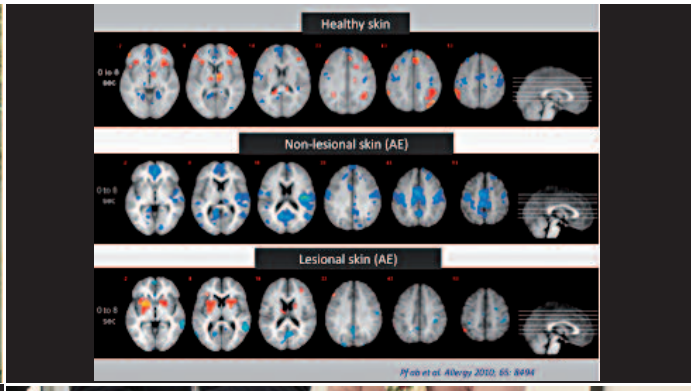
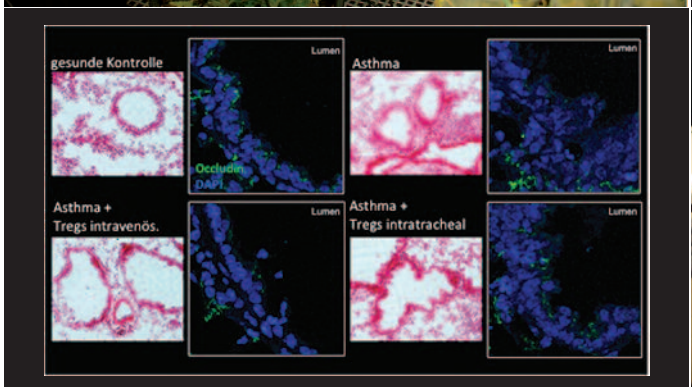
CK CARE

Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education
Davos – München – Zürich

Tätigkeitsbericht 2011





Durch Forschung und Edukation
zu Prävention und Krankheitsmanagement

Ein Projekt der

KÜHNE-STIFTUNG

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
Forschungsbereich A – Umwelt, Allergene und Exposition	7
Forschungsbereich B – Immunepidemiologie allergischer Erkrankungen	11
Forschungsbereich C – Innovative Diagnostik und Therapie	15
Forschungsbereich D – Mechanismen schwerer Allergien	21
Forschungsbereich E – Therapie und Rehabilitation	27
Vernetzung	31
Edukation	34
Organisation	37

Einleitung

CK-CARE arbeitet auf Hochtouren

Im Jahr 2009 hat das Stifterehepaar Klaus-Michael und Christine Kühne in einem grossherzigen Entschluss das Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) ins Leben gerufen, das sich – an den Standorten Davos, München und Zürich angesiedelt – zum Ziel gesetzt hat, Forschung, Edukation und Prävention auf dem Gebiet der Allergien zu fördern. Der Leitspruch «Durch Forschung und Edukation zu Prävention und Krankheitsmanagement» konnte im Jahr 2011 mit besonderem Leben erfüllt werden.

Forschung

In den fünf Forschungsbereichen wurden interessante Ergebnisse erzielt, die im Detail auf den Seiten 7 bis 30 beschrieben werden. Im folgenden wird ein kurzer Überblick gegeben.

Insgesamt sind die bislang erzielten Forschungsergebnisse für den relativ kurzen Zeitraum seit Juli 2009 beachtlich. Die Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgte in erstklassigen wissenschaftlichen Journalen auf internationaler Ebene wie z.B. Nature, Journal of Experimental Medicine, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Investigation, Journal of Allergy and Clinical Immunologie, um nur einige zu nennen. Dabei entstanden seit Gründung von CK-CARE insgesamt mehr als 100 Publikationen (Originalia und Übersichten) mit einem Gesamt-Impactfactor von über 750!

Forschungsbereich A: Umwelt, Allergene und Exposition
Leitung: Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt, ZAUM – Zentrum, Allergie und Umwelt, München
Im Forschungsbereich A, der sich auf die Identifizierung, Quantifizierung und Charakterisierung allergierelevanter Umweltfaktoren konzentriert, gelang es neben den Messungen von Pollenkörnern als Allergenträger in der Aussenluft auch ein Netz von Messstationen für Allergen-Messungen aufzubauen. Insbesondere wurde am Standort Davos erstmals neben der Pollen-Messstation durch eine Partikel-Messstation mit dem CHEMVOL-Sampler die Messung unterschiedlicher Partikel und freier Allergene im Aerosol möglich. Dabei fanden sich in Davos signifikant erniedrigte Pollen- und Pollen-Allergenkonzentrationen, aber auch deutlich erniedrigte Konzentrationen von Endotoxin in der Umgebungsluft. Die Ergebnisse werden in ein Projekt der Europäischen Union eingebunden und somit bald auch den Betroffenen selbst direkt zugutekommen.

Pollen setzen nicht nur Allergene frei, sondern auch kleinmolekulare Substanzen, die von grosser Bedeutung für die Auslösung und Unterhaltung allergischer Reaktionen sind. Es handelt sich dabei einerseits um die Pollen-assoziierten Lipidmediatoren (PALM), die entzündungsfördernd und immunmodulierend im Sinne einer Förderung allergischer Reaktionen wirken können. Daneben konnte mit der Substanz Adenosin ein Stoff gefunden werden, der direkt die regulatorischen T-Zellen aktiviert, welche in der Beendigung einer allergischen Reaktion eine Rolle spielen. Dieser Mechanismus ist jedoch offenbar bei Allergikern gestört und kommt nur bei Normalpersonen zum Tragen.

Forschungsbereich B: Immunepidemiologie allergischer Erkrankungen im Kindesalter
Leitung: Prof. Dr. med. Roger Lauener Universitäts-Kinderklinik Zürich
Im Forschungsbereich B werden vor allen Dingen Umweltfaktoren untersucht, die möglicherweise für die Prävention allergischer Erkrankungen von Bedeutung sind. In grossen epidemiologischen Studien konnte herausgefunden werden, dass bereits während der Schwangerschaft Umweltfaktoren auf das ungeborene Kind einwirken; so scheint der Kontakt der Mutter zu Stalltieren während der Schwangerschaft das Risiko einer späteren Neurodermitis beim Kind zu verringern. Nach der Geburt spielt der Kontakt zu Tieren nicht mehr die entscheidende Rolle. Vielmehr ist die Ernährung des Säuglings entscheidend.

Von besonderem Interesse ist, dass zur Ausprägung dieser schützenden Effekte eine bestimmte genetische Prädisposition notwendig zu sein scheint.

Forschungsbereich C: Innovative Diagnostik und Therapie
Leitung: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, Haut- und Allergieklinik Biederstein, TU München
Ein wesentlicher Teil des Forschungsbereiches befasst sich mit den Erbfaktoren, d.h. der molekularen Basis genetischer Einflüsse bei Atopie und atopischem Ekzem. Neben dem bekannten Protein Filaggrin, das in mutierter Form das Risiko einer Neurodermitis auf das 3 bis 4-fache erhöht, konnten von der Arbeitsgruppe weitere hoch signifikant assoziierte Gen-Orte entdeckt werden; dies in Zusammenhang mit grossen internationalen «genomweiten Assoziations-Studien» (GWAS). Zum Teil sind dies bislang unbekannte Gene, deren Funktion erst erforscht werden muss. Es wird klar, dass in der Analyse der genetischen Basis des atopischen Ekzems nicht nur eine gestörte Barrierefunktion, sondern auch fehlgeleitete angeborene und adaptive Immunreaktionen zusammen mit noch unbekannten Mechanismen eine Rolle spielen.

In bildgebenden Analysen wurde gezeigt, dass die Juckreizempfindung im Gehirn in ihrer Verarbeitung Unterschiede zwischen Patienten mit Neurodermitis und Normalpersonen zeigt. Eine kontrollierte Studie mit klassischer Akupunktur war in der Lage Juckreiz signifikant zu hemmen.

Forschungsbereich D: Mechanismen schwerer Allergien

Leitung: Prof. Dr. med. Cezmi Akdis, Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung SIAF Davos

In diesem Forschungsbereich, der sich der Grundlagenforschung mit direktem Bezug zur klinischen Situation widmet, stand neben der fehlgeleiteten Immunantwort auch die Frage der Barrierefunktion der Atemwegsepithelien im Vordergrund. Es konnte gezeigt werden, dass hier Defekte in den sog. «tight junctions» bestehen, die wichtig für den Zusammenhalt der oberen Schichten des Atemwegsepithels sind. Ähnlich wie bei der Neurodermitis entdeckt man die Rolle des Oberflächen-Epithels bei allergischen Erkrankungen. Von besonderem Interesse erscheint dabei, dass die Barrierefunktion aber wiederum zum Teil dem Einfluss von Immunzellen unterliegt: Bestimmte T-Lymphozyten können den transepithelialen Widerstand verringern und die Integrität der Barriere-Funktion stören.

Ganz neue Ergebnisse konnten zur Rolle von B-Zellen, die eigentlich nur als antikörperbildende Zellen bekannt sind, in der Immunregulation gewonnen werden. Bei Imkern, die gegen Bienengiftallergie geschützt sind, fanden sich B-Lymphozyten, die wesentlich grössere Mengen eines allergiehemmenden Botenstoffes (Interleukin-10) produzierten als bei Normalpersonen. Weitere aufregende Befunde kamen zur Rolle der Mandeln (Tonsillen) in der Entstehung von Allergie und Toleranz gegenüber Allergenen, woraus sich möglicherweise neue therapeutische Ansatzpunkte ergeben.

Forschungsbereich E: Therapie und Rehabilitation

Leitung: Prof. Dr. med. Roger Lauener, Hochgebirgsklinik Davos

In diesem Forschungsbereich geht es um den Aufbau einer Patientenkohorte. Die so gewonnenen Daten sollen neue Erkenntnisse zu den verschiedenen Unterformen (Phänotypen) allergischer Erkrankungen erlauben. Ein elektronisches System zur Erfassung der Patientendaten wird aufgebaut, und neueste Untersuchungsmethoden, insbesondere zur Erfassung der Lungenfunktion, wurden etabliert.

Bei Kindern mit lebensbedrohlicher Weizenallergie wurde versucht, mit Hilfe einer speziell vorbehandelten «hypoallergenen» Weizenpräparation eine spezifische Toleranz durch orale Applikation zu erzielen, ähnlich wie dies mit Pollenallergenen in der klassischen allergenspezifischen Immuntherapie (ASIT) geschieht. Es deuten sich vielversprechende Ergebnisse an.

Brückenprojekte

Über die Standorte Davos, München und Zürich hinaus gelang es, andere Forschergruppen über sogenannte «Brückenprojekte» gezielt in die CK-CARE-Forschung einzubinden, und zwar an den Standorten:

- Salzburg (Ambrosia-Projekt),
- Neuherberg (Einflüsse des Klimawandels),
- Göteborg (Kohorte von Patienten mit schweren Asthmatikern).

Zwei neue Brückenprojekte, die 2012 beginnen sollen, wurden bewilligt, und zwar mit der Hochschule Aachen (Polymerchemie) und der Hautklinik der Universität Lausanne (kindliches Atopisches Ekzem).

Im Mai 2011 fand das Treffen aller Mitarbeit aus den verschiedenen Forschungsbereichen in Davos statt. Es kam zu fruchtbaren Diskussionen und zur Besprechung gemeinsamer Projekte in vielfältiger Weise über bi- und multilaterale Kooperationen.

