allergene des Traubenkrauts nicht nur starke Induktoren von Allergen-spezifischen Antikörpern im Tiermodell sind, sondern auch auf die Antikörper-bildenden Zellen selbst, die B-Zellen des Immunsystems, eine bisher nicht bekannte direkte starke stimulierende Wirkung haben und eine erhebliche Beeinträchtigung der Lungenfunktion der Tiere hervorrufen.

Des Weiteren beschäftigt sich dieses Projekt mit der Modellierung des Klimawandels in Umweltkammern und dessen Wirkung auf hochpotente Allergiepflanzen. Es findet im Zusammenspiel mit dem Institut für Biochemische Pflanzenpathologie des HelmholtzZentrums München und dem Christian-Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy der Universität Salzburg statt. Beide Kooperationspartner sind mit dem Arbeitsbereich über Brückenprojekte vernetzt (siehe dort). Im Berichtszeitraum wurden Ambrosia-Pflanzen unter verschiedenen Bedingungen (erhöhte Kohlendioxidkonzentration, Dürre, Kontrolle) herangezogen und klimarelevanten Umweltszenarien ausgesetzt (Ozon). Anschliessend wurden Pollen gesammelt und untersucht. Die Abbildung auf der nächsten Seite zeigt einen solchen Kammerversuch.

Derartige Umweltkammern sind nur hier und an einigen wenigen Orten in den USA zugänglich. Es besteht also die einmalige Gelegenheit, über CK-CARE umfangreiche Untersuchungen zu Klimawandel und Allergien durchzuführen. Erste Ergebnisse dieser Versuche lassen vermuten, dass sich die Allergenität von Ozon-exponierten Pflanzen deutlich erhöht, eine Tatsache, die reproduziert und mit molekularbiologischen Methoden noch genau untersucht werden muss.

Innerhalb des Arbeitsbereiches hat sich inzwischen eine "CK-CARE Interdisciplinary Research Group on Mechanisms of Ambrosia Allergy under Climate Change Scenarios" aus Pflanzenbiochemikern, Molekularbiologen, Biologen und Ärzten zusammengefunden, welche aus Mitarbeitern der Arbeitsbereiche A und C und zwei Brückenprojekten bestehen und die 2-monatliche Treffen veranstalten.

Die Arbeit der Arbeitsgruppe A wurde in zwölf eingeladenen Vorträgen auf nationalen und internationalen Kongressen und Veranstaltungen vorgetragen. Sechs wissenschaftliche Publikationen entstanden mit Unterstützung von CK-CARE.

Mitarbeiter im Forschungsbereich A

Priv. Doz. Dr. rer. nat. Francesca Alessandrini
Dr. rer. nat. Sebastian Öder
Maria Kamml, PhD-Studentin
Alexandra Seisenberger, MTLA
Julia Kolek, MTLA
Elke Bartusel, UTA
Christine Huber, MTLA

ZAUM - Mitarbeiter, die an CK-CARE A beteiligt sind

Prof. Dr. Jeroen Buters
Dr. rer. nat. Stefanie Gilles
Dr. med. Jan Gutermuth
Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann
Dr. rer. nat. Ingrid Weichenmeier
Dipl.-Ing.(FH) Gudrun Pusch
Cordula Ebner von Eschenbach, CTA
Johanna Grosch, MTLA

Kooperationen

Prof. Dr. Fatima Ferreira, Universität Salzburg
Prof. Dr. Jörg Durner, HelmholtzZentrum München
Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Charite Berlin
PD Dr. med. Clarissa Prazeres da Costa, TU München

Publikationen

Alessandrini F, Weichenmeier I, van Miert E, Takenaka S, Karg E, Blume C, Mempel M, Schulz H, Bernard A, Behrendt H: Effects of ultrafine particles-induced oxidative stress on Clara cells in allergic lung inflammation. *Particle & Fibre Toxicology* 2010; 7:11

Braun A, Bewersdorff M, Lintelmann J, Matuschek G, Jakob T, Göttlicher M, Schober W, Buters JT, Behrendt H, Mempel M.: Differential impact of diesel particle composition on pro-allergic dendritic cell function. *Toxicol Sci.* 2010;113(1):85-94.

Braun A, Engel T, Aguilar-Pimentel A, Zimmer A, Jakob T, Behrendt H, Mempel, M: Beneficial effects of cannabinoids in a murine model of allergen induced airway inflammation: Role of CB1/CB2 receptors. *Immunobiology*, 2010 Sep 18. (Epub ahead of print)

Classen A, Kalali BN, Schnopp S, Andres C, Aguilar-Pimentel J-A, Ring J, Ollert M, Mempel M: TNF receptor 1 on human keratinocytes is a binding partner for staphylococcal protein A resulting in the activation of NF kappa B, AP-1, and downstream gene transcription. *Experimental Dermatology* 2010; 20:48-52

Gilles S, Jacoby D, Blume C, Mueller MJ, Jakob T, Behrendt H, Schaeckel K, Traidl-Hoffmann C: Pollen-derived low-molecular weight factors inhibit 6-sulfo LacNAc+ dendritic cells' capacity to induce T-helper type 1 responses. *Clin Exp Allergy.* 2010 ; 40(2):269-78.

Gilles S, Fekete A, Zhang X, Beck I, Blume C, Ring J, Schmidt-Weber C, Behrendt H, Schmitt-Kopplin P, Traidl-Hoffmann C: Pollen metabolome analysis reveals adenosine as a major regulator of dendritic cell-primed T(H) cell responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):454-461.e1-9

Ehrungen

Univ. Prof. Dr. med. H. Behrendt wurde auf dem 5. Deutschen Allergie-Kongress von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) für besondere Verdienste um die Allergologie und Immunologie mit der höchsten Ehrung, der DGAKI-Medaille ausgezeichnet.

Research Area A – Environment, Allergens and Exposure (Summary)

Head: Univ. Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt, Munich

Research Area A focuses on the identification, quantification as well as the evaluation of relevant environmental factors influencing allergic reactions and analysis of pathogenic mechanisms. Among the relevant environmental factors, not only allergens – the only causal elicitors of allergic diseases – but also modulating environmental factors are studied which influence inflammatory reactions and thus are involved in the development or maintenance of allergic sensitization and disease.

During the last year the group focused on two major projects:

Quantification of outdoor exposure to allergens and allergy modulating factors

It was possible for the first time to install a high volume sampler for ambient air control on the roof of the high altitude clinic (Hochgebirgsklinik) Davos which started in May 2010 to measure not only pollen but also pollen-allergens and particles and other ingredients of the bio-aerosol in ambient air. We found significantly decreased pollen counts during the spring and summer season but also considerably decreased concentrations of endotoxin in the ambient air compared to other locations in Germany and Switzerland.



Pollensammlung von Ambrosia-Pflanzen, die unter klimarelevanten Bedingungen in der Umweltkammer des HelmholtzZentrum München in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemische Pflanzenpathologie herangezogen wurden.

Sampling of pollen from ragweed plants after growing in environmental chambers under climate change scenarios. The chamber experiments are done at HelmholtzZentrum München in collaboration with Institute of Biochemical Plant Pathology.

Climate change, allergen exposure and allergy

In this project the increasing problem of the highly allergenic weed *Ambrosia artemisiifolia* (ragweed) was studied. This neophyte – a plant which does not originally belong to the flora of a region – is rapidly migrating into Central and Northern Europe coming from Eastern and Southern parts of Europe and affecting many individuals in Switzerland and Germany. In Munich it was found that approximately 15% of the population are already sensitized to *Ambrosia* allergens, one third of them has been found actually allergic in specific allergen provocation tests. This means that in Germany an estimated number of 1 – 2 million people are already affected by this new type of allergy.

Experimental models of cell cultures of human and animal cells were established in order to investigate the effects associated with climate change upon allergy relevant parameters in the organism. It was shown that allergens *Ambrosia* are not only very strong inducers of allergen specific IgE antibodies but also can act on the antibody producing B-cells of the immune system with a strong stimulatory effect.

In a further project it was observed that hormonal influence can play a considerable role in manifestation of allergic diseases. In preliminary studies, B-cells were influenced by in vitro incubation with estrogen hormones in a way that IgE production seemed to increase. This very novel approach investigating the interactions between the endocrine and the immune system might help to understand some of the clinically well-known gender differences in the manifestation of allergic diseases.

Forschungsbereich B – Immunepidemiologie allergischer Erkrankungen

Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener, Zürich/Davos



Ziele

Dieser Forschungsbereich verfolgt folgende Ziele:

- Erforschen, welche Umweltfaktoren in welchem Alter die Kinder vor Allergien schützen, und wie der genetische Hintergrund der Kinder beeinflusst, ob ein Kind vom Schutz durch die Umwelt profitieren kann oder nicht.
- Die schützenden Faktoren auf molekularer Ebene charakterisieren.
- Diese Erkenntnisse in neuartige Ansätze zur Vorbeugung und Behandlung von Allergien umsetzen.

Ansatz

Diese Ziele sollen mit folgenden Ansätzen erreicht werden:

- Wiederholte Untersuchungen des Immunsystems von Kindern, die in verschiedenen Umgebungen aufwachsen, im Rahmen internationaler epidemiologischer Langzeitstudien zu verschiedenen Alterszeitpunkten.
- Überprüfen der identifizierten schützenden Faktoren in Laborversuchen und allenfalls im Tiermodell.

Diese Untersuchungen sollen im Rahmen bestehender Zusammenarbeiten mit internationalen Forschungskonsortien und, wo sinnvoll, mit der Industrie durchgeführt werden.

Meilensteine

In unserem Projektbescrieb sind folgende Meilensteine vorgesehen:

- Jahr 1:
 - Untersuchung der immunologischen Parameter, insbesondere auf der Ebene der Gen-Expression (RNA), im Nabelschnurblut und im Blut der Kinder im Alter von 1 Jahr (diese Proben stehen bereits zur Verfügung).
 - Identifizierung der Umweltfaktoren, welche mit Schutz vor Allergien assoziiert sind, auf molekularer Ebene. Ausarbeitung von experimentellen Systemen zur weiteren Untersuchung dieser schützenden Faktoren.

- Jahr 3: Untersuchung der Blutproben, die bei Kindern im Alter von 4.5 Jahren gewonnen wurden (diese Proben werden gegenwärtig gesammelt).
- Jahr 5: Kandidatenmoleküle, welche einen schützenden Effekt auslösen können, sollen charakterisiert und untersucht werden.

Organisatorisches und Team

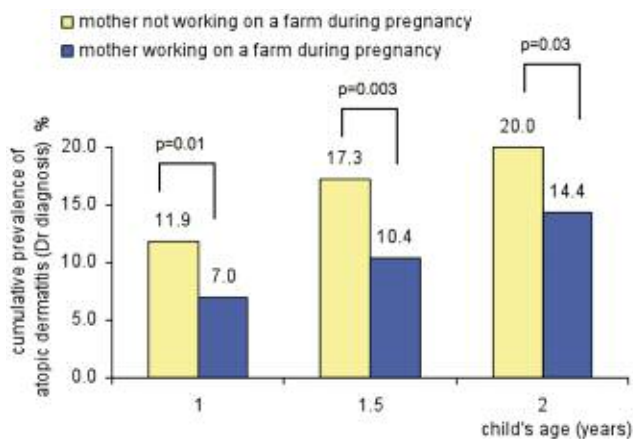
Eine wichtige organisatorische Aufgabe im Berichtsjahr war die Verlegung des Hauptteils der Arbeit des Forschungsbereiches B von Zürich nach Davos. In Zürich soll lediglich eine Stelle für die „Laborlogistik“ verbleiben (Aufbereitung und Versand von Proben). In verschiedenen Gesprächen mit der Universitäts-Kinderklinik Zürich konnte dies sowie die für uns wichtige universitäre Anbindung gesichert werden. Ein Treffen zwischen der Arbeitsgruppe Zürich und dem SIAF Team hat erstmals am 12.1.2010 stattgefunden, seither besteht ein regelmässiger Kontakt. Dr. Remo Frei hatte bisher die Laborarbeiten an der Universitäts-Kinderklinik Zürich realisiert. Er hat seinen Arbeitsort nach Davos verlegt und im September 2010 die Arbeit am SIAF aufgenommen. Im Laufe von 2011 sollen schrittweise neue Diplomanden und Doktoranden für das Projekt eingestellt werden. Dr. Caroline Roduit hat ihren Hauptarbeitsort unverändert an der Universitäts-Kinderklinik Zürich; dies ist notwendig, weil sie die klinische Anbindung an das Kinderspital Zürich braucht, um den Facharzttitel Allergologie und klinische Immunologie zu erlangen. Für die klinische Arbeit wird Dr. Roduit von der Kinderklinik bezahlt (20%-Stellenanteil). Im Rahmen der von CK-CARE finanzierten Arbeit in der Forschung bearbeitet Dr. Roduit die epidemiologischen und statistischen Fragen des Projektes und hat auch in der Feldarbeit mitgeholfen (Untersuchungen von Kindern, die an der Studie teilnehmen). Der Hauptteil ihrer Arbeit war und ist aber der Datenanalyse gewidmet. Um die Qualität der statistischen und epidemiologischen Arbeit zu sichern, wurde die Zusammenarbeit mit dem Institut für Präventivmedizin der Universität Basel (neu: Swiss Tropical and Public Health Institute, STPH, Basel) im Rahmen der EU-Forschungs-Projekte gepflegt.

Unverändert betreut Frau P. Bachmann die Neurodermitis-Beratungsstelle am Kinderspital. Die Zahlen der Sprechstunde sind in den beiden letzten Jahren stabil geblieben. Die Zuweisungen in die Sprechstunde erfolgen vor allem durch die allergologische Sprechstunde des Kinderspitals Zürich. Um das Angebot breiter bekannt zu machen und um mögliche Synergien zu nutzen, wurden Gespräche mit *aha!* aufgenommen.

Forschungsarbeit

Wie vorgesehen konnten die geplanten Untersuchungen im Rahmen der internationalen Studie PASTURE / EFRAIM und unter Nutzung von Proben, die so gesammelt wurden, durchgeführt werden. Es handelt sich dabei um eine longitudinale Untersuchung, die Kinder seit Geburt wiederholt untersucht. In der Studie machen insgesamt knapp 1000 Familien aus Deutschland, Österreich, Frankreich, Finnland und der Schweiz mit. Die Hälfte dieser Familien wohnt auf einem Bauernhof.

Im Berichtsjahr wurden Untersuchungen durchgeführt zur Expression verschiedener Gene in Proben aus dem Nabelschnurblut dieser Kinder sowie in Blutproben, die im Alter von 1 Jahr entnommen wurden. Mittels der Labormethode der sogenannten quantitativen PCR wurde die Expression von 48 Genen in diesen Proben untersucht, also insgesamt rund 80'000 Messungen realisiert (48 Gene in ca. 900 Nabelschnurblutproben + 900 Einjahresproben). Diese Daten werden nun mit Resultaten von Befragungen und Messungen in der Umwelt dieser Kinder, die von anderen Gruppen durchgeführt wurden, verglichen. Das Ziel ist herauszufinden, welche Umweltfaktoren was am Immunsystem dieser Kinder verändern und zu Allergien führen oder davor schützen.



P value based on the chi-square test

Die Figur zeigt, wie viele Kinder (in %) im Alter von 1, 1,5 und 2 Jahren an Neurodermitis leiden, wenn die Mutter während der Schwangerschaft nicht auf einem Bauernhof gearbeitet hat (jeweils linke Säule), oder wenn sie auf einem Bauernhof gearbeitet hat (jeweils rechte Säule). Die Figur ist der Publikation unserer Daten entnommen (s.u.)

This figure indicates how many children (in %) aged 1, 1,5 and 2 years are suffering from atopic dermatitis, if their mothers had been farmworkers during pregnancy (right columns) or not (left columns)

Die bisherige Analyse der erhobenen Daten ergab folgende Erkenntnisse:

- Bereits während der Schwangerschaft wirken Umweltfaktoren auf das ungeborene Kind ein und beeinflussen das Risiko, dass das Kind später eine Neurodermitis erleidet.
- Die entscheidenden Umweltfaktoren sind Stalltiere und Katzen; der Kontakt mit diesen Tieren während der Schwangerschaft erniedrigt das Risiko für das Kind, in den ersten 2 Lebensjahren an Neurodermitis zu erkranken.
- Veränderungen im Immunsystem des Kindes, die mit dem Schutz einhergehen, sind bereits bei Geburt nachweisbar.
- Nur Kinder mit einer bestimmten genetischen Grundlage profitieren von diesen Umweltfaktoren (TLR2 SNP).

Neu an diesen Resultaten ist, dass erstmals eine schützende Wirkung der Umwelt auf die Entwicklung von Neurodermitis gezeigt werden konnte (frühere Daten bezogen sich auf Asthma und Heuschnupfen), und dass Umweltfaktoren bereits während der Schwangerschaft (mit)bestimmen, ob das Kind später an einer Neurodermitis leidet oder nicht.

Diese Resultate wurden im Journal of Allergy and Clinical Immunology publiziert. Der Artikel wurde von einem Kommentar des Herausgebers der Zeitung begleitet und auf der Internet-Seite der American Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology mit einer Medienmitteilung bedacht unter dem Titel: Research breakthrough in understanding how prenatal contact with farm animals protects children from atopic dermatitis at age 2 (siehe englische Zusammenfassung).

Weitere Arbeiten und Ausblick

Vor der Geburt schützende Umweltfaktoren – im Babyalter schützende Faktoren

In der oben dargestellten Arbeit konnten wir zeigen, dass bereits vor der Geburt, während der Schwangerschaft die Umwelt auf das Kind einwirkt und bestimmte Umweltfaktoren in dieser Zeit einen Schutz vor der Entwicklung von Neurodermitis bewirken (insbesondere Tierkontakt).

Wir wollen nun untersuchen, welche Faktoren nach der Geburt, im Babyalter, vor der Entwicklung von Neurodermitis schützen können. Erste Analysen zeigen, dass die Ernährung des Babys eine wichtige Rolle spielt. Diese Untersuchungen sollen im nächsten Jahr weitergeführt werden.

Über die im Projektbescrieb gesetzten Meilensteine hinausgehend sind die Messungen der Proben, die bei den Kindern im Alter von 4.5 Jahren gewonnen wurden, im Labor abgeschlossen. Im kommenden Jahr steht die Analyse dieser Daten an.

Zudem wurden in Zusammenarbeit mit dem obgenannten EU-Projekt Messungen im Labor von löslichen Faktoren im Blut (Serum) durchgeführt, und zwar von CD14 und ST2. Erste Analysen zeigen beim Eiweissstoff ST2 interessante Resultate: es besteht ein starker Zusammenhang zwischen der Menge dieses Eiweissstoffes im Blut bei den Kindern und dem Risiko, dass eine Allergie (IgE-Antikörper) entsteht. Im kommenden Jahr wird diesem Befund weiter nachgegangen werden mit der Frage, ob er uns hilft, die Entstehung von Allergien besser zu verstehen oder ob es diagnostisch hilfreich sein könnte.

Die Untersuchung der Kinder im Alter von nunmehr 6 Jahren und Sammlung von Blutproben in diesem Alter wurde Ende 2010 abgeschlossen. Die Untersuchung im Labor dieser Proben zur Bestimmung der Expression verschiedener Gene ist für 2011 vorgesehen.

Die Identifizierung von schützenden Umweltfaktoren auf molekularer Ebene aufgrund der epidemiologischen Daten ist erfolgt und wird jetzt vertieft. Die molekulare Charakterisierung dieser Faktoren wird eine Aufgabe dieses Forschungsbereiches nach dem Umzug nach Davos sein. Dr. R. Frei hat bereits begonnen, mit den Kollegen am SIAF in Davos ein hierfür notwendiges Tiermodell zu etablieren.

Personal

Dr. med. Caroline Roduit, Pädiaterin und Epidemiologin. Teilzeit klinisch für das Kinderspital tätig (und hierfür vom Kinderspital bezahlt).

Susanne Loeliger (Laborantin, 60%, durch Uni Zürich bezahlt)

Dr. Christian Bieli: Austritt per 1.5.2010 (für klinische Ausbildung in Aarau)

Dr. sc. nat. Johanna Steinle: nach erfolgreicher Promotion April 2010 Austritt.

Somit, wie im Hinblick auf Verlagerung Zürich – Davos geplant, in Zürich keine laufenden Diplomarbeiten / Dissertationen mehr

Dr. sc. nat. Remo Frei: Umzug von Zürich an das SIAF in Davos im September 2010.

Publikationen

Schedel M, Frei R, Bieli C, Cameron L, Adamski J, Lauener R, Kabesch M. An IgE-associated SNP in STAT6 alters NF- κ B-binding, STAT6 promoter activity and mRNA expression. *J Allergy Clin Immunol.* *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):583-9.

Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, Genuneit J, Hyvärinen A, Hirvonen MR, Lauener R, Pekkanen J, Riedler J, Dalphin JC, Brunekeef B, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Renz H; on behalf of the PASTURE Study Group. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: The PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jan;125(1):108-15

Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, Bitter S, Braun-Fahrlander C, Dalphin JC, Riedler J, Roponen M, Hirvonen MR, Büchele G, Renz H, Lauener R, Krauss-Etschmann S, von Mutius E, and the PASTURE Study group. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT 3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy* 2010. 40(5):786-794

Frei R, Steinle J, Birchler T, Loeliger S, Steinhoff D, Seibl R, Büchner K, Seger R, Reith W, Lauener RP. MHC class II molecules enhance Toll-like receptor 2-mediated innate immune responses. *PLOS One.* 2010 Jan 20;5(1):e8808.

Roduit C, Steinle J, Frei R, Bieli C, Bitter S, Pekkanen J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Lauener R, and the PASTURE study group. Expression of innate immune receptors in cord blood leucocytes and atopic dermatitis during the first two years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):179-85

„Editor's Choice“ sowie Pressemitteilung des *J Allergy Clin Immunol*, der American Association of Allergy, Asthma and Immunology und der Universität Zürich

Naumann A, Söderhäll C, Fölster-Holst R, Baurecht H, Harde V, Müller-Wehling K, Rodríguez E, Ruether A, Franke A, Wagenpfeil S, Novak N, Mempel M, Naderi Kalali B, Allgaeuer M, Koch J, Gerhard M, Melén E, Wahlgren CF, Kull I, Stahl C, Pershagen G, Lauener R, Riedler J, Doekes G, Scheynius A, Illig T, von Mutius E, Schreiber S, Kere J, Kabesch M, Weidinger S. A comprehensive analysis of the COL29A1 gene does not support a role in Eczema. *Journal of Allergy and Clin Immunol.* In Press.

Research Area B – Immuno-epidemiology of Allergic Diseases (Summary)

Head: Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener, Zurich/Davos

Highlights of the CK-CARE workpackage B

In the workpackage “Immuno-epidemiological investigations of allergic diseases” we aim at understanding how environmental exposures affect the children’s developing immune system and how this, in turn, affects the development of allergies or the protection against these diseases. We take advantage of an international longitudinal study of the EU to do so. In the PASTURE / EFRAIM study more than 1000 children participate, half of them growing up on a farm and half not. The study has been initiated during pregnancy, and the children are followed-up since birth. The CK-CARE project benefits from this international study by obtaining biological samples and epidemiological information of the children and contributes to it by providing additional data and analyses. As a means to learn about the reaction of the children’s immune system to environmental exposures, we measure expression of various genes, especially of the innate immune system, and we then correlate these data with data about environmental exposures and health outcome. In the period covered by this report, we have focused on factors influencing the development of atopic dermatitis; the results have been published in the Journal of Allergy and Clinical Immunology Editor’s comment on the article

Research breakthrough in understanding how prenatal contact with farm animals protects children from atopic dermatitis at age 2

The origin of allergic diseases, such as atopic dermatitis (AD), is complex and involves an interaction of genetic and environmental factors with the immune system. AD is a chronic, painful inflammation of the skin, often occurring in early infancy, that affects up to 20% of the children in industrialized countries. There is a great need to better understand this disease and find answers for helping those who suffer from it. Research evidence exists showing that pregnant women exposed to farm animals and the bacteria in the farm environment have children with a lower incidence of allergic disease. However, this protective effect for AD has not yet been consistently proven. In a report in an upcoming issue of the Journal of Allergy and Clinical Immunology, to be found online now at www.jacionline.org, Roduit and colleagues analyze the effect of prenatal environmental exposures and genetic mechanisms on the development of AD in the first 2 years of life. The authors studied children who participated in the Protection against Allergy-Study in Rural Environments (PASTURE/EFRAIM) which included children from rural areas in 5 European countries (Austria, Finland, France, Germany, and Switzerland). Of the 1,063 children included in this study, there were 508 born to farmers and 555 to non-farmers. The authors found that children with mothers having contact with farm animals and cats during their pregnancies had a reduced risk of developing

atopic dermatitis in the first 2 years of life. They also found evidence that in these children, the activation of two genes that are key to innate immunity was associated with decreased doctor diagnoses of allergic disease. These findings offer strong support to the theory that gene-environment interactions with the developing immune system play a role in the development of atopic dermatitis in young children.

Abstract of the article:

Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis, Caroline Roduit et al.

Background: Cross-sectional studies have suggested that prenatal farm exposures might protect against allergic disease and increase the expression of receptors of the innate immune system. However, epidemiological evidence supporting the association with atopic dermatitis remains inconsistent.

Objective: To study the association between prenatal farm-related exposures and atopic dermatitis in a prospective study. We further analysed the association between the expression of innate immune genes at birth and atopic dermatitis.

Methods: 1063 children who participated in a birth cohort study, the Protection against Allergy-Study in Rural Environments were included in this study. Doctor diagnosis of atopic dermatitis was reported by the parents from 1 to 2 years of age by questionnaire. Gene expression of Toll-like receptors (TLRs) and CD14 were assessed in cord blood leucocytes by quantitative PCR.

Results: Maternal contact with farm animals and cats during pregnancy had a significantly protective effect on atopic dermatitis in the first two years of life. The risk of atopic dermatitis was reduced by more than half among children with mothers having contact to 3 or more farm animal species during pregnancy compared to children with mothers without contact (adjusted odds ratio, 0.43; 95%CI, 0.19-0.97). Elevated expression of TLR5 and TLR9 in cord blood was associated with decreased doctor diagnosis of atopic dermatitis. A significant interaction between polymorphism in TLR2 and prenatal cat exposure was observed on atopic dermatitis.

Conclusion: Maternal contacts to farm animals and cats during pregnancy have a protective effect on the development of atopic dermatitis in early life, which is associated with a lower expression of innate immune receptors at birth.

The article has been chosen as Editor’s Choice, and a press release has been released and published e.g. on the web site of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (<http://www.aaaai.org/media/jaci/content.asp?contentid=10389>):

Forschungsbereich C – Innovative Diagnostik und Therapie

Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, München

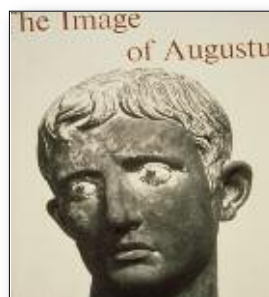


Die starke Zunahme allergischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten hat dazu geführt, dass in den meisten Industrienationen der Welt bereits 20 – 25 % der Bevölkerung von Allergien betroffen sind. Dies macht Anstrengungen zu einer Früherkennung der Allergie-Entwicklung vordringlich, wenn Massnahmen zur Prävention greifen sollen. Denn nur eine frühe

Diagnose kann zu effektiven Präventionsprogrammen in der Bevölkerung und zu besseren Behandlungsmöglichkeiten bei einem betroffenen Individuum führen. Es ist wichtig, dass dies zu einem Zeitpunkt geschieht, bevor es bei dem betroffenen Menschen zur Entwicklung chronischer und bleibender Gesundheitsschäden kommt. Deshalb sollen die Arbeiten des Forschungsbereiches C dazu beitragen, über neue Wege der Diagnostik bessere Möglichkeiten zur Verhinderung bzw. Behandlung von Allergien zu entwickeln. Im Berichtszeitraum standen folgende Projekte im Vordergrund:

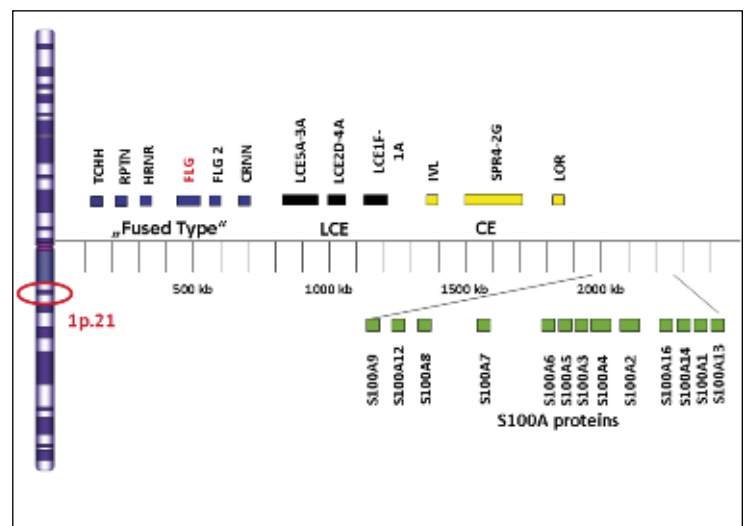
Molekulare Genetik von Atopie und atopischem Ekzem (Neurodermitis)

Dass die häufigsten allergischen Erkrankungen – nämlich Asthma, Rhinokonjunktivitis („Heuschnupfen“), Ekzem (= Neurodermitis) – familiär vermehrt auftreten, ist seit langem bekannt. Als frühes Beispiel könnte schon Kaiser Octavian Augustus als erster „Atopiker“ gesehen werden, der wahrscheinlich an allen drei Krankheiten litt und in dessen Familie ähnliche Allergien berichtet werden. Zwillingsstudien haben gezeigt, dass eineiige Zwillinge sehr viel häufiger konkordant von Allergien betroffen sind, als zweieiige Zwillinge, die unter gleichen Umweltbedingungen heranwachsen. Dennoch ist die genaue Natur der genetischen Prädisposition zur Allergie-Entwicklung noch weitgehend unbekannt. Durch molekular-genetische Untersuchungen an grösseren Gruppen von Betroffenen und Normalpersonen in der Bevölkerung wurde die genetische Basis dieser Disposition genauer charakterisiert. Es wurden im wesentlichen zwei verschiedene methodische Ansätze verwendet:



- Zunächst wurden Polymorphismen von bestimmten Kandidaten-Genen untersucht, deren Produkte eine Rolle in der allergischen Entzündung spielen.
- Mit einer Genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) gelingt es, durch Untersuchung des ganzen Genoms neue Gen-Orte zu finden, die mit bestimmten Merkmalen allergischer Erkrankungen statistisch signifikant verbunden sind.

Besonderes Interesse fand das epidermale Protein Filaggrin (FLG), dessen Gen bei Patienten mit extrem trockener Haut (Fischschuppenkrankheit „Ichthyosis vulgaris“) bestimmte homozygot auftretende Mutationen aufweist, welche im heterozygoten Zustand das Risiko zur Entwicklung einer Neurodermitis um das 3-fache erhöhen. Die Filaggrin-Mutation erklärt jedoch die Zusammenhänge nicht völlig, da lediglich 40 % der Patienten eine derartige Mutation aufweisen und auch gesunde Personen eine Filaggrin-Mutation tragen können. Die FLG-Mutation ist jedoch bislang der stärkste bekannte genetische Risikofaktor für die Entwicklung eines atopischen Ekzems. Sie kann erklären, warum Patienten mit Neurodermitis unter trockener Haut leiden, und die Barrierefunktion ihrer Haut gestört ist. Dies führt zu einem leichteren Eindringen von schädlichen Umweltstoffen, u. a. auch von Allergenen, die dann die krankmachende Immunreaktion induzieren können. Das Gen von Filaggrin wird auf dem sogenannten „epidermalen Differenzierungs-komplex“ (EDC) auf Chromosom 1 kodiert (siehe Abbildung).



Eine wichtige Mutation (rot), die das Risiko eine Neurodermitis zu entwickeln, um das 3-fache steigert, liegt auf Chromosom 1 im sog. epidermalen Differenzierungs-komplex.

The important FLG mutation which increases the risk of development of atopic eczema threefold is located on chromosome 1 within the epidermal differentiation complex.