Edukation

Die zweite wichtige Säule von CK-CARE, die Edukation, beinhaltet den Transfer von Wissen und Informationen aus allen relevanten Gebieten der Allergie in die Versorgung allergiekranker Menschen. Sie findet auf folgenden Ebenen statt:

- Ausbildung (Medizin-Studenten)
- Weiterbildung (Assistenzärzte auf dem Weg zum Facharzt)
- Fortbildung (Klinik- und Praxisärzte sowie nicht-ärztliche Fachpersonen)

Eine besondere Bedeutung kommt den sogenannten «Schulungen» zu. Darunter versteht CK-CARE intensive Wissensvermittlung in kleinen Gruppen mit einem strukturierten und standardisierten Programm zu einem bestimmten Thema. CK-CARE hat sich hier insbesondere in der Neuentwicklung einer «Anaphylaxie-Schulung» für Patienten mit der schwersten, lebensbedrohlichen Form der Allergie, nämlich der Anaphylaxie, eingebracht.

Seminar «Allergie-Diagnostik» für Hausärzte, München, November 2011.

Seminar «Allergy Diagnostics» for primary care physicians, Munich, November 2011.

Dabei werden Patienten, bzw. Eltern von betroffenen Kindern geschult. Zudem werden «Train-the-Trainer» Seminare (TTT) angeboten, wie dies zuvor im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung (AGAS) bzw. der Neurodermitisschulung (AGNES) bereits erfolgreich umgesetzt wurde.

So fanden über das Jahr verteilt regelmässig Asthma-, Neurodermitis- und Anaphylaxie-Schulungen sowie auch «Train-the-Trainer»-Seminare statt.

Die neue Zielgruppe der Hausärzte und Primärversorger wurde erstmals im November 2011 am Tag der Allgemeinmedizin der Technischen Universität München in Form eines Nachmittags-Seminars für 35 Teilnehmer zum Thema «Allergie-Diagnostik» angesprochen. Die Veranstaltung wurde in interaktiver Weise organisiert, mit Fallbeispielen und TED (Tele-Electronic Device) mit Fragen und Antworten. Sie stiess auf ein sehr positives Echo, so dass wir für die im Jahr 2012 geplanten Aktivitäten in Richtung primärversorgende Hausärzte und Kinderärzte sehr zuversichtlich sind. Nach entsprechenden Vorarbeiten in diesem Jahr werden wir 2012 gemeinsam mit niedergelassenen Kinderärzten aus der Schweiz ein Curriculum für eine vertiefte Fortbildung für Kinderallergologie umsetzen.

Im September 2011 fand der Kongress «Fortschritte der Allergologie, Dermatologie, Pneumologie und Immunologie» in traditioneller Weise in Davos statt. Seit 2 Jahren wird dieser von CK-CARE mitgetragen – in interaktiven Seminaren mit Fachärzten verschiedener Disziplinen und Hausärzten wurden aktiv Fortschritte in der Allergie diskutiert.

Global Allergy Forum (GAF) Davos

Ein Höhepunkt des Jahres war das 1. Global Allergy Forum (GAF), das vom 17.-20. Juli 2011 in Davos stattfand. Dabei trafen sich 40 weltweit ausgewählte Meinungsbildner aus allen Gebieten der Allergie und benachbarter Disziplinen – darunter zwei Nobelpreisträger – um zum Thema «Allergy: Barriers to cure» in kleinen Arbeitsgruppen und im Plenum zu diskutieren. In Vorgesprächen und Telefonaten wurden die Teilnehmer instruiert, auf verschiedenen Ebenen die Faktoren und Ursachen zu analysieren, die einer erfolgreichen Verhinderung oder Heilung von Allergien immer noch im Wege stehen. Nach drei Tagen intensiver, zum Teil kontroverser, aber sehr fruchtbarer Diskussionen verabschiedeten die Teilnehmer schliesslich ein Memorandum in Form der «Davos Declaration: Allergy as a Global Problem», welches zwischenzeitlich in der Zeitschrift «Allergy» veröffentlicht wurde.

Das Stifter-Ehepaar Christine und Klaus-Michael Kühne mit Nobelpreisträger Andrew Fire anlässlich des GAF Davos im Juli 2011.

The founder couple Christine and Klaus-Michael Kühne together with Nobel laureate Andrew Fire at the GAF Davos in July 2011.

Ein wesentliches Ergebnis waren Strategien zur Behebung der Kluft zwischen wissenschaftlichem Fortschritt und umgesetztem Wissen in der Alltagsarbeit «How to get the message to the people», die über verschiedenste Methoden auf verschiedensten Ebenen ansetzen müssen; CK-CARE ist dabei wesentlich beteiligt. Man war sich einig, dass in fast allen Ländern weltweit ein erheblicher Mangel – sowohl quantitativ als auch qualitativ – an Ärzten besteht, die genügend von Allergie verstehen, um die Patienten erfolgreich und sicher zu behandeln.

Ganz besonders erfreulich ist die gute Kooperation mit der Patientenorganisation aha! Allergiezentrum Schweiz wie auch mit dem Deutschen Allergie- und Asthmabund (daab).

Neben den wissenschaftlichen Veröffentlichungen engagieren sich die CK-CARE-Direktoren in der Öffentlichkeitsarbeit durch die Organisation von und Teilnahme an Pressekonferenzen, sowie im direkten Kontakt mit der Presse, dem Rundfunk und Fernsehen.

Zum Jahresbeginn 2012 unterzog sich CK-CARE erfolgreich einer externen internationalen Evaluation. Aufgrund der positiven Beurteilung durch die Experten hat die Kühne-Stiftung am 11.4.2012 entschieden, das Projekt für zwei weitere Jahre zu fördern. Damit ist CK-CARE bereit, in den kommenden Jahren den Weg zu einer Verstetigung und weiteren Vertiefung und Ausweitung der Themen und mitarbeitenden Forschergruppen zu gehen.

Johannes Ring
Sprecher CK-CARE

Introduction (Summary)

In 2009, the founders Klaus-Michael and Christine Kühne started the Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education (CK-CARE) with a generous commitment and the aim to foster research and education in the field of allergy.

The main focus of CK-CARE is research based in Davos, Munich and Zurich and organised in five «research areas, A to E» is consisting of so-called «bridge projects» spread out over Austria, Germany, Switzerland and beyond.

A: «Environment, allergens and exposure»
Head: Heidrun Behrendt, ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt Center for Allergy and Environment, TU Munich

Pollen as main allergen carriers in the outdoor air not only release allergens, but also low-molecular substances which seem to have great importance in the elicitation and maintenance of allergic reactions like pollen-associated lipid mediators (PALMs) as well as adenosine, a substance which recently was discovered to directly activate regulatory T cells in healthy non-allergic individuals, contrary to atopic patients.

B: «Immunoepidemiology of allergic diseases in childhood»
Head: Roger Lauener, Department of Pediatrics, University of Zurich

Already prenatal influences – e.g. contact of the pregnant mother with animals in the stable – can have a preventive effect on the development of atopic eczema. Similarly, factors from nutrition seem to play a role.

C: «Innovative diagnostics and therapy»
Head: Johannes Ring, Department Dermatology and Allergology Biederstein, TU Munich

In molecular genetic studies, a variety of significant gene loci for atopic eczema have been found in genome-wide association studies (GWAS) in addition to the already known epidermal protein filaggrin which, when mutated, leads to a 3- to 4-fold increased risk for this disease. It becomes clear that apart from epithelial barrier and deviated responses in innate and adaptive immune reactivity some additional yet unknown factors play a role.

D: «Mechanisms of severe allergy»
Head: Cezmi Akdis, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research SIAF, Davos

The interaction between deviated immune response and epithelial cells is in the focus of this research area; defects in «tight junctions» of airway epithelium seem to be crucial and are under the influence of T cell regulation. Furthermore, new aspects with regard to the role of B cells in inducing tolerance have been discovered.

E: «Therapy and rehabilitation»
Head: Roger Lauener, Hochgebirgsklinik Davos

Using new methods of in vivo measurement of lung function with forced oscillatory technique (FOT) patients with severe asthma are investigated and followed up after hospitalisation. A patient cohort is being established; in-depth clinical phenotyping is combined whith data from immunlogical endotyping as well as genotyping. New methods are applied, such as, forced oscillation technique or multiple breath washout for lung function testing of asthmatic patients. Telemedical methods are set up to allow for a follow-up of the patients after discharge from the hospital. In severe food anaphylaxis, a program was started to induce specific tolerance to wheat by oral application of hypoallergenic wheat preparations.

Bridge Projects
The main research sites Davos, Munich and Zurich were extended by so-called «bridge projects» on specific topics to other places, namely:

- Salzburg (ambrosia project)
- Neuherberg (influence of climate change)
- Göteborg (cohort of patients with severe asthma).

Two new «bridge projects» will start in 2012 at the «Hochschule Aachen» (polymer chemistry) and the Dermatology Department of the University in Lausanne (infantile atopic eczema and skin microbes).

In May 2011, CK-CARE collaborators of all research areas met in Davos and discussed bi- and multilateral research cooperation.

Das zweite CK-CARE Partnertreffen fand im Mai 2011 in Davos statt. Neue Interaktionen und Kooperationen entstanden.

In May 2011, the second CK-CARE partner meeting took place in Davos paving the way for fruitful interaction and cooperation.

Exchange programmes
In 2011, more than 10 guest scientists or guest physicians visited the research or clinical units in Davos and participated in ongoing research studies or gained clinical experience.

Education
The second important activity of CK-CARE is education on different levels:

- Graduate education (medical students)
- Postgraduate education (residents)
- Continuing medical education (medical practitioners post board certification and non-medical healthcare specialists)

A special focus of CK-CARE is on disease-specific educational programs, where small groups of participants receive detailed information in a structured and standardized way including practical exercises, e.g. autogenic training, skin care, relaxation techniques, nutritional therapy in food allergy, etc. In these educational programs patients or parents of sick children can participate. Additionally, «train-the-trainer» (TTT) seminars are offered, which has already been done successfully for «asthma» and «eczema», and has now also been introduced for «anaphylaxis».

Over the year, regularly «Eczema» and «Anaphylaxis Schools» took place as well as «Train-the-trainer» seminars for eczema and anaphylaxis. The new target group of general practitioners and pediatricians in primary care was first approached in November 2011 on the «Day of General Medicine» at the Faculty of Medicine of TU Munich in the form of a half-day seminar for 35 participants with the focus «allergy diagnostics». With practical hands-on exercises, case reports and discussions using TED (tele-electronic device) for questions and answers, this event was received very well and will be continued in 2012 in different places in Germany and Switzerland.

In September 2011 the annual congress «Progress in Allergy, Dermatology, Pneumology and Immunology», for the second time co-organized by CK-CARE, took place in Davos with over 200 participants and provided interactive seminars, lectures and workshops.

Meanwhile also three books have been published with the authors or editors signing as directors of CK-CARE.

At the beginning of 2012 the first issue of a series of brochures for general practitioners and pediatricians in primary care will be published under the title «Basiswissen Allergie – Scientific Allergy» and will be distributed to 55,000 primary care physicians in the German-speaking countries.