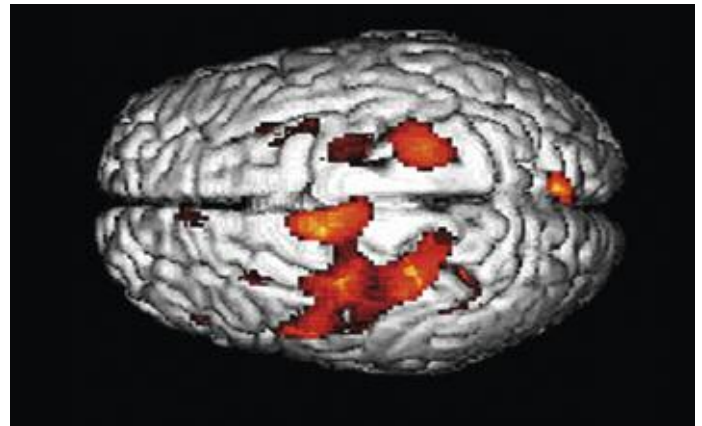
Im Hinblick auf die Eigenschaft zur erhöhten Bildung von Immunglobulin E, welche ein klassisches Charakteristikum atopischer Erkrankungen darstellt, fanden sich Assoziationen zu Mutationen am hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεR 1).

In dem ersten GWAS zum Merkmal „Atopisches Ekzem“ fand sich ein neuer Gen-Polymorphismus auf Chromosom 11, dessen Funktion bislang nicht erklärt ist, der aber in starker Assoziation zu Neurodermitis steht.

Phänotypisierung von atopischem Ekzem und Juckreizforschung

Bei den Studien zur molekularen Genetik von Atopie und atopischem Ekzem wurde immer klarer, wie wichtig die exakte Beschreibung und Definition klinischer Merkmale („Phänotypisierung“) der untersuchten Krankheit ist, damit in den gross angelegten Studien und aufwendigen Methoden aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können. Die hohe Kunst der klinischen Diagnostik ist damit wieder ins Zentrum der Wissenschaft gerückt. Dies gilt gerade für eine so facettenreiche und in unterschiedlicher Morphologie auftretende Hautkrankheit wie das atopische Ekzem. Während bei vielen Hautkrankheiten die sogenannte Primäreffloreszenz – das heisst die typische Ersterscheinung – klar bekannt ist, ist dies beim atopischen Ekzem immer noch Gegenstand von Kontroversen. Wahrscheinlich steht Juckreiz als subjektives Symptom am Anfang der Entzündungskaskade, was die morphologische Vielfalt und „Verwaschenheit“ dieser schweren Hautkrankheit illustriert. Juckreiz ist als subjektives Symptom jedoch sehr schwer objektiv zu erfassen. So wurden zunächst mit Hilfe einer EDV-gestützten experimentellen Juckreiz-Auslösung Methoden entwickelt, die es erlauben, Juckreiz-Empfindung individuell zu quantifizieren; dies wird mit Hilfe einer Visual-Analog-Skala auch in der Praxis umgesetzt.

Ferner wurden Methoden zur Objektivierung von Juckreiz unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren entwickelt. In der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gelang es, die Aktivierung bestimmter Gehirnregionen nach Auslösung von Juckreizempfindung bildlich darzustellen (Abbildung). Befunde bei Patienten mit stark juckendem atopischem Ekzem zeigen Auffälligkeiten im Verhältnis von aktivierenden zu supprimierenden Impulsen im Zentralnervensystem, was durch Einsatz von funktionellem Magnetresonanz-Imaging (fMRI) gelang. Neben den Aktivierungen sensorischer und motorischer Grosshirnareale, welche für den Kratzreflex stehen, erscheinen auch Aktivierungsmuster im limbischen System, das sind die Gehirnareale, die an der Verarbeitung emotionaler Prozesse beteiligt sind.



Die experimentelle Auslösung von Juckreiz beim Menschen aktiviert auch verschiedene Grosshirnareale, hier in rot dargestellt. Der Nachweis gelingt mit bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Darsow, Czega et al 2004).

The activation of different brain areas provoked by histamine mediated itch induction can be visualized with modern imaging techniques like positron emission tomography (Darsow, Czega et al 2004).

Durch Entwicklung einer neuen Methodik mit schnellem Temperaturwechsel bei mittleren Bereichen (25 °C und 32 °C) gelang es, das phasische Ein- und Ausschalten einer Juckreizempfindung für funktionelle Studien einzusetzen. Bislang war dies nicht möglich gewesen, da eine einmal gestartete Juckreizempfindung erst über längere Zeiträume nach 10 - 15 Minuten spontan abklang. Dieses Modell bietet zum ersten Mal eine echte Grundlage für Human-experimentelle Studien zur Prüfung neuer Juckreiz-bekämpfender Strategien bzw. Medikamente.

Der von der Arbeitsgruppe speziell entwickelte Fragebogen zur Ermittlung unterschiedlicher Juckreizqualitäten (Eppendorfer-Juckreiz-Questionnaire EIQ) konnte im Einsatz bei verschiedenen juckenden Hauterkrankungen tatsächlich qualitative Unterschiede in der Juckreizempfindung objektivieren.

Ein grosses Problem bei klinischen Studien zu atopischen Erkrankungen ist die objektive Beurteilung des aktuellen Schweregrades, da diese Erkrankungen über den zeitlichen Verlauf hin deutlich in ihrer Intensität schwanken. Dazu wurde mit einer internationalen Arbeitsgruppe das klassische System „Scoring Atopic Dermatitis“ (SCORAD) als Schweregradskala entwickelt, die neben der subjektiven Symptomatik und der Ausdehnung der befallenen Körperoberfläche auch die Intensität einzelner ekzematöser Hautveränderungen erfasst. In Zusammenarbeit von Münchner Haut- und Allergieklinik und Hochgebirgsklinik in Davos

mit einer internationalen Expertengruppe wurde jetzt ein neues Modul entwickelt, das eine Selbstbeurteilung durch den Patienten unter Zuhilfenahme geeigneten Bildmaterials erlaubt: Dieser Patientensorientierte SCORAD (PO-SCORAD) ermöglicht in der Kommunikation zwischen Arzt und Patient in der Langzeitbeobachtung eine effektivere Beratung und Führung im Hinblick auf therapeutische Massnahmen.

Verbesserte Allergiediagnostik durch Einsatz molekularer Allergene am Beispiel der Anaphylaxie

Unter Anaphylaxie versteht man die schwerste Verlaufsform einer akuten allergischen Reaktion, die lebensbedrohlichen Charakter annehmen kann (anaphylaktischer Schock). Die häufigsten Auslöser sind im Kindesalter Lebensmittelallergene, bei Erwachsenen Insektenstiche oder Arzneimittel. Am besten untersucht ist die Insektengift-Anaphylaxie. 2–5% der Bevölkerung leiden an einer potentiellen lebensbedrohlichen Allergie gegen Stiche von Hautflüglern (Hymenopteren) wie Bienen, Wespen, Hornissen. Diese lebensbedrohliche Allergie kann durch eine Allergen-spezifische Immuntherapie (ASIT) kausal behandelt werden, allerdings nur mit Erfolgsraten von 80–90%. Ein gewisser Prozentsatz der Patienten erweist sich in der kontrollierten „Stichprovokation“ unter Notfallbedingungen trotz regulärer Hyposensibilisierung als ungeschützt.

Diese Patienten wurden nun speziell mit neuen Reagenzien von molekular charakterisierten Einzelallergenen aus den relevanten Insektengiften untersucht. Man weiss, dass auch im gereinigten Bienen- oder Wespengiftextrakt mindestens zehn verschiedene Allergene nachweisbar sind, die von betroffenen Individuen unterschiedlich stark erkannt werden. Die Arbeitsgruppe ist beteiligt an der Charakterisierung neuer bislang unbekannter Allergene aus Bienen- und Wespengift, so zum Beispiel an dem Allergen saure Phosphatase (Api m 3) im Bienengift. Durch Auftrennung einzelner Allergene aus Bienen- und Wespengiftextrakten und Untersuchung der dagegen gerichteten Antikörperantwort von Patienten mit Insektengift-Anaphylaxie gelang es, Muster allergischer Antworten zu charakterisieren, wobei sich eine starke IgE-Antwort gegen Api m 3 bei den Patienten fand, die in der Stichprovokation trotz regulärer Hyposensibilisierung mit Bienengiftextrakt nicht geschützt waren. Eine weitere Ergänzung der Allergie-Diagnostik bei Insektengift-Anaphylaxie besteht in dem Nachweis der zellulären Überempfindlichkeit von basophilen Leukozyten durch Messung der Basophilen-Aktivierung nach Stimulation mit Allergenen aus Bienen- oder Wespengift.

Durch den Einsatz von molekularen Allergenen konnte auch die Diagnostik besonders komplexer Fälle von Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie verbessert werden. So gibt es Patienten, wo es nur nach Zusammenwirken verschiedener externer Faktoren, nämlich z. B. Stress, körperliche Anstrengung, Einnahme bestimmter Medikamente und Allergenexposition, zum Auftreten von Symptomen kommt (sogenannte Summations-Anaphylaxie). So gelang es, das Weizenprotein Omega-5-Gliadin als ein Allergen aus Weizenmehl zu identifizieren, das bei solchen Patienten eine Summations-Anaphylaxie auslösen kann. In Zusammenarbeit mit der Sportmedizin werden die Untersuchungsmethoden der körperlichen Anstrengung während der Allergieprovokation durch Quantifizierung der sportlichen Leistung besser standardisiert.

Neue therapeutische Optionen

Aus den Ansätzen zur verbesserten molekularen Allergie-Diagnostik bei Insektengift-Anaphylaxie folgten Untersuchungen zu verbesserten therapeutischen Massnahmen mittels Komponentenbasierter („component-resolved“) Immuntherapie. Die Arbeitsgruppe ist an verschiedenen klinischen Studien zu neuen Modalitäten der Allergen-spezifischen Immuntherapie (ASIT) beteiligt.

Durch Einsatz von immuntherapeutischen Prozeduren im Allergen-freien Milieu des Davoser Hochgebirgsklimas wurde ein Projekt „Davoser Immuntherapie“ gestartet, welches den Beginn einer ASIT bei Risikopatienten in Form einer Schnellhyposensibilisierung in der Hochgebirgsklinik Davos erlaubt (Kooperation mit Forschungsbereich E).

Der Forschungsbereich C befasst sich auch mit der Untersuchung unkonventioneller Methoden im Hinblick auf mögliche anti-allergische Wirksamkeiten. Es gelang, in einer selektiv ausgewählten Gruppe von Freiwilligen zu zeigen, dass die klassische Akupunktur in einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie einen signifikanten Juckreiz-hemmenden Effekt besitzt.

Wissenschaftliche Mitarbeiter

Dr. rer. nat. Hans-Jörg Baurecht
Dr. med. Liliana Cifuentes
Prof. Dr. med. Ulf Darsow
Dr. med. Regina Franz
Dr. med. Martine Grosber
Jarmila Liptak
Dr. med. Matthias Möhrenschrager
Prof. Dr. med. Markus Ollert
PD Dr. Florian Pfab
Hanna Prucha
PD Dr. Stephan Weidinger
Sibylle Walter

Kooperationen

PD Dr. med. Michael Valet (TU München)
Prof. Dr. med. Thomas Tölle (TU München)
Prof. Dr. rer. nat. R. Bretenkamp (Hamburg)
Prof. Dr. Bruce Rosen (Boston-Harvard)
Prof. W. Cookson (London)
Prof. I. McLean (Glasgow)
Prof. A. Irvine (Dublin)

Die Arbeitsgruppe ist beteiligt

am „Aktionsplan gegen Allergien“ des Bundesministeriums für Ernährung, Lebensmittel und Verbraucherschutz (BMELV) der deutschen Bundesregierung

an der Entwicklung von Guidelines „Management of atopic eczema“ (Leitlinien zur Therapie des atopischen Ekzems) durch verschiedene europäische Fachgesellschaften (Federführung: J. Ring, U. Darsow)

an der Entwicklung eines neuartigen Konzeptes zur Schulung von Patienten mit Anaphylaxie durch die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie-Training und Edukation (AGATE) (J. Ring, K. Brockow, U. Darsow, C. Kugler, M. Grosber, J. Liptak)

an der Durchführung von „Train-The Trainer“-Seminaren im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitis-Schulung (AGNES) in der Neurodermitis-Akademie München-Alpenraum (München-Wangen-Gaissach-Davos) (C. Schnopp, C. Kugler, U. Darsow, K. Brockow, J. Ring).

Publikationen

Jungerstedt JM, Scheer H, Mempel M, Cifuentes L, Baurecht H, Høgh JK, Hellgren LI, Jemec GBE, Agne T, Weidinger S. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65:911-8

Mahachie John JM, Baurecht H, Rodríguez E, Naumann A, Wagenpfeil S, Klopp N, Mempel M, Novak N, Bieber T, Wichmann HE, Ring J, Illig T, Cattaert T, Van Steen K, Weidinger S. Analysis of the high affinity IgE receptor genes reveals epistatic effects of FCER1A variants on total IgE levels and eczema risk. *Allergy* 2010; 65:875-82.

Mirceva V, Hein R, Ring J, Möhrenschrager M. A case of multiple angiomas without any angiokeratomas in a female heterozygote with Fabry disease. *Australasian J Dermatol* 2010; 51:36-38

Möhrenschrager M, Lauenstein M, Ring J, Steiner C. Synophrys. *European J Medical Genetics* 2010; 53:225-226

Möhrenschrager M, Ring J, Lauener R. A boy with a one-sided rash. *European J Pediatr* 2010; 170: 539-540

Pallas S, Huss-Marp J, Ring J, Behrendt H, Eberlein B. Charakterisierung von Patienten mit umweltbezogenen Gesundheitsstörungen an einer dermatologisch-allergologischen Klinik. *Umweltmed Forsch Prax* 2010; 15:135-147

Plötz S, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerging Drugs* 2010; 15:1-19

Ehrung

Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring erhielt den Clemens von Pirquet Award for Outstanding Contributions in Clinical Research an der Tagung der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) London 2010

Research Area C – Innovative Diagnostics and Therapy (Summary)

Head: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, Munich

The increase in prevalence of allergic diseases makes preventive strategies mandatory. Early and reliable diagnosis is a prerequisite of effective prevention programs. In research area C the following projects were in the focus:

Molecular genetics of atopy and atopic eczema

It was already known in ancient times that atopic diseases – asthma, rhinoconjunctivitis (hay fever), eczema – occur in families; the first documented atopic individual may have been imperator Octavianus Augustus. Twin studies have shown that monozygous twins are much more frequently affected than heterozygous twins growing up under the same environmental conditions. However, the exact nature of the genetic predisposition for allergy is still largely unknown.

In a candidate gene approach, polymorphisms of genes were investigated, where a role for allergic inflammation was suspected. Of special interest was the epidermal protein filaggrin (FLG), which when mutated in a homozygous way, leads to the autosomal dominant disease ichthyosis vulgaris. In heterozygous FLG mutations, there is a threefold increased risk for atopic eczema. FLG mutation is so far the strongest known risk factor leading to a disturbed barrier function which consequently allows enhanced penetration of allergens. The filaggrin gene is on chromosome 1 part of the so-called epidermal differentiation complex (EDC) (see figure p.13).

With regard to the abnormal immune reaction with elevated immunoglobulin E levels, associations to mutations in the gene encoding for the high affinity IgE receptor were found. In a genome-wide association study (GWAS), it is possible to find by screening the whole genome, totally new loci, which are not yet known to be associated with allergy. In the first GWAS using the actual disease “atopic eczema” as outcome parameter, a new gene polymorphism was found on chromosome 11q with a very strong association to atopic eczema.

Phenotypes of atopic eczema and itch research

All studies involved in molecular genetics underline the importance of clinical characterization (“phenotyping”) of diseases or disease symptoms. Itch is one of the major symptoms of allergic skin diseases and by its subjective character very difficult to measure in an objective manner. Using various methods including electronic data analysis an objective measurement of itch intensity was developed. Using modern imaging techniques like positron emission tomography (PET), it was possible to visualize the itch sensation in the central nervous system (see figure p.14). Among the brain areas activated during itch sensation, apart from sensory and motor areas, also activation patterns in the

limbic system were found, which are suggestive for involvement of emotional processes.

The severity grading of atopic diseases is still a problem. In eczema the scoring system “scoring atopic dermatitis” (SCORAD) has been standardized by international groups. In the last year, in a cooperation with the European Task for Atopic Dermatitis, a patient-oriented scoring system (PO-SCORAD) was developed and evaluated, where the patient himself can learn to objectively identify and characterize the severity of the actual eczema lesions.

Molecular allergens and diagnosis of anaphylaxis

Anaphylaxis is the most severe form of an acute allergic reaction with a life-threatening character. The best examined form is insect venom anaphylaxis with a prevalence of 2% - 5% in the population. In characterizing new and so far unknown allergens from bee and wasp venom, it was possible to improve the diagnostic accuracy: by isolating single allergens from bee venom extract like the allergen acid phosphatase (Api m 3), it was possible to gain relevant information with regard to allergen-specific immunotherapy (ASIT). Measuring IgE antibodies against the wheat protein Omega-5-Gliadin allows the characterization of a subgroup of individuals who develop anaphylaxis only in combination with physical exercise and wheat consumption as a form of so-called “summation anaphylaxis”.

Novel therapeutic options

The use of allergen-specific immunotherapy (ASIT) was studied under varying climate conditions: in high risk patients with severe allergy against house dust mites, rush hyposensitization with house dust mite was initiated in the allergen-free environment of the high-altitude climate of Davos (“Davos immunotherapy”), which then was continued under normal conditions at home at low altitude (cooperation with research area E).

In evaluating the efficacy of unconventional methods, acupuncture was studied in a double-blind placebo-controlled trial and found to have an antipruritic effect.

The complex nature of therapeutic regimens in the acute anaphylactic reaction requires a very well informed and motivated patient. Therefore, a novel concept of educational program “anaphylaxis school” was developed together with the working group “Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation” (AGATE); this concept for adults and children with severe anaphylactic reactions was developed and will be standardized and quality-controlled through “Train the Trainer” seminars before it will be propagated in the German-speaking countries (Germany, Switzerland, Austria).

Forschungsbereich D – Mechanismen schwerer Allergien

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



In diesem Arbeitsbereich werden diejenigen Mechanismen erforscht, welche bei schweren Allergikern und Asthmatikern zur Entwicklung von Krankheitssymptomen führen trotz Therapien, die dem Stand der Wissenschaft entsprechen.

Im 2010 wurden neue Moleküle identifiziert, welche die Funktion von einer speziellen Zelle steuern, die letztlich über die Entstehung und den Schweregrad einer Allergie entscheiden. Deren genauere Charakterisierung wird in Zukunft zu neuen, kurativen Therapien führen. Es wurde auch gezeigt, dass die abnorm hohe Durchlässigkeit der Epithelien bei Asthmatikern auf Störungen von Zell-Zell-Kontakten beruht. Diese sind mit Entzündungsprozessen verbunden, die zu Umbauvorgängen im darunter liegenden Bindegewebe führen.

Die im Berichtsjahr erzielten Ergebnisse wurden der wissenschaftlichen Öffentlichkeit auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt, sowie in neun Publikationen in hochrangigen Journalen veröffentlicht.

Zelluläre und molekulare Mechanismen der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis (Neurodermitis) ist eine komplexe, chronisch-entzündliche Hautkrankheit. Die Ursachen sind vielfältig, eine genetische Prädisposition sowie verschiedene Umweltfaktoren gehören dazu. Verschiedene Zellen des Immunsystems, bzw. deren Aktivierung, spielen dabei eine wichtige Rolle. Zu diesen Immunzellen gehören u.a. die sogenannten T-Zellen, Dendritische Zellen, Makrophagen, Mastzellen und eosinophile Granulozyten. T-Zellen werden in Th (T Helfer)1-, Th2-, Th17- und den erst seit Neuerem bekannten Th9- und Th22-Zellen unterschieden.

Man kann zwischen einer akuten und einer chronischen Phase der atopischen Dermatitis unterscheiden. Der Initial-Mechanismus, welcher zur Induktion der Hautentzündung führt, ist nicht bekannt. Bekannt ist, dass in der akuten Phase Th1- und Th2-Zellen über die Dendritischen Zellen aktiviert werden. Auf dem Weg von den Lymphknoten in die Haut sterben jedoch viele Th1-Zellen ab, so dass die Haut in der akuten Phase primär von Th2-Zellen infiltriert wird. Dadurch kommt es zur Freisetzung von Botenstoffen und einer Hemmung von antimikrobiellen Stoffen, die das Wachstum von Mikroorganismen begünstigen. Durch die Aktivierung bestimmter Zellen kommt es dann durch die Absonderung von Botenstoffen zu einem Switch von der chronischen in die akute Phase.

In der akuten Phase juckt die Haut oft stark und es kommt zu wässrigen wunden Stellen. Die chronische Phase hingegen ist charakterisiert durch die sogenannten Th0/1-Zellen. In dieser Phase verändert sich die Haut durch andauernde Entzündungen und Zellen sterben ab. In diesem Jahr konnten zwei SIAF-Publikationen zeigen, dass IL-32 und TWEAK ebenfalls eine wichtige Rolle in der Keratinozyten-Apoptose spielen.

Der Einfluss von Zell-Zell-Verbindungen auf die Entwicklung und Prävention von chronischen Entzündungen der Atemwege

Chronische Erkrankungen der Atemwege schränken die Lebensqualität von Patienten stark ein und ihre Häufigkeit steigt stetig an. Zell-Zell-Verbindungen, sogenannte „Tight Junctions“, ermöglichen einen festen Zusammenhalt zwischen benachbarten Zellen. Sie sind verantwortlich für die Undurchlässigkeit von Oberflächengewebe (Epithel). Sie fungieren als Barriere, die das Eindringen von Fremdstoffen verhindert.

Chronische Entzündungen stehen zentral in der Entwicklung von Krankheiten, wie im Asthma und in der chronischen Nebenhöhlenentzündung (Rhinosinusitis). Tight Junctions können undicht werden und somit zu einem vermehrten Eindringen von Erregern und Allergenen in das Gewebe führen, oder vermögen andererseits den Abtransport von Entzündungszellen und -botenstoffe zu verbessern. Wir untersuchen den Einfluss verschiedener Immunzellen und deren Botenstoffe auf diese Zell-Zell-Verbindungen.

Das menschliche Immunsystem unterliegt einem ständigen Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und -hemmenden Einflüssen, um einen optimalen Schutz vor Keimen und Tumoren zu gewährleisten, gleichzeitig aber eine überschüssige Abwehrantwort zu vermeiden. Einer der wichtigsten Zelltypen zur Verhinderung überschüssiger Immunreaktionen ist die regulatorische T-Zelle. Sie vermag über unterschiedliche Effektor-mechanismen Entzündungsvorgängen entgegen zu wirken. Wir konnten zeigen, dass sowohl regulatorische T-Zellen als auch IL-35 (einen ihrer Botenstoffe) die Undurchlässigkeit des Lungenepithels herabsetzt. IL-35 ist in der Lage Tight Junctions auf gegenüberliegenden Zellen zu öffnen, was durch den verbesserten Abtransport von Entzündungszellen/-mediatoren zu einer Krankheitslinderung bei Asthmatikern führen könnte.

In einem weiteren Projekt befasst sich unsere Arbeitsgruppe mit Tight Junctions in der chronischen Rhinosinusitis. Erste Ergebnisse zeigen, dass in Gewebe von Patienten mit Nasenpolypen Tight Junctions weniger stark ausgeprägt sind als in gesundem Gewebe. (Abbildung 1: reguläre Anfärbung von Tigh Junctions in

Orange bei gesundem Gewebe, Abbildung 2: unregelmässige und spärliche Anfärbung in Orange bei Polypengewebe. Bei der Öffnung der Zell-Zell-Verbindungen zeigen sich deutliche Parallelen zum Lungengewebe).

Tight Junctions scheinen eine wichtige Rolle in Entzündungen der Atemwege zu spielen und bieten somit einen sehr guten Ansatzpunkt für zukünftige therapeutische Massnahmen, was letztendlich zu einer Erhöhung der Lebensqualität der Patienten führt.

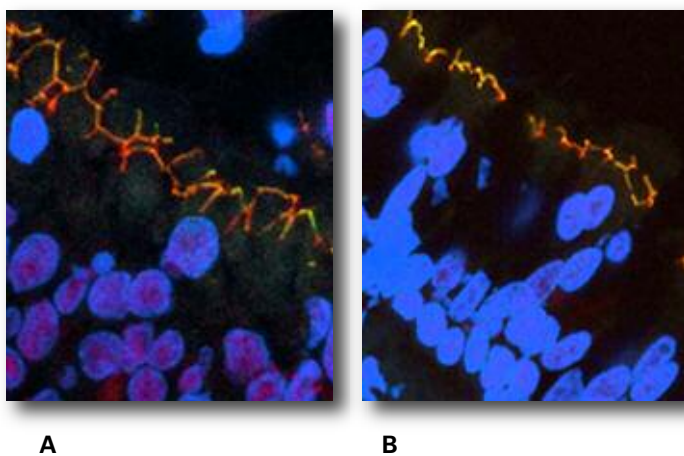


Abb 1: Tight Junctions sind bei chronischer Rhinosinusitis mit Polypen vermindert. (A) Nasennebenhöhlschleimhaut von gesundem Patientengewebe. (b) Nasennebenhöhlschleimhaut von einem Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Polypen.

Figure 1: Decreased tight junction molecule expression in chronic rhinosinusitis with polyps. (A) Paranasal sinus mucosa of healthy tissue. (B) Paranasal sinus mucosa from a patient with chronic rhinosinusitis with polyps.

Claudin-1-Expression in bronchialer glatter Muskulatur verstärkt den chronischen Atemwegsumbau bei Patienten mit einem Asthma bronchiale

Bei Asthma kann es durch längere Entzündung zu einer irreversiblen Veränderung der Atemwege kommen, so dass man von chronischem Asthma spricht. Dabei kann es dazu kommen, dass in Asthmapatienten die glatte Muskulatur übermässig wächst. Bislang gibt es hierfür keine Behandlungsmöglichkeit.

Tight Junctions-Proteine sind Zell-Zellverbindungsproteine, spielen aber auch bei Wachstum oder Teilung der Zelle eine Rolle. Wir untersuchen die Regulation und die Funktion in glatten Muskelzellen der Bronchien.

Das Tight Junction-Protein Claudin-1 wird von entzündungsfördernden Botenstoffen hochreguliert. Wir haben Muskelzellen so verändert, dass sie Claudin-1 in grossen Mengen produzieren

und konnten zeigen, dass die Zellteilung dadurch beschleunigt wird. Desweiteren beeinflussen Claudin-1-Proteine, dass sie für die Gefässneubildung und die Veränderung der Atemwege wichtig sind. So zeigen Asthma-Patienten mehr Claudin-1 in ihren Lungen als gesunde Menschen. Diese wichtige Erkenntnis ist die Grundlage für neue Therapien, die Claudin-1 im Asthma regulieren, und somit den Übergang vom akuten Asthma in ein chronisches Asthma verhindern könnte.

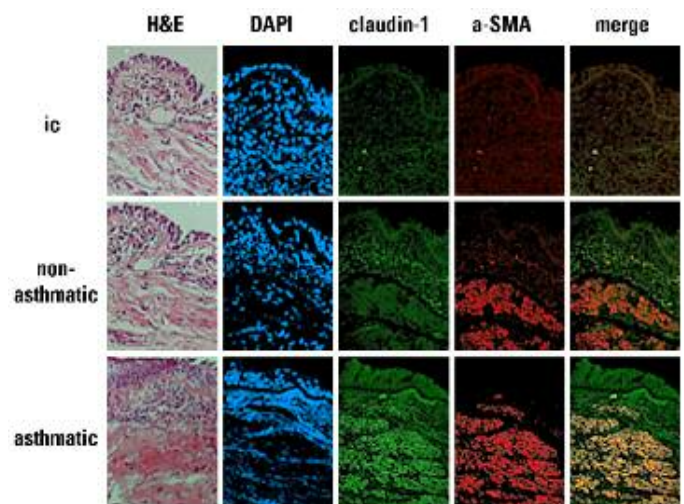


Abb. 2: Starke Claudin-1 Expression in Lungenbiopsien von Asthmapatienten. Lungenbiopsien wurden von gesunden Probanden und Asthmapatienten entnommen und die Claudin-1 Expression wurde mittels Fluoreszenzmikroskopie untersucht. Links dargestellt eine Hämotoxilin-färbung, die die histologische Struktur der Lungenbiopsie zeigt. Blau angefärbt sind die Zellkerne (DAPI), grün angefärbt Claudin-1 und rot a-SMA. Claudin-1 war in Asthmapatienten stark exprimiert verglichen mit den gesunden Kontrollen.

Figure 2: Strong claudin-1 expression in lung biopsies from asthma patients. Lung biopsies were taken from healthy individuals and asthma patients and the claudin-1 expression was analyzed by fluorescence microscopy. The hematoxyline eosin staining shows the histological structure of the lung biopsy. Blue stained are the cell nuclei (DAPI), green stained claudin-1 and red anti-smooth muscle actin. Claudin-1 was highly expressed in asthma patients compared with healthy controls.

Regulatorische B-Zellen in Allergie

Den ersten Schritt bei Allergien nennt man allergische Sensibilisierung, bei diesem Prozess entwickelt der Betroffene Allergen-spezifische T-Helfer-2-Zellen (Th2). Diese Th2-Zellen interagieren mit den Allergen-spezifischen B-Zellen und produzieren die Botenstoffe Interleukin (IL)-4 und IL-13. Dadurch

induzieren Th2-Zellen die Produktion von Allergen-spezifischen IgE-Antikörper durch B-Zellen. IgE-Antikörper sind die wichtigsten Mediatoren bei allergischen Erkrankungen. Durch IgE kann es zur Freisetzung von Histaminen und Heparin von Mastzellen kommen, was wiederum allergische Symptome auslöst.

Eine andere Art von T-Helfer-Zellen, nämlich die regulatorischen T-Zellen, produzieren IL-10. IL-10 unterdrückt die Aktivierung von Th2-Zellen und induziert die Produktion von IgG4-Antikörper durch B-Zellen. Allergen-spezifische IgG4-Antikörper schützen gegen Allergien. Derzeit gibt es nur eine Allergie-Therapie: Die spezifische Immunotherapie (SIT) oder Hyposensibilisierung. Bei dieser Therapie werden über längere Zeit (oft mehrere Jahre) ansteigende Dosen des Allergens gespritzt. Bei einer erfolgreichen Hyposensibilisierung nimmt das Allergen-spezifische IgG4 zu.

Unsere aktuelle Studie zeigt, dass B-Zellen das Immunsystem durch die Bildung von IL-10 und IgG4 regulieren. Wir haben humane B-Zellen aus dem Blut isoliert und diese in Kulturen stimuliert. Ein kleiner Teil der B-Zellen produzierte IL-10 und kann durch Proteine an der Oberfläche von anderen B-Zellen unterschieden werden. Wir konnten IL-10-produzierende B-Zellen, welche die Allergie unterdrücken, durch 'Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung' aufreinigen (Abb. 3). Zudem konnte bewiesen werden, dass Interleukin-10-sekretierende B-Zellen mehr IgG4 produzieren als andere B-Zellen, bei gleich bleibender IgE-Produktion. Dies weist darauf hin, dass IL-10-produzierende B-Zellen allergische Reaktionen regulieren können. Diese Ergebnisse sind wichtig, denn sie zeigen, dass bestimmte B-Zellen gegen Allergien schützen können.