Global Allergy Forum (GAF) Davos
A special highlight of the year was the first Global Allergy Forum (GAF) from 17 to 20 July 2011 in Davos where a group of 40 scientists and clinicians from four continents and all fields of allergy and related disciplines – including two Nobel laureates – gathered in order to discuss the problems of the field under the theme «Allergy and allergic diseases: barriers to cure». The participants met in five working groups and presented their thoughts in seven plenary sessions to define the most urgent problems, seek solutions and recommend an action plan. After three days of intense and partly controversial, but constructive discussions, the participants came to a conclusion in the «Davos Declaration: Allergy as a Global Problem» which has been published in the journal Allergy (2012; 67: 141-143).

Apart from proposals for new topics and ways of allergy research the gap in information transfer between existing knowledge and its effective application was a major focus. It was concluded that:

- There is a shortage of well-trained allergy specialists all over the world.
- Education and training efforts should also be directed towards medical students at the curricular level and be extended to primary care physicians.
- Awareness campaigns for target public groups should be performed, including allied health professionals.
- A close cooperation with patient organizations is highly recommended.
- Decision makers involved in health politics should be made aware of the problem of allergic diseases.

At the beginning of 2012 CK-CARE successfully underwent an external international evaluation process. Based on the positive outcome, the Kühne Foundation decided to continue supporting the project. CK-CARE is ready to continue its way in developing deeper and sustainable efforts in order to fulfill its mission:

«Through research and education towards prevention and disease management».

Johannes Ring

Speaker CK-CARE

Forschungsbereich A – Umwelt, Allergene und Exposition

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

Der Forschungsbereich A befasst sich mit den Einflüssen von Umweltfaktoren auf die Entstehung, Auslösung und Unterhaltung allergischer Reaktionen. Dabei geht es darum, diejenigen Faktoren aus der Umwelt genauer kennen zu lernen und zu charakterisieren, die entweder direkt Allergien verursachen – das sind die Allergene – oder über indirekte Mechanismen zur Verstärkung der Symptome oder zur Chronifizierung der Krankheit beitragen können.

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

Während für Schadstoffe (gasförmig oder partikulär), wie z. B. Stickstoffoxide oder Schwebstaubpartikel unterschiedlicher Grösse in der Aussenluft gute Mess-Methoden und -Programme existieren, die von den Umweltbehörden der meisten Länder der Welt regelmässig und auch weitgehend flächendeckend eingesetzt werden, ist dies für die Identifikation von biologischen Stoffen im atmosphärischen Aerosol nur vereinzelt der Fall. Unter allergologischen Gesichtspunkten sind besonders die Auslöser allergischer Erkrankungen von Relevanz, nämlich Pollen- und Schimmelpilzsporen und deren Allergene, aber auch andere Stoffe, die freigesetzt werden und Allergien beeinflussen können.

In diesem Forschungsprojekt gelang es, das methodische Knowhow zur Messung von Bio-Aerosolen im Umwelt-Aerosol aufzubauen. Es erlaubt, nicht nur die Belastung und Luftkonzentration von Pollenkörnern zu messen – was in Form der Pollenfluganalysen durch den Polleninformationsdienst (PID) in Deutschland und durch Meteoswiss in der Schweiz angeboten wird –, sondern auch wichtige Einzelallergene aus Pollen direkt zu messen. Der Forschungsbereich ist mit diesen Arbeiten führend in eine europaweite Studie zur Messung von Allergenkonzentrationen in der Aussenluft (HIALINE) eingebunden und erfasst neben Allergenen auch andere biologische Aerosolbestandteile, z. B. Endotoxine und weitere entzündungsfördernde Stoffe.

Bereits 2010 wurde im Hochgebirgsklima von Davos auf dem Dach der Hochgebirgsklinik in Davos-Wolfgang neben der Pollen- auch eine Allergen-Messstation mithilfe eines Chemvol-Samplers aufgebaut, so dass die Ergebnisse mit denen von München verglichen werden können. Dabei ergab sich, dass Pollenallergene mit über 85 %, Endotoxine mit über 50 % und 1,3-ss-D-Glukane als Marker für Schimmelpilze mehrheitlich in der Faktion der grösseren Partikel (PM >10 µm) detektiert werden, einer Fraktion, die bisher bei der Beurteilung von gesundheitlichen Auswirkungen von Umweltstäuben eher vernachlässigt worden ist.

Die Sporenbelastung beträgt in Davos 63 % der Belastung von München; bezüglich des allergenen Schimmelpilzes Alternaria ist sie um das 5-fache reduziert. Birken- und Gräser-Pollen waren ebenfalls in geringerer Konzentration nachweisbar als in München, die Bioverfügbarkeit der Allergene aus den Pollenkörnern war jedoch an beiden Orten gleich. Von besonderem Interesse sind die nach dem Pollenpeak auftretenden weiter hohen Allergenkonzentrationen, obwohl die Pollenzahl bereits drastisch zurückgegangen ist. Dieser Befund hilft die klinische Beobachtung zu erklären, dass manche Allergiker noch sehr starke Symptome an Augen und Atemwegen beklagen, obwohl der Pollenflug längst auf niedrige Werte gesunken ist.

CK-CARE Allergen- und Pollenmessstation in Davos.

CK-CARE sampling station for allergens and pollen in Davos.

Es gilt nun in Zusammenarbeit mit Forschungsbereich E und anderen Arbeitsgruppen in Europa die klinische Relevanz des «Exposoms» durch Verknüpfung mit Tagebuchdaten zur Intensität klinischer Symptome zu ermitteln.

Im Forschungsbereich A wurde auch ein Projekt bearbeitet, das in Zusammenarbeit mit dem Staatsministerium für Gesundheit und Umwelt des Freistaates Bayern an verschiedenen Schulräumen durchgeführt wurde. Dabei wurden die Partikel-Belastungen in Innenraumluft von sechs Grundschulen im Grossraum München untersucht und mit Aussenluft verglichen. Es wurden bis zu 5-fach höhere Feinstaubkonzentrationen in der Innenraumluft der Klassenräume im Vergleich zur Aussenluft im Stadtbereich München gemessen. Auffällig waren auch erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Schulen. Toxizitätsprüfungen ergaben jedoch keine akute gesundheitliche Gefährdung. Überlegungen zur Prävention allergischer Erkrankungen im schulischen Bereich sind die Konsequenz.

Kleinmolekulare Pollenbestandteile als Modulatoren allergischer Reaktionen

Vor einigen Jahren waren von Mitarbeitern des Forschungsbereiches A am ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt der Technischen Universität München mit den «pollenassoziierten Lipidmediatoren» (PALMs) erstmals kleinmolekulare Stoffe gefunden worden, die erheblichen Einfluss auf die Auslösung und Verstärkung allergischer Reaktionen besitzen – unabhängig von den in den Pollen enthaltenden Allergenen.

Die wichtigsten dieser adjuvanten Substanzen sind einerseits Lipide, die neutrophile und eosinophile weisse Blutkörperchen anlocken und aktivieren und so einen direkten entzündungsfördernden, allergenunabhängigen Effekt auf die allergische Reaktion haben. Eine zweite Gruppe von Substanzen zeichnet sich durch eine immunmodulierende Wirkung aus, die ähnlich wie Prostaglandine über Einflüsse auf dendritische Zellen die menschliche Immunantwort in Richtung einer allergischen Reaktion treibt.

Die beobachteten Effekte können jedoch nicht einer einzigen Substanz zugeschrieben werden. Im Berichtszeitraum stand deshalb die Analyse von niedermolekularen Substanzen aus wässrigen Pollenextrakten und deren Wirkung im Vordergrund. Es konnte gezeigt werden, dass eine allergenfreie Fraktion von < 3 k.D Molekulargewicht mehr als 1000 verschiedene aktive Komponenten enthält, die unterschiedlichen Stoffwechselwegen der Pflanzen zugeordnet werden können.

Von besonderem Interesse erwies sich das pollenassoziierte Adenosin, ein zentrales Molekül des Purin-Stoffwechsels, welches regulatorische T-Zellen induzieren kann und so zu einer natürlicherweise entstehenden Toleranz beiträgt, wie wir sie bei Nicht-Allergikern beobachten. Diese Wirkung tritt aber nicht bei Allergikern auf, die sich hier offenbar in ihrer zellulären Reaktion von Normalpersonen unterscheiden. Bei Allergikern verstärkte Adenosin sowohl die durch Allergene induzierte Hauttestreaktion, als auch die Symptomatik an den Atemwegen nach nasaler Provokation. Es wird von grossem Interesse sein, die Natur dieser Unterschiede zwischen Allergikern und Normalpersonen in der Zukunft herauszuarbeiten.

Klimawandel, Allergenexposition und Allergie

Infolge des Klimawandels ist mit einem vermehrten Auftreten von neuen Allergenen und einem damit verbundenen Anstieg von Allergien, insbesondere der Atemwege, zu rechnen. Dieses Teilprojekt des Forschungsbereiches A hat sich seit Beginn von CK-CARE zu einem interdisziplinären Projekt entwickelt, an welchem auch der Arbeitsbereich C sowie zwei Brückenprojekte beteiligt sind, nämlich Projekt 2009-02 «Ragweed allergy identification and characterization of relevant natural recombinant weed pollen allergens» (M. Hauser, F. Ferreira, Universität Salzburg) und Projekt 2009-03 «Allergenes Potential von Ambrosia unter Klimaveränderungen: Erfassung des Transkriptoms» (U. Kanter, C. Lindermayr, Helmholtz Zentrum, Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt Neuherberg).

Die «CK-CARE Interdisciplinary Research Group on Mechanisms of Ambrosia Allergy under Climate Change Scenarios» trifft sich 2-monatlich und publiziert gemeinsam. Ziel dieses Projektes ist die Analyse der spezifischen Pathogenitätsfaktoren von Ambrosia artemisiifolia Pollen, die von vordringlicher Bedeutung im Hinblick auf die globale Erwärmung durch den Klimawandel sind. In Klimakammern und im Gewächshaus des Helmholtz Zentrums München wurden Ambrosia-Pflanzen über eine ganze Vegetationsperiode unterschiedlichen klimatischen Bedingungen ausgesetzt, insbesondere unterschiedlichen Konzentrationen von Kohlendioxid und Ozon sowie Trockenstress. Es gelang zu zeigen, dass sich unter Klimawandel-Szenarien das Transkriptom der Pollen verändert und dass IgE produzierende Zellen im allergischen Kontext aktiviert werden.

Um die biologische Wirkung der spezifischen Pathogenitätsfaktoren von Ambrosia-Pollen besser zu verstehen, wurde im Berichtszeitraum ein neues tierexperimentelles Modell der Sensibilisierung und Auslösung von allergischen Asthma durch Ambrosia-Pollen an der Maus etabliert, welches erlaubt, die Entwicklung einer allergischen Entzündung zu erfassen. Dabei erfolgt die Sensibilisierung auf physiologische Weise durch nasale Verabreichung von Allergenextrakten und führt zu deutlich verstärkten Entzündungsinfiltraten in der Lunge.

In der Zukunft steht auch die Untersuchung der kleinmolekularen nichtallergenen Substanzen aus Ambrosia-Pollen im Hinblick auf ihre allergiebeeinflussende Wirkung im Zentrum des Interesses. Es ist anzunehmen, dass sowohl Allergene, als auch nichtallergene Umweltfaktoren im Rahmen des Klimawandels eine möglicherweise grössere Rolle spielen als bisher vermutet.

Die Ergebnisse des Forschungsbereiches A wurden auf verschiedenen Seminaren und Tagungen national und international – zum Grossteil auf persönliche Einladung – vorgestellt. Eine Reihe von Publikationen sind bereits erschienen.

Mitarbeiter im Forschungsbereich A

PD Dr. rer. nat. Francesca Alessandrini (50%)
Dr. rer. nat. Sebastian Öder
Dr. rer. nat. Stefanie Gilles (50%)
Maria Kamml. PhD-Studentin
Alexandra Seisenberger, MTLA ((25%)
Julia Kolek, MTLA (50%)
Elke Bartusel, UTA (50%)
Danijel Kupresanin, CTA (50%)

ZAUM-Mitarbeiter, die an den CK-CARE-Arbeiten im Bereich A beteiligt sind

Prof. Dr. Carsten Schmidt-Weber
Prof. Dr. Jeroen Buters
PD 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
Benjamin Schnautz, Biologielaborant

Kooperationen

Prof. Dr. Fatima Ferreira, Universität Salzburg
Prof. Dr. Jörg Durner, Helmholtz Zentrum Neuherberg
Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Charité Berlin
PD Dr. med. Clarissa Prazeres da Costa, TU München

Ausgewählte Publikationen

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 2011;216:466-76.

Buters JT, Weichenmeier I, Ochs S, Pusch G, Kreyling W, Boere AJ, Schober W, Behrendt H. The allergen Bet v 1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts. Allergy. 2010 Jul;65(7):850-8.

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;127(2):454-461.e1-9.

Oeder S, Weichenmeier I, Schober W, Fromme H, Dietrich S, Jörres R, Schierl R, Behrendt H, Buters JTM: Toxicity and Elemental Composition of Particulate Matter from Outdoor and Indoor Air of Elementary Schools. Indoor Air Sep 13. doi: 10.1111/j.1600-0668.2011.00743.x. (epub)

Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino D, Grosber M, Pfab F, Schmidt-Weber CB, Mempel M, Hein R, Ring J, Cavani A, Eyerich K: Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. N Engl J Med. 2011 Jul 21;365(3):231-8. (gemeinsam mit Arbeitsbereich C)

Ehrungen

Frau Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt wurde mit der Heinz-Meier-Leibnitz Medaille der Technischen Universität München, für ihren wissenschaftlichen Einsatz zum Problemkreis «Allergie und Umwelt», für den Aufbau des «ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt» an der Technischen Universität München ausgezeichnet.

Abgeschlossene Promotionen

Öder, Sebastian (2011) Elementare Zusammensetzung und gesundheitliche Bedeutung von Feinstäuben aus Grundschulklassenzimmern und der umgebenden Aussenluft. Naturwissenschaftliche Fakultät WZW Weihenstephan, TU München.

Ochs, Stephanie (2011) Grössenfraktionierte Detektion von Allergen, Allergen-beladenen Partikeln und Pollen in der Umluft. Medizinische Fakultät der TU München.

Abgeschlossene Habilitationen

Gutermuth, Jan (2011) Untersuchungen zu Mechanismen der immunologischen Toleranz gegenüber Fremd- und Selbstantigenen sowie deren therapeutischer Modulation. Medizinische Fakultät TU München.

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

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

Research area A is involved in identification and characterization of environmental factors which either directly cause allergy – these are the allergens – or via indirect mechanisms are able to modulate or enhance symptoms or contribute to chronification of disease.

During 2011 the group focused on three major projects:

Quantification of outdoor allergen exposure

The research group is leader of a European study involved in allergen measurement in outdoor air (HIALINE) where apart from allergens also other biological substances in the aerosol are measured, e.g. endotoxins. By establishing an allergen measurement facility together with the pollen count in Davos (1600 m altitude) we found that pollen allergens could be detected in a majority of 85 %, endotoxins with 50 % and betaglukanes as marker of molds also in the majority within the fraction of large particles (> 10 µm PM). Both pollen and mold concentrations were markedly reduced in Davos, compared to Munich; alternaria exposure was 5 times lower than in Munich. It is of special interest that immediately after a period of high pollen counts there remains a measurable high pollen allergen concentration in the ambient air which may explain the long-lasting clinical symptoms of hay fever in patients in spite of reduced pollen counts during the season.

Fine particle exposure in indoor air

Pollensammlung von Ambrosia-Pflanzen, die unter klimarelevanten Bedingungen in den Umweltkammern 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 the HelmholtzZentrum Munich in collaboration with the Institute of Biochemical Plant Pathology.

In a project in cooperation with the Bavarian Ministry for Environment and Health it was found that in various elementary school classrooms a high exposure to fine particle was measurable in the indoor air which was much higher than in the adjacent outdoor air of Munich city. Also organic substances were present in the particulate fraction, among them also allergens, e.g. cat allergen. In the outdoor particles calcium sulfate was the predominant component of the particles. From these results interesting considerations with regard to preventive strategies in school buildings can be made.

Low-molecular pollen constituents as modulators of allergic reactions

After the detection of pollen-associated lipid mediators (PALMs) it became clear that pollen are more than allergen carriers. PALMs had been shown to exert potent proinflammatory (like leukotriene B) and immunomodulatory (like prostaglandin E) effects in the allergic inflammation. Recently adenosine was found among other low-molecular substances to have especially interesting effects: this central molecule of the prurine metabolism can induce regulatory T cells and contribute to normally occurring tolerance in non-atopic individuals. This effect was not seen in allergic patients where adenosine both increased the reactivity in the skin test as well as in the nasal provocation reaction.

Climate change, allergen exposure and allergy

In a climate chamber it was possible to imitate possible scenarios of climate change within outdoor air and their effects upon allergy-relevant parameters of plant growth. Pollen of Ambrosia artemisiifolia were exposed to various concentrations of CO2 or ozone and gene expression analyses were performed. It was shown that under climate change conditions the pollen transcriptome may be altered with a strong increase of Amb a transcripts, i.e. by the main allergens of Ambrosia. These effects and their implications for clinical diseases will be further studied in experimental animals; a mouse model with sensitization and physiological challenge with Ambrosia allergens was established.

It is assumed that with regard to the possible climate change including global warming there will be not only an increase in neophytes and allergenic plants growing in the Northern hemisphere, but also an increase in allergen production and also production of non-allergenic small molecules from allergy-relevant plants.

Forschungsbereich B – Immunepidemiologie allergischer Erkrankungen: Geburtskohortenstudie

Leitung: Prof. 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 durchgeführt werden.

Meilensteine
In unserem Projektbeschrieb 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 einem Jahr . 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.
- Jahr 5: Kandidatenmoleküle, welche einen schützenden Effekt auslösen können, sollen charakterisiert und untersucht werden.

Organisatorisches und Team
Im Vorjahr hatten wir den Hauptteil der Laborarbeit des Bereiches B von der Universitäts-Kinderklinik Zürich nach Davos in die Räumlichkeiten des SIAFs verlegt; Dr. Remo Frei, Leiter der Laborarbeiten, zog von Zürich nach Davos um. Diese Verlegung hat sich bewährt. Wir profitieren sehr von der engen Zusammenarbeit und dem konstanten Austausch mit dem SIAF / dem Forschungsbereich D von CK-CARE.

In Zürich ist eine Stelle für die «Laborlogistik» verblieben (Aufbereitung und Versand von Proben), welche von Frau Susanne Loeliger besetzt ist und zur Zeit von der Universitäts-Kinderklinik Zürich mitfinanziert wird. Frau Dr. Caroline Roduit, Pädiaterin und Epidemiologin, 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 Frau Dr. Roduit von der Kinderklinik bezahlt. Im Rahmen der von CK-CARE finanzierten Arbeit in der Forschung bearbeitet Frau 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; Frau Prof. Ch. Braun-Fahrländer) im Rahmen der EU-Forschungs-Projekte ausgebaut. Frau Roduit strebt nun an der Universität Basel zusätzlich einen naturwissenschaftlichen Doktortitel (PhD) an. Eine enge Zusammenarbeit besteht ferner mit der Gruppe von Frau Prof. E. von Mutius, von Haunersche Kinderklinik, LMU München.

Die **Neurodermitis-Beratungsstelle** am Kinderspital Zürich erbrachte im Berichtsjahr eine stabile Zahl von Beratungen. Die Zuweisungen in die Sprechstunde erfolgen vor allem durch die allergologische Sprechstunde des Kinderspitals Zürich. Die bisherige Betreuerin der Sprechstunde, Frau Pascale Bachmann hat sich aus familiären Gründen beruflich neu orientiert, was wir zu

einer Anpassung der Organisation der Beratungsstelle nutzten. Seit Oktober 2011 arbeiten wir für die Beratungsstelle mit der schweizerischen Patientenorganisation aha! Allergiezentrum Schweiz zusammen. So wollen wir Synergien nutzen (Betreuung der Telefon-Sprechstunde der Kinderspital-Beratungsstelle durch des Teams von aha! Allergiezentrum Schweiz), die CK-CARE-Mittel noch effizienter einsetzen und das von den Patienten des Kinderspitals Zürich geschätzte Angebot breiter bekannt zu machen.

Forschungsarbeit

Wie vorgesehen konnten die geplanten Untersuchungen im Rahmen der internationalen Studie PASTURE/EFRAIM und unter Nutzung der dort gesammelten Proben durchgeführt werden. Es handelt sich dabei um eine longitudinale Untersuchung, welche 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.

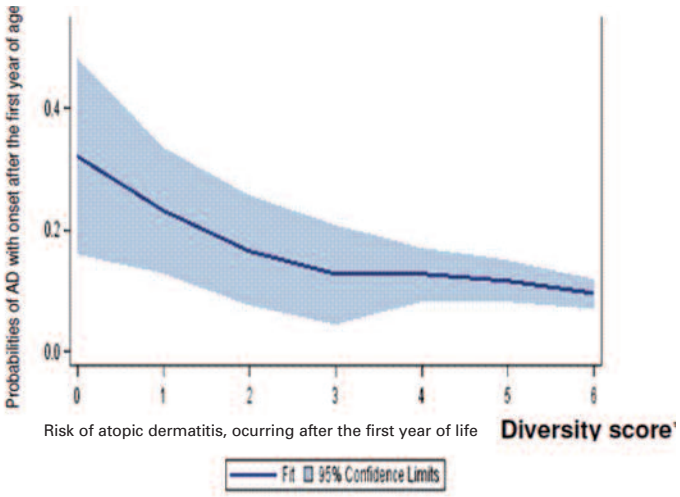
Im Vorjahr waren Untersuchungen zur Expression verschiedener Gene in Proben aus dem Nabelschnurblut dieser Kinder sowie in Blutproben, die im Alter von 1 Jahr entnommen wurden, durchgeführt worden. Im Berichtsjahr wurden die Proben, die im Alter von 4.5 Jahren und, zum Teil, 6 Jahren entnommen worden waren. Dies entspricht rund 80'000 Messungen mittels der Labormethode der sogenannten quantitativen PCR. Diese Daten werden 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 verändert und zu Allergien führt oder davon schützt.

In unserem letzten Bericht konnten wir berichten, dass vor der Geburt wirksame Umweltfaktoren das Risiko eines Kindes, an einer Frühform der Neurodermitis zu erkranken, beeinflussen (Auftreten in den ersten beiden Lebensjahren): Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft Kontakt zu Tieren hatten, erkrankten in den ersten beiden Lebensjahren weniger häufig an Neurodermitis.