Der Histamin 2 Rezeptor als Angriffspunkt für die Prävention und Behandlung von Asthma

Allergien und Asthma betreffen ca. 15% der westlichen Bevölkerung und die Tendenz ist steigend. Bislang werden vor allem die Symptome behandelt, was natürlich kein zufriedenstellender Ansatz ist. Sobald man jedoch die Grundlagen kennt, bieten sich neue Ansatzpunkte für Behandlungen und Medikamente. Viele der Symptome werden vom Botenstoff Histamin vermittelt. Wir alle kennen Histamin als Auslöser für das Jucken oder die gerötete Haut bei Allergien, aber es ist relativ wenig über die molekulare Wirkung von Histamin bekannt. Histamin wird im Körper von 4 speziellen Histamin-Rezeptoren (HR), H1R-H4R, erkannt. In unseren Forschungen fokussieren wir uns auf den H2R. Da dieser Rezeptor auch in der Lunge zu finden ist, aber es keine Daten über dessen Funktion bei Asthma gibt, versuchen wir diese Lücke zu schliessen. Dafür nutzen wir ein Mausmodell für akutes Asthma, in dem die Mäuse gegenüber Ovalbumin (OVA; ein Hühnereiweiss) sensibilisiert werden, bevor akutes Asthma hervorgerufen wird. Zusätzlich behandeln wir die Mäuse mit spezifischen Antagonisten zur Blockade (Famotidin) oder Agonisten zur Aktivierung (Dimaprit) des H2R. Während in einer gesunden Lunge nur wenige Zellen zu finden sind, infiltrieren bei Asthma deutlich mehr Zellen die Lungen. In den gesunden Kontrollmäusen (neg. Kontrolle) konnten wir nur eine geringe Menge an Zellen in der bronchoalveolären Lavage detektieren. Im Gegensatz dazu zeigte die Asthma-Gruppe (OVA) einen signifikanten Anstieg der Zellzahl, hauptsächlich auf der Zahl der für Allergien typischen Eosinophilen Zellen basierend. Die Blockade des H2R mittels Famotidin führte zu einem weiteren Anstieg der Zellzahl, wohingegen die Aktivierung des H2R durch Dimaprit die Zellzahl deutlich reduzierte. Gleiches konnte auch in Lungen-schnitten gezeigt werden. Durch eine sogenannte PAS-Färbung

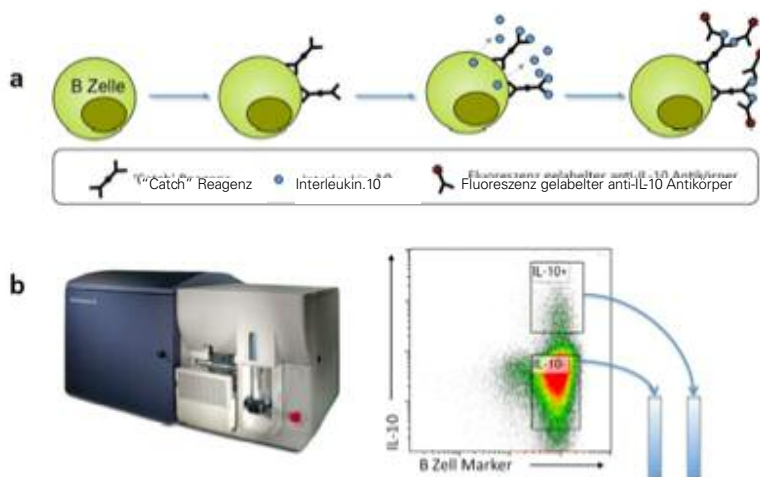


Abbildung 3. Aufreinigung von IL-10-sekretierenden B-Zellen (a) Humane B-Zellen werden für drei Tage mit spezifischen Stimulantien inkubiert und mit einer Art Antikörper ('Catch Reagenz') markiert, welcher mit einem Ende an der Zelloberfläche und mit dem anderen Interleukin-10 (IL-10) bindet. So kann das ausgeschiedene IL-10 indirekt wieder an die Zelle binden. Nach einer 3-stündigen Inkubation kann das so gebundene IL-10 mit einem weiteren fluoreszenzmarkierten Antikörper gebunden und so die IL-10 produzierenden Zellen detektiert werden. (b) Mit einem Durchflusszytometer (FACS) können die so markierten Zellen visualisiert und in spezielle Röhren separiert werden.

Figure 3: Purification of IL-10-secreting B-cells (a) Human B-cells were incubated with specific stimulants and antibodies, which capture the secreted IL-10 on the cell so that the secreted IL-10 binds to the cell surface. After 3-hours incubation, the bound IL-10 with a further fluorescently labeled antibodies and then the IL-10-producing cells are detected. (b) The labeled cells are visualized and separated into special tubes by a flow cytometer.

werden die schleimproduzierenden Becherzellen der Lunge pink angefärbt. In gesunden Mäusen findet man keine dieser Zellen, während sie in asthmatischen Tieren vermehrt auftreten. Durch unsere Studien zeigen wir eine entscheidende Rolle des H2R bei Asthma. Eine Blockade dieses Rezeptors führt zu verstärkten Symptomen, wohingegen die Aktivierung die Symptome deutlich verringert. Unsere Daten tragen dazu bei, die molekulare Grundlage zu erforschen, um gezielt eingreifen zu können und um neue Medikamente gegen Asthma zu entwickeln.

Das T-Zell-Zytokinnetzwerk der chronischen Rhinosinusitis

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) stellt eine der häufigsten Erkrankungen der westlichen Welt dar. Je nach Untersuchung wird eine Häufigkeit von bis zu 16% der westlichen Bevölkerung angenommen. Von einer chronischen Rhinosinusitis wird gesprochen, wenn ein Betroffener über mindestens 12 Wochen an einer behinderten Nasenatmung und/oder vermehrten Nasensekretion leidet und sich weitere Beschwerden wie Gesichtsschmerzen oder -druck und Einschränkungen des Geruchssinns hinzugesellen.

Die zugrundeliegenden Faktoren, die zur Entstehung einer CRS und somit zu einer Chronifizierung des Entzündungsgeschehens beitragen, werden nur unzulänglich verstanden. Abhängig von der Präsenz oder Absenz nasaler Polypen werden zwei Formen der CRS unterschieden. Unabhängig vom Entzündungstyp steht aber ausser Zweifel, dass T-Zellen bedeutend zum Entzündungsprozess und zur Chronifizierung desselben beitragen. Ein besseres Verständnis der T-Zell-Botenstoffnetzwerke könnte dazu beitragen, neue Medikamente zu finden.

In unserer Gruppe untersuchen wir die Rolle von T-Zellen und neuen Botenstoffen und konnten zeigen, dass spezielle T-Zellen, sogenannte Th17-Zellen, im Gewebe von CRS-Patienten die Produktion entzündungsfördernder Botenstoffe bewirken. Sie tragen somit dazu bei, Entzündungszellen anzulocken und verstärken so entzündliche Prozesse. Im Gegenzug konnte ein weiterer Botenstoff (IL-33) nachgewiesen werden, welcher bei Entzündungsprozessen freigesetzt wird und die oben beschriebenen Th17-Zellen hemmt. Basierend auf diesen Daten wurde die, bis dato nicht bekannte, Rolle von Th17-Zellen und IL-33 im Zusammenhang mit CRS beschrieben. Somit konnten neue Angriffspunkte zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis definiert werden.

Das lymphatische Gewebe des Rachenraums als Primärorgan der oralen Toleranzentwicklung

Bei Tonsillen handelt es sich um die Gaumenmandeln, die in der Regel bei einer Mandeloperation entfernt werden. Sie stellen die erste Kontaktstelle des Immunsystems mit über Nahrung oder Atmung aufgenommenen Allergenen dar. Der Mechanismus, ob ein Allergen als „gefährlich“ oder „harmlos“ eingestuft wird, ist bislang nicht ausreichend untersucht worden.

In dem ersten abgeschlossenen Teil der Studie konnte nun jedoch gezeigt werden, dass die Gewöhnung an Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene (z.B. Pollen) in der Tat in den Tonsillen induziert wird. Eine wichtige Gruppe von entzündungshemmenden Immunzellen, nämlich allergen-spezifische regulatorische T-Lymphozyten, sind im Tonsillengewebe deutlich erhöht und vermehren sich insbesondere in der T-Zell-Zone. Sie finden sich in enger Nachbarschaft mit einer anderen Fraktion von Immunzellen, den plasmazytoiden dendritischen Zellen, welche eine zentrale Rolle bei der Signalerkennung und der Vermittlung einer Immunantwort auf Allergene und andere Eindringlinge wie Bakterien oder Viren besitzen. Die Treg-Zellen unterdrücken hierbei eine potentielle Aktivierung des Immunsystems auf eintretende Allergene und erzeugen so eine Immuntoleranz: Das Allergen wird nicht als „gefährlich“, sondern als „harmlos“ eingestuft und es kommt zu keiner allergischen Entzündungsreaktion. Dies geschieht dadurch, dass bei Allergenkontakt zunächst aus naiven T-Lymphozyten durch die Aktivierung über dendritische Zellen funktionell aktive Treg-Zellen entstehen. Diese unterdrücken andere T-Lymphozytenfraktionen, welche normalerweise als Folge der eindringenden Allergene stark proliferieren und eine allergische Entzündungsreaktion hervorrufen. Auf diese Weise reagieren gesunde Menschen nicht mit einer allergischen Reaktion. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass diese Allergentoleranz in der Tat von den beschriebenen Treg-Zellen abhängig ist. Dafür entfernten wir diese in einer Kultur von menschlichem Tonsillengewebe künstlich. Anders als im ursprünglichen Gewebe kam es nach Stimulation mit verschiedenen Allergenen zu einer starken Vermehrung der Entzündungszellen und somit zu einer allergischen Entzündungsreaktion.

Diese Erkenntnisse über die natürliche Toleranzentwicklung in menschlichem Tonsillengewebe können künftig dazu beitragen, neue therapeutische Angriffspunkte für allergische und andere immunologische Erkrankungen zu entwickeln, wie z.B. eine gezielte Desensibilisierung bei Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergien.

Publikationen

Palomares O, Yaman G, Azkur AK, Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. Eur J Immunol 2010 May;4(5):1232-40.

Meyer N, Zimmermann M, Bürgler S, Bassin C, Woehrl S, Moritz K, Rhyner C, Indermitte P, Schmid-Grendelmeier P, Akdis M, Menz G, Akdis CA. IL-32 is expressed by human primary keratinocytes and modulates keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2010 Apr;125(4):858-865.e10.

Jutel M, Akdis M, Akdis CA. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin Exp Allergy. 2009 Dec;39(12):1786-800.

Klunker S, Chong MM, Mantel PY, Palomares O, Bassin C, Ziegler M, Rückert B, Meiler F, Akdis M, Littman DR, Akdis CA. Transcription factors RUNX1 and RUNX3 in the induction and suppressive function of Foxp3+ inducible regulatory T cells. J Exp Med. 2009 Nov 23; 206(12):2701-15.

Akdis M. Immune tolerance in allergy. Curr Opin Immunol. 2009 Dec;21(6):700-7.

Akdis M, Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. Nat Rev Drug Discov. 2009 Dec;8(8):645-60.

Zimmermann M, Koreck A, Meyer N, Basinski T, Meiler F, Simone B, Woehrl S, Moritz K, Eiwegger T, Schmid-Grendelmeier P, Kemeny L, Akdis CA. TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):200-207.e10.

Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):18-27.

Akdis M, Bürgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Quaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):701-721.e70.

Ehrungen

Prof. Dr. Cezmi Akdis wurde zum Präsident der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) gewählt.

Wissenschaftliche Mitarbeiter

Barbara Stanic, MSc
Norbert Meyer, MD
Hiroyuki Fujita, MD, PhD
Angela Treis, MSc
Kerstin Wanke, MSc
Ruth Ferstl, PhD
Maciej Chalibinski, MD, PhD
Stefan Söllner, Sci Tech
Paulina Wawrzyniak, MSc
Thomas Eiwegger, MD
Willem van de Veen, PhD
Michael Soyka, MD

Austauschprogramme

Prof. Mladen Mercep, MD, PhD, Universität Zagreb, Kroatien
Prof. Ioana Agache, MD, Universität Brasov, Rumänien
Dr. Matteo Bonini, MD, Universität Roma, Italien
Prof. Alar Aab, PhD, Universität Tartu, Estland
Agnieszka Wegryzyn, MSc, Universität Wrocław, Polen

Kooperationen

PD Dr. Günter Menz, Hochgebirgsklinik Davos
Prof. Mladen Mercep, Universität Zagreb, Kroatien
Prof. Jan Lötvall, Universität Göteborg, Schweden
Prof. Ioana Agache, MD, Universität Brasov, Rumänien
Prof. Christian J. Virchow, Rostock

Research Area D – Mechanisms of Severe Allergies (Summary)

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

The Research Area of Work package D focuses on the mechanisms that lead to the development of disease symptoms in individuals, who are prone to allergies and asthma despite they receive all available therapies. In 2010, new molecules have been identified, which control the function of allergen-specific cells and tissue cells that are decisive for the development and the severity of allergies. The characterization of these molecules will lead to new curative therapies.

First, the cellular and molecular mechanisms of atopic dermatitis have been focused in our work package. Particularly the mechanisms of eczema formation have been investigated. We demonstrated in two articles that two soluble factors called IL-32 and TWEAK play an important role in skin keratinocyte death leading to eczema formation. Cell-cell connections, so-called "tight junctions" that allow a firm connection between adjacent cells are responsible for the impermeability of surface tissue (epithelium). They act as a barrier, which prevents the penetration of foreign substances such as allergens.

Our initial results show that tight junctions are less pronounced in tissues from patients with nasal polyps of chronic rhinosinusitis compared to healthy tissue. During our investigations of soluble factors that lead to allergic disease, we demonstrated that there are certain molecules called IL-17 and IL-33 that play a role in the induction and maintenance of chronic rhinosinusitis. These data suggest an essential molecular mechanism in allergy development.

In asthma patients, the smooth muscle cells are growing excessively, however there is no treatment that specifically targets that pathological event. Interestingly, the tight junction protein called claudin-1 is upregulated by inflammatory mediators. Smooth muscle cells modified to produce in large amounts of claudin-1 showed that cell division is accelerated. This important finding is the basis for new therapies that could regulate claudin-1 in asthma and thus prevent the transition from acute asthma exacerbation towards a chronic form of asthma.

One important finding is how histamine, an essential mediator of allergic reactions, binds to different receptors and regulates these events. The important roles of histamine in body physiology and

various pathologic events have been well established, whereas new and exciting findings are still being undiscovered. Histamine is not only the major mediator of the acute inflammatory and immediate hypersensitivity responses, but has also been demonstrated to affect chronic inflammation and regulate several essential events in the immune response. The diverse effects of histamine on immune regulation are due to the differential expression and regulation of four histamine receptors and their distinct intracellular signals. Differences in the affinities of these receptors are highly decisive on the biological effects of histamine and agents that target histamine receptors.

Currently, there is only one established method for the curative treatment of allergic diseases. The specific immunotherapy or desensitization is a long time treatment, which often takes several years. A successful specific immunotherapy increases allergen-specific IgG4. Our current study shows that a B cell subset is decisive for this through the production of IL-10 and IgG4. We were able to purify these B-cells for the first time, which have a huge potential to suppress allergic reactions. The mechanism, whether an allergen is classified as "hazardous" or "harmless" has not been examined sufficiently. During our ongoing research, we were able to show that this allergen tolerance is dependent on a T cell subset called T regulatory cells. The major contribution during the last year in this area was the demonstration of how allergen-specific T regulatory cells can develop in human tonsils. This finding is very promising for the generation of novel curative treatment strategies.

The achieved results in 2010 have been presented to the scientific community at many national and international meetings and have been published in nine articles in high-ranking journals.

Forschungsbereich E – Therapie und Rehabilitation

Leitung: Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener, Zürich/Davos



Ziele

Dieser Forschungsbereich verfolgt folgende Ziele:

- Die langfristigen Wirkungen von neuen Behandlungen und Präventionsmassnahmen untersuchen
- Hierfür eine Patientenkohorte aufbauen; Patienten sollen während eines Rehabilitationsaufenthaltes genau charakterisiert werden (klinisch, immunologisch, ev. genetisch) und die Daten sollen erfasst werden.
- Ein System, welches erlaubt, die Patienten nach der Entlassung aus der Klinik zu kontrollieren und zu beraten, soll aufgebaut werden.

Hintergrund

Lange ging man davon aus, dass Asthma, aber auch Neurodermitis bei Kindern eine einheitliche Krankheit sei. Erst in letzter Zeit hat man erkannt, dass sich hinter diesen Krankheitsbegriffen verschiedenen Formen dieser Krankheiten verbergen, die sich unterschiedlich entwickeln; man spricht von verschiedenen Phänotypen der Krankheit, die sich zB aufgrund des Alters, in dem die Krankheit beginnt, unterscheiden. Dies wurde bisher in erster Linie beim kindlichen Asthma beschrieben; die Arbeit im Forschungsbereich B von CK-CARE hat erste Hinweise darauf erbracht, dass auch bei der Neurodermitis unterschiedliche Formen bestehen.