Diese Resultate wurden 2011 im Journal of Allergy and Clinical Immunology publiziert (Roduit et al, 2011; 127:179-85). Aufgrund von Kommentaren des Herausgebers der Zeitung und Medienmitteilungen der American Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology und der Universität Zürich kam es zu einem erfreulichen Medienecho.

Im Berichtsjahr haben wir uns der Frage gewidmet, ob auch nach der Geburt Umweltfaktoren die Kinder vor der Entwicklung von Neurodermitis schützen könnten. Wir kamen dabei zu folgenden Resultaten:

- Nach der Geburt wirksame Umweltfaktoren schützen Kinder vor Neurodermitis, die nach dem 2. Lebensjahr auftritt.
- Während vor der Geburt der Kontakt zu Tieren schützend ist, ist nach der Geburt des Kindes die Ernährung wichtig: Kinder, die im 1. Lebensjahr zahlreiche verschiedene Lebensmittel erhalten, erkranken nach dem zweiten Lebensjahr weniger häufig an Neurodermitis.



Diversity score: Anzahl verschiedener Lebensmittel, die im 1. Jahr gegeben wurden – Gemüse, Früchte, Getreide, Fleisch, Brot, Kuchen und Yoghurt.

Diversity score with major food items: vegetables or fruits, any cereals, meat, bread, cake and yogurt.

Diese Resultate wurden an internationalen Kongressen vorgestellt (z.B. Annual Meeting European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Ein Artikel wurde im Journal of Allergy and Clinical Immunology zur Publikation akzeptiert.

Weitere Arbeiten
Unsere im Rahmen der Geburtskohortenstudie durchgeführten Untersuchungen erlauben auch, die natürliche Reifung des kindlichen angeborenen Immunsystems während der ersten Lebensjahre longitudinal zu beschreiben; mit den entsprechenden Analysen haben wir begonnen. Erste Resultate zeigen, dass das angeborene Immunsystem sich mit zunehmendem Alter des Kindes entwickelt, dass diese Entwicklung aber auch durch die Umwelt, in der das Kind aufwächst, beeinflusst wird.

Ausblick
Epidemiologische Auswertungen:
Die bisher gewonnenen, ausserordentlich umfangreichen Daten sollen weiter analysiert werden. Neben der Neurodermitis und dem Einfluss der Ernähung soll dabei auch die Entwicklung des allergischen Asthmas untersucht werden.

Laborexperimentelle Arbeiten
In Rahmen von Forschungsarbeiten, die von der Kühne-Stiftung vor Gründung von CK-CARE unterstützt wurden und im Rahmen von Querschnittsstudien durchgeführt wurden, zeigte sich, dass nicht nur Mikroben, die auf einem Bauernhof vorkommen im Immunsystem der Kinder Spuren hinterlassen und die Entstehung von Allergien beeinflussen; vielmehr zeigte sich dies auch als Folge des Kontaktes zu nicht-mikrobiellen, nicht-humanen Molekülen. Diese Daten werden jetzt in der Geburtskohortenstudie überprüft. Zusätzlich untersuchen wir die Wirkung solcher Moleküle auf das Immunsystem in vitro und in Tiermodellen. Dies geschieht in Zusammenarbeit mit dem SIAF und Forschungsbereich D.

Personal
Dr. med. Caroline Roduit
Susanne Loeliger
Dr. rer. nat. Remo Frei
Pascale Bachmann

Wegen der Verschiebung der Laborarbeiten von Zürich nach Davos wurden 2011 keine neuen Dissertationen/Masterarbeiten initiiert. 2012 wird damit wieder begonnen.

Publikationen
Roduit C, Wohlgesinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, Büchele G, Riedler J, Dalphin JC, Remes S, Roponen M, Pekkanen J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):179-85.

Caroline Roduit, Remo Frei, Georg Loss, Gisela Büchele, Juliane Weber, Martin Depner, Susanne Loeliger, Marie-Laure Dalphin, Marjut Roponen, Anne Hyvärinen, Josef Riedler Jean-Charles Dalphin, Juha Pekkanen, Erika von Mutius, Charlotte Braun-Fahrländer, Roger Lauener, and the PASTURE study group. The development of atopic dermatitis according to age of onset and the association with early life exposures. J Allergy Clin Immunol, in press.

Naumann A, Söderhäll C, Fölster-Holst R, Baurecht H, Harde V, Müller-Wehling K, Rodriguez 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. J Allergy Clin Immunol. 2011 May;127(5):1187-94.

Bomert M, Köllisch G, Roponen M, Lauener R, Renz H, Pfefferle PI, Al-Fakhri N. Analytical performance of a multiplexed, bead-based cytokine detection system in small volume samples. Clin Chem Lab Med. 2011 Jun 10.

Frei R, Lauener RP, Crameri R, O'Mahony L. Microbiota and dietary interactions – an update to the hygiene hypothesis? Allergy. 2012 April; 67(4):451-461.

Research Area B – Immunoepidemiology of Allergic Diseases (Summary)

Head: Prof. Dr. med. Roger Lauener, Zurich/Davos

In the research area «Immunoepidemiology 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 European Union to do so. More than 1000 children participate in the PASTURE/EFRAIM study, 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. 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.

We previously have reported that prenatal environmental exposures protect the children from developing atopic dermatitis during the first two years of life. The prenatally active environmental exposure was the mother's contact to animals during pregnancy. These data have been reported in the Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011 (Roduit et al, Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis).

In the past year, we have searched for possible protective exposures effective after birth.

We have found that development of atopic dermatitis with an onset after the age of two years is reduced in children whose diet includes diverse food during the first year of life.

The most important aspects of this research work can be summarized as follows:

Background: Environmental factors may affect the development of atopic dermatitis and this was described to be already effective during pregnancy and in early life. An important early postnatal exposure is nutrition, though its association with allergic disease remains unclear.

Objective: To determine prospectively whether early postnatal exposures, such as the introduction to complementary food in the first year of life, are associated with the development of atopic dermatitis, taking into account the reverse causality.

Methods: 1041 children who participated in a birth cohort study, the «Protection against Allergy – Study in Rural Environments» were included in this study. Atopic dermatitis was defined by doctor diagnosis reported by the parents of children up to 4 years of age, by questionnaires, and/or with positive SCORAD score from 1 year of age and according to the age of onset, within or after the first year of life. Feeding practices were reported by parents in monthly diaries between the 3rd and 12th month of life.

Results: The diversity of introduction of complementary food in the first year of life was associated with a reduction of the risk of developing atopic dermatitis with onset after the first year of life (adjusted odds ratio for atopic dermatitis with each additional major food item introduced, 0.76; 95 %CI, 0.65-0.88). The introduction of yogurt in the first year of life also reduced the risk for atopic dermatitis (adjusted odds ratio, 0.41; 95 %CI, 0.23-0.73).

Conclusion: As early life exposure, the introduction of yogurt and the diversity of food introduced in the first year of life might have a protective effect against atopic dermatitis.

A publication describing these findings in detail is in press.

Forschungsbereich C – Innovative Diagnostik und Therapie

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

Trotz grosser Fortschritte in der experimentellen immunologischen und allergologischen Forschung sind noch sehr viele Fragen ungeklärt, die das praktische Management von betroffenen Patienten betreffen. Dies gilt für die Diagnostik ebenso wie für die Therapie.

Der Forschungsbereich C versteht sich als klinisch-angewandte Forschung, in dem Ergebnisse der Grundlagen-Immunologie sowie der Umweltforschung auf die klinische Situation bezogen werden, um zu neuen Konzepten bezüglich Diagnostik, Therapie und Prävention zu kommen. Die Forschungsarbeiten beinhalten klinische Untersuchungen an betroffenen Patienten, in-vitro-Studien an Allergie-relevanten Zellpopulationen sowie klinisch experimentelle Studien an Probanden und Patienten. Folgende Schwerpunkte werden im Forschungsbereich C bearbeitet:

- Molekulare Genetik von Atopie und atopischem Ekzem (Neurodermitis)
- Phänotypisierung von Patientengruppen allergischer Erkrankungen und Juckreizforschung
- Einsatz molekularer Allergene in Diagnostik und Therapie am Beispiel der Anaphylaxie
- Neue therapeutische Optionen in klinischen Studien

Molekulare Genetik von Atopie und atopischem Ekzem (Neurodermitis)

Seit vielen Jahrzehnten weiss man, dass die sogenannten atopischen Erkrankungen – nämlich Asthma, Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) und Ekzem (Neurodermitis) – familiär gehäuft auftreten. Um die molekulare Basis dieser genetischen Disposition zu erforschen, wurden einerseits Polymorphismen bestimmter Kandidatengene untersucht, andererseits war der Forschungsbereich an einer Reihe von Genom-weiten Assoziationsstudien (GWAS) beteiligt, wo es durch Untersuchung des gesamten Genoms gelingt, neue Genorte zu finden, die bislang noch nicht in Beziehung zu allergischen Reaktionen gebracht wurden, wodurch neue Erkenntnisse über pathophysiologische Mechanismen geben können.

Wie bereits berichtet (Tätigkeitsbericht 2009/2010) war die Arbeitsgruppe an frühen Untersuchungen zur Bedeutung einer Mutation im epidermalen Protein Filaggrin (FLG) beteiligt, die sich als der bislang stärkste bekannte genetische Risikofaktor für atopisches Ekzem erwies; Mutationsträger haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Risiko, Neurodermitis zu entwickeln. Diese Mutation kann auch erklären, warum Patienten mit Neurodermitis unter trockener Haut leiden und die Barrierefunktion ihrer Haut gestört ist. Dies konnte in Hautfunktionstesten gemessen werden: Filaggrin-Mutationsträger weisen einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust sowie einen veränderten Hautoberflächen-pH-Wert auf.

Allerdings ist die Pathogenese der Neurodermitis durch die Filaggrin-Mutation nicht abschliessend und ausschliesslich geklärt. So finden sich z.B. Filaggrin-Mutationen nur bei 30-40 % der Patienten mit Neurodermitis. Daneben gibt es Patienten mit schwerem atopischem Ekzem und normaler Filaggrin-Funktion.

In der Barrierefunktion der Haut spielen nicht nur die obersten Epidermisschichten mit der Hornschicht (S. corneum) eine Rolle, sondern auch die Verbindungen zwischen den hornbildenden Zellen («tight junctions») in tieferen Epidermislagen; auch hier wurden bei Patienten mit atopischem Ekzem Defekte gefunden (Kooperation mit Forschungsbereich D).

Von besonderer Bedeutung sind die genomweiten Assoziationsstudien (GWAS), wo es gelang, neue Genorte mit möglicher Bedeutung für das atopische Ekzem zu finden. Der Arbeitsbereich war an mehreren GWAS beteiligt. Dabei fanden sich Genorte auf Chromosom 11 q und Chromosom 5 neben dem bekannten Filaggrin-Lokus auf dem epidermalen Differenzierungskomplex (EDC) auf Chromosom 1, die relevant für atopisches Ekzem zu sein scheinen.