In der Forschung geht es jetzt darum, herauszufinden, welcher Krankheitstyp auf welche Therapien anspricht. Die Grundlage für solche zielgerichteten klinischen Studien ist, die Patienten genau zu untersuchen, um zu erkennen, unter welcher Form der Krankheit sie leiden; man spricht von der Phänotypisierung der Krankheit und der Patienten. Hierfür bestehen einmalig günstige Bedingungen während einer Rehabilitationsbehandlung, da die Patienten über längere Zeit (meist ca 4 Wochen) in der Klinik sind, genau befragt und wiederholt untersucht werden können. Wir wollen mit den Patienten der Hochgebirgsklinik eine solche Patientenkohorte aufbauen.

Mit Hilfe dieser so charakterisierten Patienten sollen dann verschiedene klinische Studien durchgeführt werden, um den Verlauf der verschiedenen Krankheitstypen zu erkennen und die optimale Therapie einsetzen zu können.

Ansatz

Rehabilitationspatienten der Kinderklinik der Hochgebirgsklinik sollen genau zu den Umweltbedingungen, in denen sie leben, sowie zu Häufigkeit, Art und familiärem Auftreten der Beschwerden befragt werden, und während der Hospitalisation sollen detaillierte Untersuchungen stattfinden (Lungenfunktion, Haut, Blut, etc). In Zusammenarbeit mit anderen Forschungsinstituten werden spezielle Untersuchungen durchgeführt (Genetik, Immunologie, Lungenfunktion). Nach der Hospitalisation soll der Verlauf der Krankheit mit Methoden der Telemedizin weiter verfolgt werden. Die so gewonnenen Daten werden im Studienzentrum CK-CARE – HGK erfasst und bilden die Grundlage für zielgerichtete klinische Studien zu neuen therapeutischen und präventiven Ansätzen.

Meilensteine

In unserem Projektbescrieb sind folgende Meilensteine vorgesehen:

- Jahr 1: Erarbeitung der Grundlagen für die Erfassung der Patientendaten (Parameter für Phänotypisierung, etc)
- Jahr 2:
 - Beginn Rekrutierung von Patienten für die Langzeitüberwachung des Asthmas zu Hause.
 - Beginn Rekrutierung von Untergruppen von Patienten, die besondere Therapien erhalten haben (zB Desensibilisierungstherapien).
- Jahr 3: Zwischenanalyse der Daten, gegebenenfalls Anpassung des Vorgehens.
- Jahr 5: Analyse der erhobenen Daten.

Team

Für das Projekt konnte Herr Dr. Andreas Jung gewonnen werden, der sich entschied, mit uns zu arbeiten statt eine Oberarzt-Stelle an der Charité anzunehmen. Herr Dr. Jung betreut auch ein Laborforschungsprojekt am SIAF (20%). Unterstützt wird Dr. Jung ab Juli 2010 durch Fr. Dr. S. Diemer. Für die Erfassung der klinischen Daten der Patienten werden die Assistenten und Assistentinnen der Hochgebirgsklinik eingesetzt (Anstellung in Teilzeit, dem Arbeitsaufwand für die Studie entsprechend).

Vernetzung

Wir freuen uns, dass in der Berichtsperiode eine Vernetzung mit folgenden Gruppen für dieses Projekt erfolgen konnte:

Prof. Michael Kabesch, Universitäts-Kinderklinik Hannover, für eine Zusammenarbeit für die genetische Untersuchung zumindest eines Teils unserer Kinder.

Prof. Urs Frey, Universitäts-Kinderklinik Basel, und Prof. Dr. Peter Sterk, Amsterdam für spezielle Untersuchungen der Lungenfunktion der Kinder.

Prof. Balasz Antus für Untersuchung der Säure der Ausatemluft (pH-Wert im Exhalat) als Mass für die Entzündung der Lunge; diese Kooperation entstand aus einem Besuch von Prof. Antus bei uns im Rahmen des CK-CARE Exchange Programmes.

Dr. J. Wassenberg, Lausanne, und Prof. Ph. Eigenmann, Genf, für eine Studie für eine neue nebenwirkungsärmere Behandlung von Nahrungsmittelallergien.

Etablierung einer Patientenkohorte

Die Kinder und Jugendlichen, die an der HGK aufgrund eines Asthma bronchiales, einer atopischen Dermatitis und/oder aufgrund allergischer Erkrankungen hospitalisiert werden, werden in die Patientenkohorte aufgenommen und entsprechend standardisiert evaluiert und überwacht. In der Anfangsphase dieses Projektes haben wir dies in Papierform, basierend auf den Krankenakten der Patienten gemacht, um mit den ersten klinischen Studien bereits zu Beginn der Projektlaufzeit beginnen zu können.

Parallel dazu haben wir ein elektronisches Fragebogen- und Dokumentationssystem erarbeitet, welches erlaubt, grosse Mengen an klinischen Daten und einheitliche studienspezifische Inhalte schnell zu erfassen. Hierfür greift dieses Projekt auf die Dienste der Firmen Electric Paper® (elektronische Fragebögen) und ITR® (medizinische Datenbanken) zurück. Das Ergebnis ist eine umfassende wissenschaftliche Datenbank, in welcher für jeden Patienten standardisierte Informationen zur Krankheitsgeschichte, Diagnostik, Therapie, zu Krankheitsauslösern und zum Krankheitsschweregrad und -Verlauf zur Verfügung stehen. Anhand dieser Daten kann eine sehr genaue Phänotypisierung jedes einzelnen Patienten durchgeführt werden. Die entsprechenden Fragebögen und Dokumentationsblätter der Untersuchungsbefunde wurden in der Berichtsperiode erstellt und in elektronische Formulare umgewandelt.

Die Patienten führen während des Krankenhausaufenthaltes ein ausführliches Symptom- und Therapietagebuch sowie einen Fragebogen bzgl. der Symptomkontrolle; auch diese Daten werden in die Studiendatenbank eingebracht.

Nach Entlassung aus der Klinik sollen die Patienten mittels Methoden der Telemedizin nachbeobachtet werden (elektronische Übermittlung von peak-Flow-Messungen, etc). Aktuell wird daran gearbeitet, so übermittelte Daten ebenfalls in die zentrale Datenbank einzuspeisen.

Neue Methoden zu vertieften Untersuchungen der Lungenfunktion

Bei der Untersuchung von Kindern auf Asthma sind Lungenfunktionsmessungen wichtig. Hierbei wird zB das Volumen der Lungen gemessen, ob der Fluss der Luft durch die Atemwege auf erhöhten Widerstand stösst und in welchem Bereich der Lunge eine allfällige Behinderung des Atemflusses entsteht. Dies geschieht in sogenannten Bodyplethysmographen:



Bodyplethysmograph zur Lungenfunktionsmessung.

Bodyplethysmograph for measurement of lung function

Der Patient sitzt in einer luftdichten Kabine. Aus den Änderungen des Luftdruckes in der Kabine während der Atmung kann man verschiedene Parameter der Lungenfunktion berechnen. Bodyplethysmographen stehen an der Hochbergsklinik zur Verfügung, und bei den Kindern unserer Studie, die alt genug sind um bei der Untersuchung mitzumachen, wird diese Untersuchung idR mindestens zwei mal während der Hospitalisation durchgeführt. Diese Technik erlaubt aber nur begrenzte Einblicke in das, was in der Lunge geschieht und funktioniert bei Kleinkindern nicht.

Dieses CK-CARE-Projekt weckte das Interesse des europäischen Forschungskonsortiums U-BIOPRED-Projekts (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome), welches von Prof. Dr. Peter J. Sterk (Universität Amsterdam) und Prof. Dr. Urs Frey, Universität Basel geleitet wird. Eine neu aufgebaute Kooperation mit diesen Gruppen erlaubt uns, zusätzlich zu den bisher durchgeführten Untersuchungen der Lungen (Bodyplethysmographie, exhalierendes NO) neuartige Techniken einzusetzen (FOT, forced oscillation technique, eNOSE). Dank dieser Methoden können wir besser untersuchen, ob die Lungenfunktion eingeschränkt ist. In der Berichtsperiode fanden erste Instruktionen des CK-CARE Teams mit diesen neuen Methoden statt. Wir rechnen damit, sie ab Frühjahr 2011 einsetzen zu können.



Forced oscillation technique-Gerät zur Bestimmung der Lungenelastizität.

Forced Oscillation Technique (FOT)-apparatus for measurement of lung elasticity.

Der Patient kann normal atmen. Das Gerät sendet kleine Luftdruckwellen aus; je nach Zustand der Lunge werden diese unterschiedlich von den Atemwegen des Patienten zurückgeworfen. Daraus lassen sich Rückschlüsse auf die Elastizität der Lungen ziehen. Ein solches Gerät wird für die europäische Studie BIOPRED hergestellt und kann für die CK-CARE-Studie beschafft werden (im Rahmen des bewilligten Budgets 2010).

In der ausgeatmeten Atemluft können verschiedene Gase nachgewiesen werden; die Menge an Stickoxid (NO) gibt einen Hinweis darauf, ob eine allergische Entzündung in den Lungen besteht; deswegen messen wir Stickoxid bei den Patienten der CK-CARE-Kohorte. Um auch andere Bestandteile der ausgeatmeten Luft erfassen zu können, die einen Hinweis auf eine möglicherweise vorhandene Lungenerkrankung liefern könnten, setzen wir im Rahmen dieser Studie zudem eine neu entwickelte „elektronische Nase“, eNOSE, ein. Den Zugang zu diesem Gerät erhalten wir im Rahmen der oben beschriebenen Kollaboration mit Prof. Frey und Prof. Sterk. Die Anschaffung geschah ebenfalls zu „Forschungskonditionen“ im Rahmen unseres normalen Budgets 2010.

Monitoring der Atemwegsentzündung mittels pH-Metrie-Verfahren

Die Luft beim Ausatmen ist immer ein wenig feucht. Wenn man die ausgeatmete Luft über eine kalte Fläche leitet, kondensiert diese Feuchtigkeit. In dieser so gewonnenen Flüssigkeit (exhalierter Atemkondensat; exhaled breath condensate =EBC) kann man verschiedenen Messungen durchführen, die Rückschlüsse auf die Lunge erlauben.

Bei erwachsenen Asthmatikern gibt es Hinweise darauf, dass die Säure dieses Kondensates (pH-Wert) ein Marker für die asthmatische Entzündungsaktivität sein könnte. Wir wollen diese Methode auch bei unserer CK-CARE-Studie einsetzen. Kooperationspartner ist hierbei die Arbeitsgruppe um Dr. Balazs

Antus (National Koranyi Institute for TB and Pulmonology Budapest), welche die pH-Metrie mittels EBC bei Erwachsenen standardisiert und in mehreren Studien evaluiert hat. Parallel dazu wird eine weitere neue Methode eingesetzt, um die Säure in den Atemwegen zu messen (Restech Dx-pH Measurement System); dabei wird eine kleine elektronische Sonde über die Nase platziert. Im Berichtsjahr wurden diese neuen Methoden evaluiert und zum Einsatz in unserer Studie vorbereitet. Wir sehen vor, sie ab Sommer 2011 bei unseren Patienten einzusetzen.

Nasale NO-Messung: neue Methode für Kleinkinder

Es gibt bestimmte angeborene Erkrankungen, die mit Asthma verwechselt werden könnten, aber eine andere Behandlung brauchen. Es ist deshalb für die Patienten sehr wichtig, dass die Diagnose zuverlässig gestellt werden kann. Ein Beispiel für eine solche Krankheit ist die Primäre Ziliendyskinesie (PCD); bei dieser Krankheit funktionieren die Flimmerhärchen der Atemwege nicht, was zu einer Störung der Lunge führt. Eine Hilfe bei der Diagnose stellt die Messung der Konzentration von Stickoxid in der über die Nase ausgeatmeten Luft dar (nasale NO-Messung). Die bisher angewandte Technik funktionierte aber bei Kindern unter 6 Jahren schlecht, da die Kinder in diesem Alter nicht die Luft anhalten können wie es notwendig wäre; ausgerechnet bei diesen jungen Kindern wäre es aber wichtig, die Diagnose stellen zu können, um die richtige Behandlung in die Wege leiten zu können.

Wir konnten im Berichtsjahr eine neue Technik entwickeln, bei denen die Kinder einfach durch einen Strohhalm atmen. Bei den ersten untersuchten Patienten ergab sie zuverlässige Werte. Diese Studie wird im kommenden Jahr bei weiteren Patienten durchgeführt.

Spezifische orale Toleranzinduktion (SOTI) bei Weizenallergikern

Der einzige Rat, den man Kindern geben konnte, die unter Nahrungsmittelallergien leiden, war bisher, das Nahrungsmittel zu meiden. Dies ist aber oft einfacher gesagt als getan, insbesondere wenn es sich um Grundnahrungsmittel wie Milch oder Weizen handelt. In letzter Zeit wurde einige Studien publiziert, die durch eine sogenannte Toleranzinduktion gewisse Erfolge erzielten. Man gibt dabei den Patienten steigende Mengen des Nahrungsmittels, um das Immunsystem der Patienten „neu zu programmieren“. Das Hauptproblem dabei sind die Nebenwirkungen: manche Patienten erleiden schwere allergische Reaktionen.

Im Berichtsjahr haben wir eine Studie entworfen, die eine neue Form der Toleranzinduktion bei Weizenallergikern untersuchen soll, mit dem Ziel, die Nebenwirkungen zu vermeiden. Dabei wird eine speziell vorbehandelte Form von Weizen (hypoallergener Weizen) verwendet, der von der Firma Nestlé hergestellt wird. Die Studie

wird in Zusammenarbeit mit der Firma Nestlé sowie den Kinderkliniken Lausanne (Dr. med. Jaqueline Wassenberg) und Genf (Prof. Dr. Philippe Eigenmann) durchgeführt.

Im Berichtsjahr wurde das Studienprotokoll erstellt, die Vorversuche durchgeführt und vom Ethischen Komitee bewilligt. Die ersten Patienten sollen im April oder Mai nach dem neuen Schema behandelt werden.

Beurteilung der erzielten Fortschritte

Das im Projektbeschrieb erwähnte Ziel (Erarbeitung der Grundlagen für die Erfassung von Patientendaten und für die Durchführung von klinischen Studien) wurde erreicht. Die Umstellung zur elektronischen Erfassung der Studiendaten ist im Gange.

Mit klinischen Studien wurde bereits begonnen. Insgesamt wurden die im Projektbeschrieb formulierten Meilensteine erreicht.

Mitarbeiter

Dr. med. Andreas Jung
Dr. med. Stefanie Diemer

Publikationen

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. Possible in-cabin exposure to cat allergen: a 2010 airline survey on live animal transport. *Allergy*. 2010 65(11):1496-98

May U, Stirner KH, Lauener R, Ring J, Möhrenschlager M. Deodorant spray: a newly identified cause of cold burn. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e716-e718

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. Central flaring of eyebrow. *Am J Med Genet A*. 2010 Jun;152A(6):1600

Möhrenschlager M, Weichenmeier I, Lauener R, Worret WI, Ring J, Behrendt H. Acquired nonscarring diffuse hair loss in a 3-year-old girl. *Eur J Pediatr*. 2010 Jul 29

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. A boy with a one-sided red rash. *R. Eur J Pediatr*. 2010 Aug 28

Fröhlich S, Geidel C, Lauener R, Ring J, Möhrenschlager M. Chronic relapsing urticaria confined to injection sites of upper arms. *Pediatric Dermatology*. In press.

Research Area E – Therapy and Rehabilitation (Summary)

Head: Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener, Zurich/Davos

The primary goal of the CK-CARE working group E at the Hochgebirgsklinik Davos (HGK) is the establishment of a large international cohort of children and adolescents with asthma, atopic dermatitis and allergic diseases.

The cohort is being built up since summer 2010 and consists of patients who are admitted to the HGK for an inpatient rehabilitation treatment. Subjects are investigated in respect of symptom trigger factors, disease phenotype and phenotype-genotype associations.

After the inpatient period, patients are followed and monitored in an outpatient setting over several years by electronic communication techniques (telemedicine). The intervention aims to document the individual course of disease and to improve symptoms and disease management and optimize treatment in cooperation with the patients' caregivers.

During the inpatient rehabilitation program at the HGK the patient cohort is stratified according to defined criteria and subjects are allocated to different scientific projects. These studies target to evaluate novel diagnostic methods (forced oscillation technique, electric nose, exhaled breath condensate, airway pH determination, nasal NO measurement) as well as to investigate innovative therapeutic interventions (efficacy of specific oral tolerance induction in food allergies, influence of probiotics in allergy symptoms, potency of long-acting beta-agonists in children, safety of therapeutic N2O inhalation in asthmatics). Efficacy, safety and potency of these new methods and interventions will be investigated on a long-term base in the patient cohort in order to establish trend-setting standards in diagnostics and treatment of asthma and allergies.