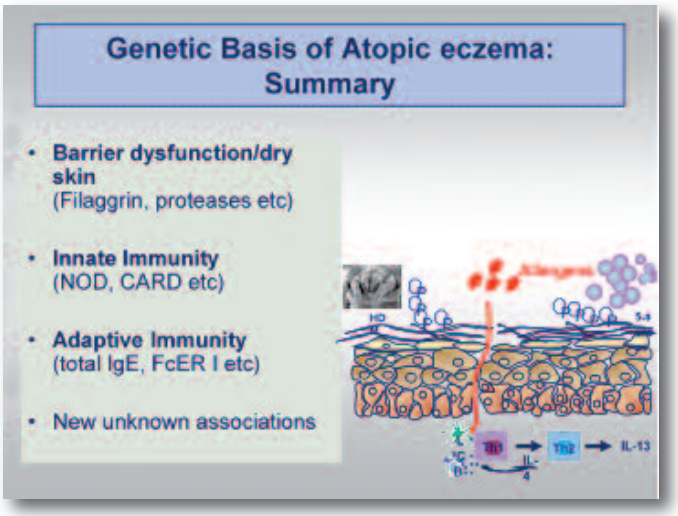


Abb. 1: Basis gestörter Barrierefunktion der Haut bei atopischem Ekzem.

Fig. 1: Basis of disturbed skin barrier function in atopic eczema.

Das atopische Ekzem ist auch charakterisiert durch eine besondere Neigung zur Infektion mit pathogenen Keimen, insbesondere Bakterien, Viren oder Pilzen. Durch Beteiligung an einer internationalen Studie konnte eine Mutation in dem Signalmolekül STAT1 gefunden werden, welche zu einer abgeschwächten Bildung des Botenstoffes Interleukin-17 und dadurch zu einer Abwehrschwäche – insbesondere gegen den Hefepilz Candida albicans – führt.

Zusammenfassend wird klar, dass in der Analyse der genetischen Basis des atopischen Ekzems ein komplexes Zusammenspiel von gestörter Barrierefunktion einerseits, fehlgeleiteter angeborener und adaptiver Immunreaktion, andererseits sowie von noch unbekannten Faktoren eine Rolle spielt (Abb. 1).

Phänotypisierung von atopischem Ekzem und Juckreizforschung

Alle modernen molekulargenetischen oder sonstigen wissenschaftlichen Untersuchungen am Menschen machen nur Sinn, wenn Patienten hinsichtlich ihrer Krankheit und ihres Krankheitstyps präzise charakterisiert sind («Phänotypisierung»). Schon aus der klinischen Erfahrung jedes Hautarztes ergeben sich unterschiedliche Phänotypen des atopischen Ekzems, je nach

- zeitlichem Beginn (Säuglingsalter, frühe Kindheit, Erwachsenenalter),
- Lokalisation (z.B. Kopf, Hand, grosse Beugen, am ganzen Körper),
- Morphologie (Aussehen der Hautveränderungen),
- gleichzeitigem Auftreten anderer Erkrankungen (z.B. Asthma, Heuschnupfen oder andere Krankheiten),
- Geschlecht,
- Pathophysiologie (mit Beteiligung von Immunglobulin E oder nicht-IgE-assoziiert «intrinsisch»).

Die Arbeitsgruppe ist wesentlich beteiligt an neuen Methoden der Phänotypisierung auch unter Einschluss von Schweregradskalen, die von Patienten selbst ausgefüllt werden können. So wurde der patientenorientierte SCORAD (Scoring für atopische Dermatitis) in einer internationalen Studie, an der auch die beiden Standorte München und Davos beteiligt waren, erfolgreich evaluiert (Kooperation mit Forschungsbereich E).

Aufbauend auf früheren Untersuchungen (siehe Tätigkeitsbericht 2009/2010) konnten mit Hilfe bildgebender Verfahren zentralnervöse Aktivierungsmuster bei experimentell induziertem und bei spontan auftretendem Juckreiz im Rahmen von Hauterkrankungen im funktionellen Kernspintomogramm (fMRT) untersucht werden. Dabei war besonders aufregend, dass beim Auftreten von Juckreiz nicht nur Aktivierungen und Stoffwechselsteigerungen von Gehirnzellen, sondern auch gezielte Deaktivierungsprozesse beobachtet werden können. Das heisst, dass bei Patienten mit atopischem Ekzem offenbar durch häufige Juckreizkrisen bereits antizipatorisch gegenregulierende Mechanismen im Zentralnervensystem in Gang gesetzt werden. Dies ist in der Anfangsphase auf unbefallener Haut zu beobachten. Bei länger einwirkendem Juckreizstimulus und auf ekzematös veränderter Haut überwiegen sehr starke Aktivierungsmuster, die auch die Areale des limbischen Systems neben den sensorischen und motorischen Arealen mit beeinflussen (Abb. 2).

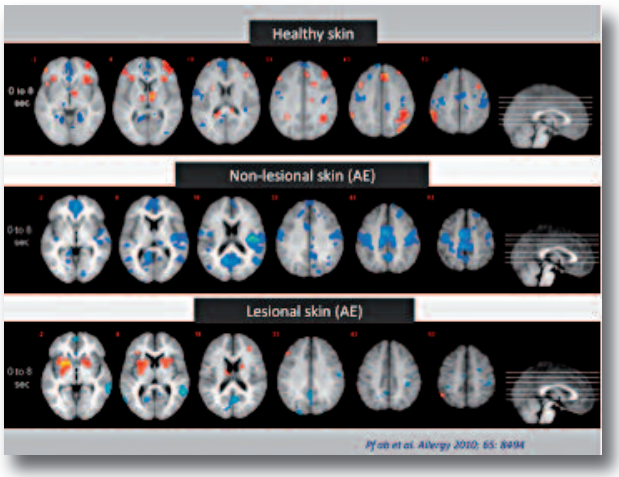


Abb. 2: Zerebrale Aktivierungs- (rot) und Deaktivierungsmuster (blau) bei Juckreiz-Induktion auf unbefallener und läsionarer Haut bei atopischem Ekzem.

Fig. 2: Patterns of cerebral activation (red) and deactivation (blue) during itch sensation on non-lesional and lesional skin in atopic eczema.

Es ist auffällig und dem Erfahrenen klinisch wohlbekannt, dass Symptome allergischer Erkrankungen stark psychisch beeinflusst werden können; dies gilt ganz besonders für das atopische Ekzem, welches im deutschen Sprachraum ja auch nicht zu Unrecht als «Neurodermitis» bezeichnet wird. In Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik der TU München wurden verschiedene Gruppen von allergischen Patienten im Hinblick auf ihre psychosomatische Beeinflussbarkeit mit unterschiedlichen Fragebogen, Instrumenten und strukturierten Interviews untersucht. Dabei ergaben sich deutliche Auffälligkeiten und quantitativ erfassbare Unterschiede bei einer Gruppe von Patienten mit relativ unklarem Verdacht auf Nahrungsmittelallergien bzw. nicht-allergischen Überempfindlichkeiten (sogenannten Intoleranzen). Patienten mit dem klar umschriebenen und lebensbedrohlichem Krankheitsbild der Insektenstich-Anaphylaxie zeigten solche Auffälligkeiten nicht.

Bei den Bestrebungen zu einer besseren Phänotypisierung sind Assoziationen mit anderen Krankheiten, sogenannte Komorbiditäten, von besonderem Interesse. Für das atopische Ekzem sind dies vor allem die Atemwegsallergien (Heuschnupfen, Asthma), aber auch Nahrungsmittel-Anaphylaxie sowie einige andere seltene Erkrankungen, die häufiger in Verbindung mit atopischem Ekzem auftreten. Von besonderem Interesse erscheinen aber auch negative Assoziationen: Es gibt Krankheiten, von denen Neurodermitiker seltener betroffen werden als die Durchschnittsbevölkerung. Hierzu gehören zum Beispiel der jugendliche Diabetes mellitus (Typ I), die rheumatoide Arthritis, aber auch die Schuppenflechte (Psoriasis). Nach Meinung vieler Autoren schliessen sich die Krankheiten Neurodermitis und Psoriasis sogar nahezu aus. Anhand der Untersuchung einiger seltener Fälle von Patienten, bei denen gleichzeitig Psoriasis und atopisches Ekzem sicher diagnostiziert werden konnten, gelang es, zu ganz neuen Erkenntnissen über die Pathophysiologie des atopischen Ekzems zu kommen. Durch Isolierung von Lymphozyten-Linien aus allergeninduzierten Ekzemveränderungen (Atopie-Patch-Test) mit Hausstaubmilben konnte gefunden werden, dass von T-Zellen aus diesen Regionen und nach Stimulation mit dem Hauptallergen aus Hausstaubmilbe vorwiegend der Botenstoff Interleukin-4 gebildet wird, während T-Lymphozyten, die aus Hautveränderungen einer klassischen Schuppenflechte am gleichen Patienten gewonnen worden waren, überwiegend die Botenstoffe Interferong oder «gamma» und Interleukin-17 freisetzten. Die Spezifität des auslösenden Allergens scheint also einen wesentlichen Einfluss auf die spätere Funktion bzw. Entzündungsausrichtung der zellulären Infiltrate zu besitzen (Eyerich et al. 2011) (Kooperation mit Forschungsbereich A).

Molekulare Allergene in der Allergiediagnostik am Beispiel der Anaphylaxie

Unter Anaphylaxie versteht man die schwerste Verlaufsform einer akuten allergischen Reaktion, die akut einsetzt und lebensbedrohlichen Charakter besitzt. Ihre häufigsten Auslöser sind Lebensmittel, Insektenstiche und Arzneimittel, im Kindesalter überwiegen die Lebensmittelallergene. Am besten untersucht ist die Insektengift-Anaphylaxie, unter der 2-5 % der Bevölkerung leiden. Durch allergenspezifische Immuntherapie (ASIT) mit hochgereinigten Insektengiftextrakten kann diese lebensbedrohliche Allergie kausal behandelt werden, allerdings nur mit Erfolgsraten mit ca. 80-85 %. Ein gewisser Prozentsatz von Patienten erweist sich in der kontrollierten «Stichprovokation» unter Notfallbedingungen trotz sachgemäss durchgeführter Hyposensibilisierungsbehandlung als ungeschützt.

Diese Patienten wurden nun speziell mit neuen Reagenzien zum Nachweis von Immunglobulin-E-Antikörpern gegen molekular charakterisierte Einzelallergene aus Bienen- bzw. Wespengift untersucht. Durch Einsatz dieser Techniken gelang es, nicht nur im serologischen Nachweis von spezifischem IgE, sondern auch in zellulären Allergietesten zur Aktivierung von basophilen Leukozyten nach Allergenstimulation eine höhere diagnostische Sicherheit im Hinblick auf das auslösende Insekt zu gewinnen. So gelang es, bei Patienten mit eindeutiger Anaphylaxie in der Vorgeschichte jedoch unklarer Sensibilisierungslage bzw. fehlendem Nachweis für spezifische IgE-Antikörper, klare Hinweise auf das Vorliegen einer Allergie gegen *eine* spezifische Insektenspezies zu finden und damit die Indikation für eine Allergie-spezifische Immuntherapie ASIT sinnvoll zu stellen.

Durch Vergleich von Serum-IgE-Werten mit Hauttests und Provokationsreaktion an Nase und Bindehaut-Schleimhaut gelang es in einer grösseren Gruppe von Patienten, die über eine ganze Pollensaison hin sorgfältig beobachtet wurden, die Beziehung von Exposition gegenüber Allergenen zu Parametern der Sensibilisierung bzw. der Allergie quantitativ zu zeigen. Das Verhältnis «Spezifisches IgE/Total-IgE» erwies sich dabei als wichtiger Parameter; dies könnte neue Implikationen für die Allergie-Diagnostik und -Prognose besitzen.

Neue Therapieverfahren

Im Jahr 2011 wurde in der Scientific Community der Allergologen besonders intensiv des 100. Geburtstags der «spezifischen Hyposensibilisierung» gedacht, welche 1911 von den Engländern Leonard Noon und John Freeman in London als «prophylaktische Inokulation» erstmals durchgeführt wurde. Neue Konzepte der heute «allergenspezifische Immuntherapie» (ASIT) genannten Strategie werden im Forschungsbereich C erprobt; es laufen verschiedene klinische Studien. Das Konzept der «Davoser Immuntherapie», wo bei Risikopatienten im allergenarmen Milieu des Hochgebirgsklimas in Davos eine Schnellhyposensibilisierung eingeleitet wird, um dann im Flachland fortgeführt zu werden, ist vielversprechend (Kooperation mit den Forschungsbereich D und E).

Auf kaum einem Gebiet der Medizin werden von einem Patienten sogenannte alternative Verfahren (unkonventionelle oder komplementäre Methoden) so häufig diskutiert und eingesetzt wie in der Allergologie. Dabei gibt es grosse Unterschiede innerhalb des breiten Spektrums der komplementärmedizinischen Prozeduren. Eine sorgfältig geplante randomisierte plazebokontrollierte Studie zum Effekt einer homöopathischen Therapie bei atopischem Ekzem brachte keinen Hinweis auf Wirkung.

Anders stellt sich die Lage bei dem Verfahren der Akupunktur dar. Eine sachgerecht durchgeführte Akupunktur war in der Lage, in einer plazebokontrollierten Studie eindeutige Effekte auf die

Juckreizempfindung bei Kontrollpersonen, aber auch eine juckreizstillende Wirkung bei Patienten mit atopischem Ekzem zu zeigen (Abb. 3).

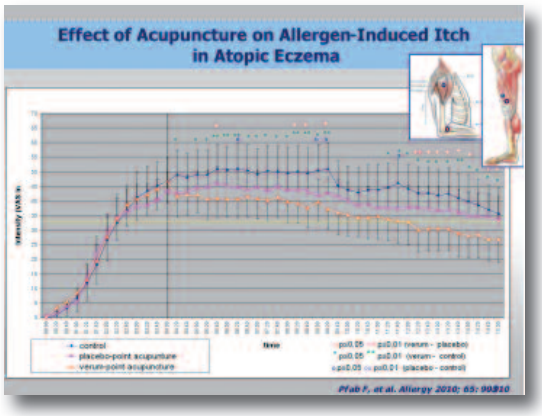


Abb.3: Signifikanter Effekt von Akupunktur auf allergeninduzierten Juckreiz bei atopischem Ekzem.

Fig. 3: Significant effect of verum acupuncture on allergen-induced itch in atopic eczema.

Ein gentechnologisch hergestellter monoklonaler Antikörper gegen den Botenstoff Interleukin-5, welcher zur Aktivierung der bei Allergie häufig beteiligten eosinophilen Granulozyten beiträgt, wurde bei Patienten mit stark erhöhtem Eosinophilen-Werten (Hypereosinophilie-Syndrom HES) erfolgreich eingesetzt (Mepolizumab). Bei ausgezeichneter Verträglichkeit kam es zu anhaltender Besserung der Symptomatik, ganz besonders im Hinblick auf den quälenden Juckreiz, der vorher nur unter hochdosierter systemischer Kortikosteroidgabe einigermassen beherrschbar gewesen war.

Ferner war die Arbeitsgruppe eingebunden in die Erstellung verschiedener Leitlinien («Guidelines») auf nationaler und internationaler Ebene. Diese sind von ausserordentlicher Wichtigkeit, da sie die Handlungsanweisungen bzw. Empfehlungen an Ärzte in kritischen Situationen und zur Auswahl der Therapie bei bestimmten Erkrankungen geben. Es handelte sich konkret um Leitlinien zu Akutmassnahmen bei Anaphylaxie (zusammen mit der World Allergy Organization WAO) und der Behandlung des atopischen Ekzems (zusammen mit dem European Dermatology Forum EDF und der European Academy of Dermato-Venereology EADV).

Das neu entwickelte Konzept eines Edukationsprogramms für Patienten, die eine lebensbedrohliche Anaphylaxie erlitten haben, (Anaphylaxie-Schulung) wurde unter Beteiligung des Arbeitsbereiches C zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Education (AGATE) als standardisiertes und qualitätsgesichertes Modulverfahren weiterentwickelt, das jetzt im deutschen Sprachraum verbreitet werden soll (siehe auch Edukation).

Personal

Wissenschaftliche Mitarbeiter (CK-CARE z. T. in Teilzeit)

Hansjörg Baurecht
Liliane Cifuentes
Daniela Dittlein
Gerhard Eichhoff
Martine Grosber
Teresa Jaeger
Evanthia Kigitsidou
Claudia Kugler (Dipl. oectroph.)
Jarmila Liptak
Christian Merkel
Hanna Prucha
Michael Zirbs

Klinikmitarbeiter, die an CK-CARE Arbeiten im Bereich C beteiligt sind

Prof. Knut Brockow
Prof. Ulf Darsow
PD Kilian Eyerich
Prof. Markus Ollert
PD Florian Pfab
PD Stefan Weidinger

Publikationen

Bücher

Ring J (ed) Anaphylaxis, Karger, Basel 2010.

Ring J Neurodermitis. Thieme, Stuttgart 2012.

Ring J, Darsow U, Behrendt H (eds) New Trends in Allergy and Atopic Eczema, Karger, Basel 2012 in press.

Originalia und Übersichten

Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schnopp C, Szczepanski R, Staab D, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Schmid-Ott G. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicenter, random-ized controlled trial. J Psychosom Res 2010; 68:353-358. IF 2,1

Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht HJ, Konstantinow A, Zimmer C, Behrendt H, Ring J, Tölle TR, Darsow U. Temperature modulated histamine-itch in lesional and non-lesional skin in atopic eczema – a combined psychophysical and neuroimaging study. Allergy 2010; 65: 84-94. IF 6,3

Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema – a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. Allergy 2010; 65: 903-910. IF 6,3

Hausteiner C, Huber D, Bornschein S, Grosber M, Bubel E, Groben S, Lahmann C, Löwe B, Eyer F, Eberlein B, Ring J, Behrendt H, Darsow U, Henningsen P. Characteristics of oligosymptomatic versus polysymptomatic presentations of somatoform disorders in patients with suspected allergies. J Psychosom Res 2010; 69: 259-266. IF 2,1

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. Possible in-cabin exposure to cat allergen: a 2010 airline survey on live animal transport and a review of literature Allergy 2010; 65: 1496-1498. IF 6.3

Möhrenschlager M, Ring J. Epidemiology of ocular allergies In: Zierhut M, Biedermann T, Ono SJ (eds.) Immunology of Ocular Allergy, Jaypee, New Delhi, 2010; 115-128.

Traidl-Hoffmann C, Mempel M, Belloni B, Ring J, Schnopp C. Therapeutic management of atopic eczema. Curr Drug Metab 2010; 11:234-241.

Schnopp C, Ring J, Mempel M. The role of antibacterial therapy in atopic eczema. Expert Opin Pharmacother 2010; 11:929-936.

Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, Kahn JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:803-813. IF 9,2

Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. Chem Immunol Allergy 2010; 95:1-11. IF 2,5

Ring J, Grosber M, Möhrenschlager M, Brockow K. 2010 Anaphylaxis: Acute treatment and management. Chem Immunol Allergy 2010; 95:201-210.

Huss-Marp J, Darsow U, Brockow K, Pfab F, Weichenmeier I, Schober W, Petersson CJ, Borres MP, Ring J, Behrendt H. Can Ig E-Measurement Replace Challenge Tests in Allergic Rhinoconjunctivits to Grass Pollen? Clin Exp Allergy; 2011; 41: 1116-1124. IF 3,9

Filipiak-Pittroff B, Schnopp C, Berdel D, Naumann A, Sedlmeier S, Onken A, Rodriguez E, Fölster-Holst R, Baurecht H, Ollert M, Ring J, Cramer C, von Berg A, Bauer CP, Herbarth O, Lehmann I, Schaaf B, Koletzko S, Wichmann HE, Heinrich J, Weidinger S, GINIplus and LISAplus study groups. Predictive value of food sensitization 1 and filaggrin mutations in children with eczema. J Allergy Clin Immunol 2011; 128:1235-41. IF 9,2

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. A boy with a one-sided red rash European Journal of Pediatrics 2011; 170: 539-540. IF 1,4

Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm A, De Raeve L, Seidinari S, Oranje A, Deleuran M, Cambazard F, Svensson A, Simon D, Benfeldt E, Reunala T, Mazereeuv J, Boralevi F, Kunz B, Misery L, Mortz C, Darsow U, Gelmetti C, Diepgen T, Ring J, Gieler U, Taïeb A for the PO-SCORAD Investigators Group. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. Allergy 2011; 66: 1114-1121. IF 6,3

Hausteiner-Wiehle C, Grosber M, Bubel E, Groben S, Bornschein S, Lahmann C, Eyer F, Eberlein B, Behrendt H, Löwe B, Henningsen P, Huber D, Ring J, Darsow U. Patient-doctor interaction, psychobehavioural characteristics and mental disorders in patients with suspected allergies: do they predict «medically unexplained symptoms»? Acta Derm Venereol 2011; 91: 666-673. IF 3,2

Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, Toubiana J, Itan Y, Audry M, Nitschke P, Masson C, Toth B, Flatot J, Migaud M, Chrabieh M, Kochetkov T, Bolze A, Borghesi A, Toulon A, Hiller J, Eyerich S, Eyerich K, Gulácsy V, Chernyshova L, Chernyshov V, Bondarenko A, María Cortés Grimaldo R, Blancas-Galicia L, Madrigal Beas IM, Roesler J, Magdorf K, Engelhard D, Thumerelle C, Burgel PR, Hoernes M, Drexel B, Seger R, Kusuma T, Jansson AF, Sawalle-Belohradsky J, Belohradsky B, Jouanguy E, Bustamante J, Bué M, Karin N, Wildbaum G, Bodemer C, Lortholary O, Fischer A, Blanche S, Al-Muhsen S, Reichenbach J, Kobayashi M, Rosales FE, Lozano CT, Kilic SS, Oleastro M, Etzioni A, Traidl-Hoffmann C, Renner ED, Abel L, Picard C, Maródi L, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casa-nova JL. Gain-of-function STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med. 2011; 208: 1635-48. IF 14,8

De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Yo-shida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol; 2011; 127:773-86.e1-7. IF 9.2

Gutermuth J, Nadas K, Zirbs M, Seifert F, Hein R, Ring J, Brockow K. Palmar-purpuric gloves and socks syndrome. Lancet 2011; 378:198-199. IF 33,3

Habilitationen

Eyerich, Kilian (2011) Zwischen Protektion und Pathogenität: Einfluss des Mikromilieus auf die Funktion der Gewebe-instruierenden Zytokine Interleukin-17 und IL-22 in der Haut. TU München.