Vernetzung

Innovative klinische und experimentelle Forschung und Ausbildung funktioniert nur, wenn die beteiligten Personen und Institutionen untereinander und in der Community vernetzt sind. Diese Vernetzung trifft nicht nur für die Forschung zu, sondern ist insbesondere für ein effektives Arbeiten im edukativen Bereich von großer Bedeutung. Seit Beginn des CK-CARE Projektes wurden deshalb Anstrengungen unternommen, sich über gemeinsame Aktivitäten mit führenden Institutionen zu vernetzen (siehe auch "Edukation"). Von besonderer Bedeutung für die Entwicklung des CK-CARE Projektes in der Schweiz dürfte hier nicht nur die Mitgliedschaft in der Academia raetica sein, sondern vor allem der Schulterschluss mit der Patientenorganisation *aha!* Schweizerisches Zentrum für Allergie, Haut und Asthma, welcher über die Person des neuen Kaufmännischen Direktors, Dr. Georg Schächli, gewährleistet ist.

Ein wichtiger Baustein der Vernetzung ist die Kooperation mit international anerkannten Persönlichkeiten bzw. Institutionen und klinischen Einrichtungen, deren Arbeiten einzelnen CK-CARE Arbeitsbereichen oder Projekten thematisch nahestehen oder sie methodisch ergänzen. Die Aktivitäten werden über zwei Instrumente gesteuert, die Austauschprogramme und die Brückenprojekte. Sie dienen der Vernetzung im wissenschaftlich-klinisch forschenden Bereich, haben aber auch Bezug zur Edukation insofern, als sie vornehmlich auf junge Forscher und Kliniker abzielen. Für beide Programme wurden im Berichtsjahr Reglements erstellt, welche im Direktorium entwickelt und vom Verwaltungsrat genehmigt worden sind. Beide Programme sind erfolgreich angelaufen. Sie stellen einen erheblichen Mehrwert für die CK-CARE Forschung dar.

Clinical and Laboratory Exchange Programme (Austauschprogramm)

(Verantwortlich: R. Lauener, C. Akdis, Davos)

Das klinische und das labor-experimentelle Austauschprogramm will jungen, aber auch erfahrenen Forschern, welche auf dem Gebiet der Allergien, des Asthmas, der Lungenkrankheiten und der Neurodermitis forschen, die Weiterbildung und Durchführung von Forschungsprojekten ermöglichen. Hierzu sollen den Forschenden Aufenthalte an der Hochgebirgsklinik Davos respektive am SIAF für einen bestimmten Zeitraum (Wochen bis Monate) ermöglicht werden, und die in Davos durchzuführenden Projekte sollen unterstützt werden. Langfristig soll damit ein Ort der wissenschaftlichen Begegnung und des wissenschaftlichen Austausches geschaffen werden.

Das Exchange Programme ist bereits im ersten Jahr von CK-CARE erfolgreich angelaufen: Besucher des klinischen Austauschprogramms waren Dr. Kunes, Prag/Tschechien und Dr. Balazs Antus,

MD PhD aus Budapest/Ungarn, die sich beide über die aktuelle Therapie und Diagnostik allergischer Atemwegserkrankungen informieren wollten und im experimentellen Austausch zeigten sich Prof. Mladen Merćep PhD, Zagreb/Kroatien, Institut für Translational Medicine und Agnieszka Wegrzyn MSc, Dept of Clin Immunology, Wroclaw Medical University/Polen, interessiert, für 4 bzw. 2 Monate im CK-CARE Arbeitsbereich D am SIAF-Davos mitzuarbeiten.

Darüber hinaus wurden Vorgespräche zur Kooperationsplanung und Entsendung von jungen Mitarbeitern mit Dr. John Moissidis, Athen, Prof. Adnan Custovic, Manchester, Prof. F. Martinez, Tucson, AZ, Prof. Patrick Holt, Perth, Prof. Erika von Mutius, München, Prof. M. Kabesch, Hannover, Prof. Meri Tulic, Perth und Prof. Nikos Papadopoulos, Athen ebenso geführt wie mit den Lausanner Kollegen Dr. Stefanie Christen und Dr. Negar Marazzi, welche im Februar 2010 einen zweitägigen Davos-Aufenthalt für wissenschaftliche Gespräche nutzten.

Individual Projects (Brückenprojekte)

(Verantwortlich: H. Behrendt, München)

Die Brückenprojekte dienen der Vernetzung und Brückenbildung zwischen Forschungsaktivitäten innerhalb und außerhalb von CK-CARE. Mit diesem Programm sollen junge Forscher die Chance erhalten, eine individuelle Projektförderung bis zu einer Höhe von SFR 100.000 zu beantragen für Projekte, die einen Mehrwert für die Forschungsbereiche von CK-CARE darstellen. Sie werden damit zu CK-CARE Partnern ernannt.

Es werden derzeit zwei Projekte mit je 100,000 CHF gefördert:

Projekt 2009-02 "Ragweed allergy – Identification and characterization of relevant natural and recombinant weed pollen allergens"

Antragsteller: Dr. Michael Hauser, Christian-Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy (Head: Prof. Dr. F. Ferreira), University of Salzburg, Austria

Projekt 2009-03 "Allergenes Potential von Ambrosia unter Klimaveränderungen: Erfassung des Transkriptoms"

Antragsteller: Dr. Christian Lindermayr, Institut für Biochemische Pflanzenpathologie (Head: Prof. Dr. J. Durner), HelmholtzZentrum München

Projekt 2009-01 „Signaling Mechanisms Intersecting Histamine Receptor 4 and Pattern Recognition Receptor Activation in Dendritic Cells from Patients with Severe Asthma“

Der Antrag von Dr. Liam O'Mahony, Davos, stellte eine wichtige methodische und inhaltliche Ergänzung dar und wurde über alle Forschungsbereiche gemeinsam zusatzfinanziert.

Zwei weitere im Juli 2010 eingereichte Projekte wurden nach Begutachtung durch das Direktorium positiv beschieden:

Fortsetzung Projekt 2009-03 "Allergenes Potential von Ambrosia unter Klimaveränderungen: Erfassung des Transkriptoms/ Proteoms"

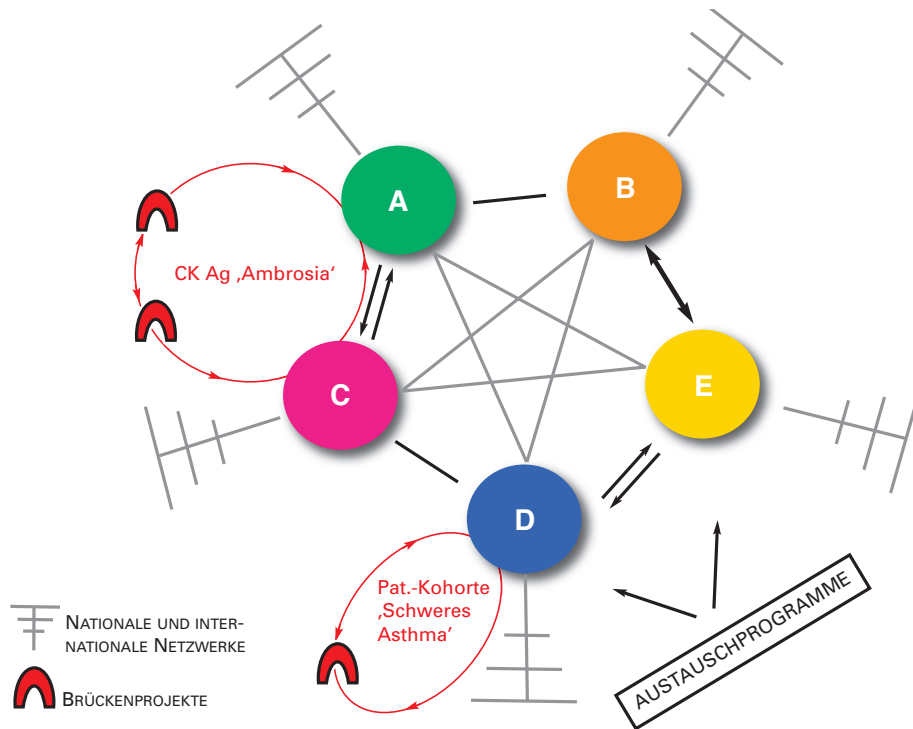
Antragsteller: Dr. Christian Lindermayr und Dr. Ulrike Kanter, Institut für Biochemische Pflanzenpathologie (Head: Prof. Dr. J. Durner), Helmholtz Zentrum München (Fördersumme 100.000 CHF), bewilligt

Projekt 04-2010 „Bridging epidemiology and immunology to understand mechanisms of severe asthma“

Antragsteller: Apostolos Bossios, MD, PhD, Krefting Research Centre (Head: Prof. Jan Lötval), University of Gothenburg, Sweden (Fördersumme 100.000 CHF), bewilligt

Ein erstes Resultat dieses Förderprogrammes ist die Entstehung der "CK-CARE Interdisciplinary Research Group on Mechanisms of Ragweed Allergy under Climate Change Scenarios" aus Mitgliedern der Arbeitsbereiche A und C sowie den Partnern aus den Brückenprojekten 2009-02 und 2009-03, einem Arbeitskreis, in welchem sich die Partner regelmäßig austauschen.

Ziel der Vernetzung ist es, langfristige Strukturen zu schaffen, die dem Namen CK-CARE Christine Kühne Center of Allergy Research and Education angemessen sind.



Vernetzung von CK-CARE Forschung heute. Die fünf Forschungsbereiche A bis E sind untereinander über gemeinsame Projekte mit Austausch von Untersuchungsmaterialien (Blut, Serum, Gewebe, Zellen, u.a.) und Wissenstransfer verbunden. Jeder einzelne Bereich ist darüber hinaus über den Leiter an zahlreichen nationalen und internationalen Netzwerken und Verbänden beteiligt („Antennen“), die damit indirekt auch der Forschungsarbeit in CK-CARE zugute kommen. Neue wichtige Technologien und Kohorten externer Forschungsinstitutionen mit Mehrwert für CK-CARE Forschung werden direkt über Brückenprojekte in die Forschungsbereiche hereingeholt. Austauschprogramme ergänzen den Wissenstransfer.

Networking of CK-CARE Research today. The research areas A – E are interconnected by projects with exchange of research materials i.e. blood and serum samples, tissue samples as well as cells. In addition, each research area networks by participating in peer reviewed national and international joint projects ("antennae") which indirectly give benefit to CK-CARE research. External research institutions with new and important technologies as well as patient cohorts are directly linked to the research areas via bridging projects. The exchange program stimulates transfer of knowledge.

Networking (Summary)

Innovative research and education only will work when the participating persons and institutions are well connected with each other and with the scientific community. CK-CARE uses two major instruments to enhance network formation, namely "exchange programs" and "bridge projects".

The clinical and laboratory exchange program offers the chance to researchers and physicians to work in the field of allergy within CK-CARE research areas. The program was started successfully in 2010 with researchers from Prague (Dr. Kuners), Budapest (Dr. Balasz Antus), from Zagreb (Prof. Mercep) and from Wroclaw (Mrs. Wegrzyn) coming to Davos (s.p.29).

"Bridge projects" or "individual projects" acquire scientific expertise from research groups outside CK-CARE by creating an added value to existing CK-CARE research work. Through this program, groups working on complimentary topics shall be connected with the CK-CARE network.

Until now two projects have been supported, namely

- "Ragweed allergy" (Michael Hauser, Fatima Ferreira, Salzburg/Austria)
- "Ragweed and climate change" (Christian Lindermayr, J. Durner, Neuherberg / Germany)

Two projects applications from July 2010 have been accepted by the Board of Directors, namely

- the continuation of the project "Ragweed and climate change" (see above) and
- "Bridging epidemiology and immunology to understand mechanisms of severe asthma" (Apostolos Bossios, Jan Lötvall, Gothenburg/ Sweden).

As a result of networking an international platform on "Mechanisms of ragweed allergy under climate change scenarios" has been established between partners of CK-CARE working groups A and C as well as individual partners in Helmholtz Center Munich, Neuherberg and University of Salzburg/Austria.

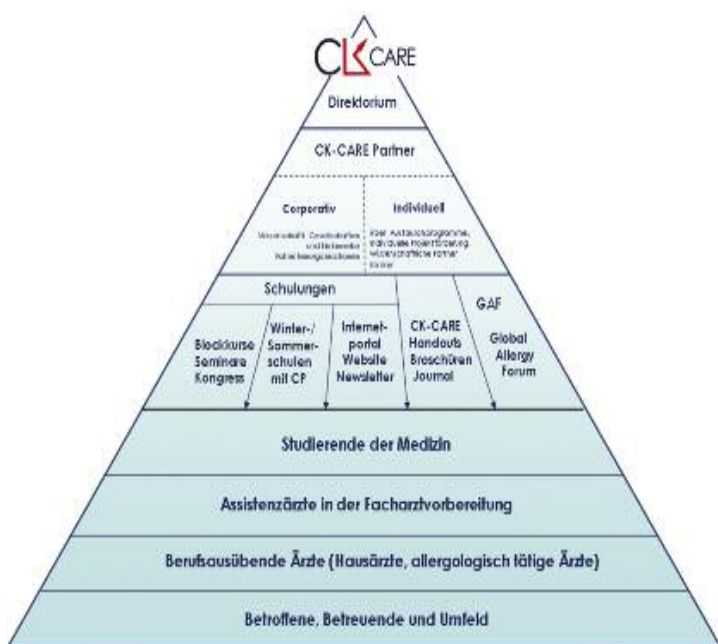
Edukation

Verantwortlich: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, München

Neben der Forschung ist die Edukation (Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie Schulungen unter Einsatz verschiedener Methoden) die zweite grosse Säule von CK-CARE. Sie beinhaltet den Transfer von Wissen und Information aus allen relevanten Gebieten der Allergie in die Versorgung Allergiekranker Menschen. Dabei umfasst „Edukation“ als Überbegriff alle Ebenen der Wissensvermittlung und Motivationsförderung unter Einsatz verschiedenster Methoden.

Trotz zahlreicher Anstrengungen von Universitäten, wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden und Patientenorganisationen besteht nach wie vor ein grosses Wissensdefizit im Bereich der Allergien, was zur Unterversorgung und teilweise Fehlbehandlung von Betroffenen führt. Nachdem Allergologie kein Pflichtfach im Medizinstudium darstellt, werden tausende von Ärzten ausgebildet, die wenig über Allergie gelernt haben. Auch in der Weiterbildung zu verschiedenen Gebietsärzten ist die Vermittlung allergologischer Kenntnisse häufig ungenügend.

Die Ideen der CK-CARE-Edukation werden im Direktorium konzipiert; sie erreichen über die Mitarbeiter sowie über individuelle und korporative Partner die jeweiligen Zielgruppen auf unterschiedlichen Ebenen und werden über gezielte Lehrformen und Methoden vermittelt.



Die Pyramide des CK-CARE Edukationskonzeptes

The philosophy of CK-CARE educational programs as a pyramid

Im Folgenden soll der Stand von Planung und Ausführung im Rahmen des Gesamtkonzeptes kurz dargestellt werden.

Ebenen der Edukation im medizinischen Bereich

Ausbildung

Unter Ausbildung versteht man den Lernprozess, den Studierende der Medizin während ihres 6-jährigen Studiums durchlaufen.

CK-CARE unterstützt ein 6-tägiges Studentenblockpraktikum im Wahlfach „Allergologie“ mit patientenahem Unterricht („Bedside-Teaching“) und interaktiven Seminaren, das jeweils im Februar 2010 und im Februar 2011 in München und Davos für 25 Studenten stattgefunden hat. Auf Grundlage des Programms wird ein Modul „Allergologie“ entwickelt, welches nach Fertigstellung den Medizinischen Fakultäten angeboten werden soll. Dieses Blockpraktikum wird an der Technischen Universität München im offiziellen Studiengang als „Wahlpflichtfach“ mit Benotung anerkannt. Die Studentenpraktika wurden von den Teilnehmern hervorragend evaluiert.

Weiterbildung

Unter Weiterbildung versteht man den Lernprozess, den Assistenzärzte an einer dazu befähigten Weiterbildungsinstitution (Universitätskliniken, Krankenhäuser, spezialisierte Arztpraxen) durchlaufen, um eine Gebietsbezeichnung (z. B. Allgemeinarzt, Hautarzt, Kinderarzt etc.) zu erwerben.

Hier plant CK-CARE in Zusammenarbeit mit der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) eine Summer/Winter School für ca. 50 Assistenzärzte zum Thema „Allergie-Prävention“ in Davos (Organisator: R. Lauener). Die Vereinbarungen zwischen CK-CARE und EAACI sind getroffen.

Allergien sind nicht nur in den Industrieländern häufig; auch in Afrika sind immer mehr Menschen betroffen. CK-CARE wurde auch über Europas Grenzen hinaus aktiv: Im Januar 2011 fand in Moshi (Tansania) ein 1-wöchiger Intensivkurs („Crash Course“) zum Thema Allergie im „Regional Dermatology Training Center“ (RDTC) statt (Organisation J. Ring und P. Schmid-Grendelmeier). 30 junge „Health Medical Officers“ und Assistenzärzte lernten Grundlagen und praktische Fertigkeiten der Allergie-Diagnostik.

Fortbildung

Unter Fortbildung fasst man diejenigen Massnahmen zusammen, mit denen fertige Ärzte im Beruf ihr Wissen vertiefen und neue Entwicklungen vermittelt bekommen.

CK-CARE hat den 26. Kongress „Fortschritte der Allergologie, Dermatologie, Pneumologie und Immunologie“ mitgetragen, der vom 1.-4. September 2010 mit 250 Teilnehmern aus dem deutschsprachigen Raum in Davos stattfand. Die Veranstaltung zielte mit interaktiven Seminaren zur praktischen Allergologie auf

Im Februar 2011 wurden 25 Studenten in einem Blockpraktikum in München und Davos mit patientennahem Unterricht und interaktiven Seminaren im Fach Allergologie unterrichtet.

In February 2011 medical students attended a block course on allergology which took place in Munich and Davos.



niedergelassene Hausärzte, Fachärzte und Ärzte in Weiterbildung. Viele CK-CARE-Mitarbeiter waren wesentlich an den Lehrveranstaltungen beteiligt. In einem Hauptvortrag wurde das CK-CARE-Konzept vorgestellt.

CK-CARE hat die Fortbildung von allergologisch tätigen Ärzten durch Beteiligung an dem internationalen Symposium „New Trends in Allergy“ unterstützt, das zusammen mit dem internationalen Treffen der Neurodermitis-Forscher („Georg Rajka-Symposium“) vom 22.-24. Juli 2010 in München stattfand und auf dem auch die CK-CARE-Direktoren zu Themen der jeweiligen Arbeitsbereiche vortrugen; Mitarbeiter der Forschungsbereiche waren ebenfalls am Symposium beteiligt. Als besondere Massnahme der „Edukation“ kann das von J. Ring verfasste und von Mitarbeitern der Münchner Klinik und des „ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt“ dargebotene „Allergo-Musical“ betrachtet werden, das vor 600 Teilnehmern am 23. Juli 2010 im Löwenbräukeller uraufgeführt wurde: „King Ludwig II: His Life - His Death - His Allergy.“ In dieser einmaligen Veranstaltung wurden Problemfelder von Allergie-Forschung und -Praxis liebevoll kritisch und mit Humor aufs Korn genommen.

Schulungen

Unter diesem nicht präzise definierten Begriff versteht man in der Medizin die praktische Informationsvermittlung zu speziellen Themen bei bestimmten Erkrankungen zur Verbesserung des Umgangs mit der Krankheit im Alltag, verbunden mit Motivation zur notwendigen Verhaltensänderung. Diese Edukations-Ebene richtet sich über Ärzte besonders an Patienten und an die Familien Betroffener. Eine wesentliche Untergruppe dieser Edukations-Ebene betrifft die Schulung der zukünftig lehrenden Ärzte („Train-the-Trainer“-Seminare). CK-CARE ist an regelmässig stattfindenden Programmen der Asthma- und Neurodermitis-Schulung in München und Davos beteiligt.

Ferner bringt sich CK-CARE in die Entwicklung eines neuen Schulungsprogramms bei der schwersten lebensbedrohlichen Allergieform der „Anaphylaxie“ ein. In Zusammenarbeit mit der „Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation“ (AGATE) fand im März 2011 ein Arbeitstreffen zur Fertigstellung einer „Anaphylaxie-Schulung“ für den deutschsprachigen Raum mit standardisierten und Qualitäts-kontrollierten Inhalten statt (13.-15. März 2011, Eibsee/Garmisch).

Lehrformen

Edukationsmassnahmen werden über verschiedene Lehrformen und mit unterschiedlichen Methoden vermittelt:

Wissensvermittlung durch Print- und Online-Medien

Hier muss kein physischer Kontakt zwischen Lehrenden und Lernenden bestehen. Die Informationsvermittlung erfolgt im Selbststudium über Bücher, Zeitschriften oder Internet-Portale.

Der Aufbau eines Internet-Portals über die CK-CARE-Website und einen „CK-CARE-Newsletter“ hat begonnen.

Die beste Möglichkeit, die Zielgruppe der „Hausärzte“ annähernd flächendeckend zu erreichen sieht CK-CARE in einer spezifisch ausgerichteten, wissenschaftlich-klinischen, attraktiven und leicht lesbaren Zeitschrift, die unter dem Namen „Scientific Allergy“ in Zusammenarbeit mit dem Springer-Verlag vorbereitet wird. Sie soll gemeinsam mit der Verbandszeitschrift „Der Hausarzt“ verschickt werden („back to back“). Damit ist gewährleistet, dass der Arzt sie in die Hand nimmt, selbst anschaut, dadurch zu Fortbildung und Schulungsmassnahmen motiviert wird und sie ggf. im Wartezimmer für seine Patienten auslegt. Die Zeitschrift soll auch Online zugänglich sein. Die ersten Hefte und das Layout sind bereits geplant, die graphische Gestaltung wird erarbeitet. Bei erfolgreichem Start soll die Zeitschrift in der Online-Version auch in andere Sprachen (englisch, russisch etc.) übersetzt werden. Das Journal soll anfangs zwei bis viermal im Jahr erscheinen.

Vorlesungen und Vorträge

Hier wird ein Thema „frontal“ von einem Experten in einem vorgegebenen Zeitrahmen abgehandelt und mit der Zuhörerschaft diskutiert. CK-CARE-Mitarbeiter haben zahlreiche Vorträge auf praktisch ausgerichteten Tagungen vor unterschiedlichen Zuhörerkreisen (Ärzte, Patienten, Wissenschaftler) gehalten (s. Anlage).

Seminare

Hier werden in kleineren Gruppen von 20 bis maximal 50 Personen spezielle Themen interaktiv besprochen. Derartige Veranstaltungen fanden im Rahmen des CK-CARE-Kongresses im September 2010 in Davos zu den Themen „Hyposensibilisierung“, „Kinderdermatologie“ und „Notfallmassnahmen bei Allergien“ statt.

Praktische Kurse

Sie dienen der Vermittlung von praktischen Fertigkeiten und werden vorwiegend in der Weiter- und Fortbildung eingesetzt; erlangen aber auch in der Ausbildung zunehmend Bedeutung. In den Studentenkursen in München und Davos ebenso wie in dem Intensivkurs in Moshi (Tansania) wurden praktische Übungen zur Allergie-Diagnostik und zum Verhalten bei Notfällen abgehalten.

Unterricht am Krankenbett („Bedside-Teaching“)

Diese Lehrform ist Bestandteil der medizinischen Ausbildung. Sie wurde auch den Studierenden im Rahmen des Blockpraktikums „Allergologie“ durch Teilnahme an Visiten sowie an Diagnostik- und Therapiemassnahmen an der Hochgebirgsklinik Davos angeboten.

Lehrformen bei Schulungen

Hierbei handelt es sich um die Vermittlung von Haltungen sowie Fertigkeiten im Kleingruppen-Unterricht, z. B. in der Verwendung äusserlicher und innerlicher Therapie, Entspannungstechniken zur Stressbewältigung, Vermittlung von praktischen Diät- und Kochrezepten bei Nahrungsmittelallergie sowie Umgang mit Notfallmedikamenten in der akuten lebensbedrohlichen Situation. Hier werden auch Rollenspiele und Musiktherapie sowie reflexive Meditationsübungen eingesetzt.

Öffentlichkeitsarbeit

Öffentlichkeitsarbeit fand im Rahmen von Pressekonferenzen, insbesondere bei der Gründung von CK-CARE im Juli 2009 sowie durch Teilnahme von CK-CARE-Mitarbeitern an Pressekonferenzen bei nationalen und internationalen Allergie-Tagungen statt.

Über die CK-CARE-Website und den CK-CARE-Newsletter soll ein Online-Zugang zur Öffentlichkeitsarbeit von CK-CARE ermöglicht werden.

CK-CARE-Direktoren konnten in Interviews mit Rundfunk und Fernsehen und in der Zusammenarbeit mit der Laienpresse wichtige Inhalte allergologischer Forschung und Praxis für die Bevölkerung und die Betroffenen sowie die interessierte Öffentlichkeit vermitteln.

Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen

Deutscher Allergie- und Asthmabund (daab)

In Deutschland hat sich CK-CARE in Zusammenarbeit mit der Patientenorganisation „Deutscher Allergie- und Asthmabund“ (daab) an einer „Awareness“-Aktion „Allergo-Mobil“ beteiligt, wobei CK-CARE-Ärzte beim Auftritt des Allergo-Mobils in München diagnostische und beratende Untersuchungen bei interessierten Bürgern anboten.

Schweizerische Patientenorganisation aha!

Durch die Personalunion des kaufmännischen Direktors von CK-CARE Dr. G. Schättli als Geschäftsleiter von „aha!“ ergeben sich bedeutende Synergien in der Informationsvermittlung für Betroffene. So wird sich CK-CARE an Schulungsmassnahmen (Neurodermitis, Asthma) und anderen Aktivitäten von *aha!* beteiligen.

Klausur-Tagung („Retreat“) „Global Allergy Forum“ (GAF-Davos)

Im Jahr 2010 wurde die Klausurtagung „Global Allergy Forum“ (GAF-Davos) vorbereitet, welche in Analogie zum „World Economic Forum“ (WEF) in Form eines „Retreats“ von ca. vierzig wichtigen Meinungsbildner weltweit auf dem Gebiet der Allergie im Juli 2011 in Davos stattfinden wird. Der Retreat steht unter dem Thema „Allergy: Barriers to cure“. Die Teilnehmer wurden in Vorgesprächen und Telefonaten instruiert, auf verschiedenen Ebenen die Faktoren und Ursachen zu analysieren, die einer erfolgreichen Verhinderung, Eindämmung oder Heilung der immer zahlreicheren allergischen Erkrankungen im Wege stehen. Dabei kommt neben den wissenschaftlichen Problemen der Erkenntnisgewinnung ganz besonders die Thematik der Umsetzung des Wissens in die ärztliche Alltagsarbeit und in das Leben der Patienten zur Sprache („How to get the message to the people“).

Die Teilnehmer werden in kleinen Arbeitsgruppen gezielte Problemfelder definieren und Lösungsvorschläge erarbeiten, welche dann im Plenum diskutiert und formuliert werden. Eine Quintessenz von Empfehlungen soll veröffentlicht werden.

Education (Summary)

Responsible: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, Munich

Besides research education is the second pillar of the CK-CARE activities. In spite of intense efforts of universities and scientific societies, there is a huge gap between theory and practice in the field of allergy leading to insufficient patient care. The philosophy of CK-CARE education programs can be seen in figure on page 31 as a pyramid: ideas and concepts are worked out in the Board of Directors and elaborated via CK-CARE members and co-workers. Individual as well as corporate partners reach various target groups at different levels and via different teaching methods.

Undergraduate education

CK-CARE supported a medical student block course "Allergology" with bed-side teaching and interactive seminars which took place in February 2010 and February 2011 in Munich and Davos.

Graduate training

Residents in allergy relevant disciplines will be invited to a winter school together with the European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI) for the topic "Allergy prevention" in Davos in autumn 2011 (organizer: R. Lauener).

Allergies are not only a problem of Western countries, but also show an increase in prevalence in Africa. CK-CARE was active beyond Europe: in January 2011 an "allergy crash course" was organized in Moshi / Tansania in the "Regional Dermatology Training Centre" (RDTC), organized by J. Ring and P. Schmid-Grendelmeier.

Post-graduate education

CK-CARE was co-organizer of the congress "Progress in Allergy, Dermatology, Pneumology and Immunology" from 01 - 04 September 2010 in Davos with 250 participants from German speaking countries with interactive seminars for practically relevant subjects (allergen specific immunotherapy, childhood dermatology, emergency treatment in allergy).

CK-CARE also supported an international symposium "New Trends in Allergy" together with the international "Georg-Rajka Symposium on Atopic Dermatitis" from 22 - 24 July 2010 in Munich. A special type of education was given by the "allergo-musical" written and produced by J. Ring and performed by co-workers of the Munich groups for 600 participants "King Ludwig II: his life - his death - his allergy".

Educational programs "Disease-specific schools"

CK-CARE takes part in regular educational programs for asthma and atopic eczema (asthma or eczema "schools") in Munich and Davos. Additionally, CK-CARE is involved in the development of a new educational program for the most severe life-threatening form of allergy "anaphylaxis". In cooperation with the Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie-Training und Edukation (AGATE) the "anaphylaxis school" for German-speaking countries with standardized and quality controlled contents was finalized (March 2011, Eibsee / Garmisch).

Media and public relation work

CK-CARE is also organizing press conferences. CK-CARE directors are participating in press conferences at national and international levels. Furthermore, they give interviews in broadcasting, TV as well as print media (e.g. Focus, FAZ, NZZ).

CK-CARE is working together with patient organizations in Germany as "Deutscher Allergie und Asthma Bund" (daab) and in Switzerland "aha! Schweizerisches Zentrum für Allergie, Haut und Asthma".

From 17-20 July, 2011 the international retreat Global Allergy Forum (GAF - Davos) will be organized to the topic "Allergy: barriers to cure" with 40 world-wide opinion-leaders in the field. Major focus of this retreat is the transfer of knowledge from science into the daily life of physicians and patients ("how to get the message to the people"). Participants will discuss in small working groups; deficits and proposals for solutions will then be presented in the plenum. An executive summary of recommendations will be published.



Im Januar 2011 fand unter aktiver Teilnahme von CK-CARE Direktor Johannes Ring ein Intensivkurs Allergologie mit praktischen Übungen in Moshi, Tansania für 30 junge afrikanische Assistenzärzte statt.

In January 2011 an „allergy crash course“ was organized for 30 young african doctors and health care officers in Moshi, Tansania with active participation of CK-CARE director Johannes Ring.

Organisation

Christine Kühne-Center of Allergy Research and Education (CK-CARE) - A Project of the Kuehne Foundation

CK-CARE AG

Geschäftsstelle

Hermann-Burchard-Str. 1
CH-7265 Davos-Wolfgang
Tel. +41 (0)81 410 13 00
info@ck-care.ch
www.ck-care.ch

Direktorium

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

Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt (Sprecherin)
ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt, Technische Universität München
heidrun.behrendt@lrz.tum.de
heidrunbehrendt@web.de

Priv. Doz. Dr. med. Roger Lauener
Universitätskinderklinik Zürich und Hochgebirgsklinik Davos
roger.lauener@hgk.ch

Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein,
Klinikum r.d.Isar, Technische Universität München
johannes.ring@lrz.tu-muenchen.de

Dr. sc. nat. ETH Georg Schäppi
aha! Schweizerisches Zentrum für Allergie, Haut und Asthma Bern
georg.schaepi@ahaswiss.ch

Verwaltungsrat

Dr. Jörg Dräger, Gütersloh (Präsident)
Prof. Dr. Kurt Blaser, Bern
Prof. h.c. Klaus-Michael Kühne, Schindellegi
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Th. Rietschel, Berlin

Scientific Consultants

Prof. Thomas Bieber, Bonn, Deutschland
Prof. John Bienenstock, Hamilton, Canada
Prof. Stephen Galli, Stanford CA, USA
Prof. Stephen Holgate, Southampton, UK
Prof. Patrick Holt, Perth, Australia
Prof. Hillen Koren, Durham NC, USA
Prof. Ulrich R. Müller, Bern, Schweiz
Prof. Thomas Platts-Mills, Charlottesville VA, USA