Preise und Ehrungen

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring wurde ausgezeichnet mit:

Überreichung des Health Media Award «Kategorie Specials» für das Musical «Dante: L'Allergica Comedia», München, 22. Juli 2010.

Erich Fuchs-Preis des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen Hannover, September 2010.

Pro Meritis-Award des European Dermatology Forum (EDF) Luzern, Januar 2010.

Ehrenprofessur der Medizinischen Universität Chongqing, China, Mai 2011.

Research Area C – Innovative Diagnostics and Therapy (Summary)

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

In Research Area C results of basic research and environmental research are translated into clinically applied investigations in order to develop new concepts for diagnosis, therapy and prevention. The following projects were in the focus in 2011:

Molecular genetics of atopy and atopic eczema

The working group was involved in early investigations describing mutations on the gene for the epidermal protein filaggrin (FLG) as a major risk factor for the development of atopic eczema. This mutation goes along with dry skin and disturbance of epidermal barrier function as well as alteration in skin pH. In establishing the barrier function of the skin not only the upper layer of the epidermis and the S. corneum play a role, but also adhesion structures between keratinocytes (tight junctions); also here defects have been found in patients with atopic eczema (cooperation with research area D). Atopic eczema is characterized by a special tendency to infection with pathogenic microbes, especially bacteria, viruses and fungi. In an international study a mutation in the signal transduction molecule STAT1 was found which gives rise to a decreased formation of the cytokine interleukin-17 thereby leading to chronic fungal infections, especially muco-cutaneous candidiasis. It has become clear that in the genetic susceptibility for atopic eczema a complex interplay takes place between disturbed barrier function, deviated innate and adaptive immune reactions as well as new not yet known other genes.

Phenotypes of atopic eczema and itch research

In the process of early investigations imaging techniques allowed the visualisation of central nervous system activation patterns in position emission tomography (PCT). Now it became possible in experimentally induced, but also in spontaneously occuring itch to use functional magnetic resonance imaging (fMRI). Here it was of special interest that not only activation process and increases in cellular metabolism of cerebral cells were observed, but also very specifically induced deactivation patterns. On unlesional skin in patients with atopic eczema such deactivation patterns seem to anticipate counterregulatory mechanisms in the brain. When itch stimuli are applied over a longer period or on eczematous skin, strong activation patterns exceed the deactivation signals. Also areas of the limbic system are involved in the processing of itch sensation apart from sensory and motor areas. Psychosomatic influence is a well-known characteristic of atopic diseases, especially atopic eczema. In cooperation with the Department of Psychosomatics TU Munich, selected groups of allergic patients were tested using several psychosomatic instruments as questionnaires or structured interviews. Significant differences were found and quantitatively documented in a group of patients with relatively unclear suspected food allergy or non-allergic food hypersensitivity (intolerances). Patients with clearcut anaphylaxis to insect venom did not show such patterns. In trying to improve phenotyping of atopic diseases associations with other diseases, so-called comorbidities, are of special interest. For atopic eczema these are the respiratory atopic diseases, like hay fever and asthma, but also food anaphylaxis, as well as some rare diseases (genodermatoses). Also, negative associations have been described and are of special interest: there are diseases which are less frequently found in atopic eczema compared to controlled population, like e.g. juvenile diabetes mellitus (type I), rheumatoid arthritis, but also psoriasis. Some authors think that psoriasis and atopic eczema are excluding each other. In the analysis of the very rare cases of patients who suffered from concomitant psoriasis and atopic eczema, it was possible to gain insight in the factors determining the cytokine secretion pattern using T cells isolated from specific skin lesions of either allergen-induced eczema (atopy patch test) or clear-cut plaque type psoriasis. In APT the secretion of Interleukin-4 was predominant, while T lymphocytes from psoriasis lesions secreted predominantly interferon gamma and interleukin-17 in one and the same patient. These results give rise to totally new aspects of regulation of inflammatory processes with regard to Th1 and Th2 patterns in allergy (cooperation with research area A).

Novel therapeutic options

In the year 2011 we celebrated the 100th anniversary of allergen-specific immunotherapy, first used as «prophylactic inoculation» by Noon and Freeman in London 1911. The new concept of «Davos immunotherapy» where in the allergen-poor high altitude climate immunotherapy is started in high risk patients and then continued under normal conditions at home, was further developed (cooperation with research areas D and E). Few fields of medicine are so much confronted with the use of unconventional or complementary methods both in diagnostic and therapy like allergy. Several studies investigating the techniques of bioresonance, kinesiology as well as homoeopathy did not show any significant effect or diagnostic predictive value. This was different for classical acupuncture which showed significant effect upon the intensity of itch in control persons with histamine-induced itch as well as in patients with atopic eczema and spontaneously occurring itch sensation in a placebo-controlled study. An educational program (anaphylaxis school) was developed for patients with severe anaphylactic reactions and further evaluated in a randomized controlled trial, where patients undergoing the educational program were compared to a waiting control group. After three months there was a significant benefit both in knowledge and in practical behavior in emergency situations for patients attending the «anaphylaxis school» compared to controls. This program shall be propagated further within the German-speaking countries Germany, Austria, Switzerland and also in an English version to other European countries.

Forschungsbereich D – Mechanismen schwerer Allergien

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

In den letzten Jahren haben sich beachtliche Fortschritte in der Aufklärung der grundlegenden Mechanismen, welche zu allergischen Erkrankungen führen, erzielen lassen. Nach wie vor besteht allerdings eine grosse Kluft zwischen theoretischem Wissen und Alltagserfahrung der Betroffenen und ihres Umfeldes. In unserem Arbeitsbereich werden diejenigen Mechanismen erforscht, welche bei schweren Allergikern und Asthmatikern, die, trotz therapeutische Behandlung nach dem modernsten Stand der Wissenschaft, zur Entwicklung von Krankheitssymptomen führen. In den vergangenen zwei Jahren wurden neue Moleküle identifiziert, welche die Funktion von einer speziellen Zelle steuern, die letztlich über die Entstehung und den Schweregrad einer Allergie entscheidet. Deren genauere Charakterisierung wird in Zukunft möglicherweise zu neuen Behandlungstherapien 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 21 Publikationen in hochrangigen Zeitschriften veröffentlicht.

Kontrolle der Integrität des bronchialen Epithels und der «Tight Junctions» durch regulatorische T-Zellen im Asthmamodell

Regulatorische T-Zellen kontrollieren die Immunantworten im Körper. Ihre suppressive Wirkung auf andere Immunzellen ist gut beschrieben. Allerdings ist darüber, ob und wie sie auf andere Zelltypen, zum Beispiel Epithelzellen, wirken, nicht viel bekannt. Allergisches Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreaktion, nachdem diese Allergenen ausgesetzt wurden. Bei dieser Erkrankung spielt die Barrierefunktion des Epithels eine wichtige Rolle. Zum Einen kann eine Verringerung der Barriereintegrität das Eindringen von Allergenen erleichtern, während sie gleichzeitig zu einer erhöhten Drainage der Entzündung führen kann. Wie bereits beschrieben sind «Tight Junctions» ein essentieller Teil dieser Barrierefunktion. Wir haben im Mausmodell der allergischen Atemwegserkrankung untersucht, welchen Einfluss regulatorische T-Zellen auf «Tight Junctions» haben. Dabei konnten wir zeigen, dass regulatorische T-Zellen nach intratrachealer Gabe nicht nur die Entzündung in den Bronchien effizient unterdrücken konnten, sondern auch die verringerte Integrität des bronchialen Epithels wieder herstellen konnten. Wie in Abb. 1 zu sehen, ist ein wichtiger Teil dabei die Wiederherstellung des Verschlusses des Epithels durch die «Tight Junctions». Dort sieht man, wie bei der allergischen Atemwegserkrankung das «Tight Junction» – Protein Occludin fast vollständig verschwunden ist und nach Gabe von regulatorischen T-Zellen wieder die Epithelzellen umrandet. Damit konnten wir erstmals zeigen, dass regulatorische T-Zellen die Integrität von «Tight Junctions» und des bronchialen Epithels beeinflussen können, was es zu einem potentiellen Therapeutikum zu macht.

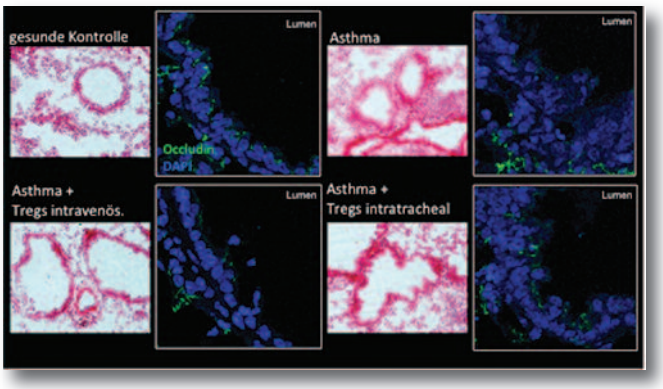


Abb. 1: Lungenschnitte von gesunden und asthmatischen Mäusen. Auf der linken Seite ist jeweils der mehr oder weniger entzündete Bronchus zu sehen. Rechts ist das «Tight Junction»-Protein Occludin in Grün zu sehen, das in den asthmatischen Bronchien fast vollständig verschwunden ist, während es nach Gabe von regulatorischen T-Zellen (Treg) wieder die Epithelzellen umgibt.

Fig. 1: Lung sections of asthmatic and healthy mice. Left: inflammation assessment in bronchi. Right: Tight junction protein Occludin in green disappears almost entirely in inflamed asthmatic bronchi, where as it nicely surrounds the epithelial cells again after administration of regulatory T cells (Tregs).

Epitheliale «Tight Junctions» bilden eine Barriere zwischen dem Organismus und der Umwelt

Sie umranden epitheliale Zellen nahe des oberen Randes und verbinden jede Zelle durchgängig mit ihren Nachbarzellen. Dies verschliesst den Raum zwischen den Zellen vollständig und verhindert somit das Passieren von Substanzen durch das Epithel. Dadurch kontrollieren sie alles, was durch das Epithel in den Körper eindringt oder nach Aussen gelangt. Defekte in «Tight Junctions» könnten zu Veränderungen der epithelialen Morphologie und Integrität führen und dadurch eine schnellere Wanderung von Entzündungszellen durch das Epithel erlauben. Wir untersuchten den Effekt von unterschiedlichen T-Zell-Subgruppen, nämlich von regulatorischen T-Zellen und T-Helfer-

Zellen Typ 2 (Th2 Zellen) sowie den von Th2-Zellen sekretierten Botenstoffen IL-4 und IL-13 in Co-Kulturexperimenten auf primäre bronchiale Epithelzellen, die an einer Luft-Medium-Grenzen ausdifferenziert wurden. T-Zellen sind Immunzellen, die eine wichtige Rolle in der Immmunabwehr gegen Mikroben und Infektionserreger spielen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl regulatorische T-Zellen als auch Th2-Zellen den trans-epithelialen Widerstand verringern. Dies bedeutet, dass sich «Tight Junctions» öffnen und die Epithelzellen die Integrität ihrer Barrierefunktion verlieren (Abb.1). Unsere Daten weisen erstmals darauf hin, dass die Integrität des bronchialen Epithels durch Zellen des Immunsystems reguliert ist.

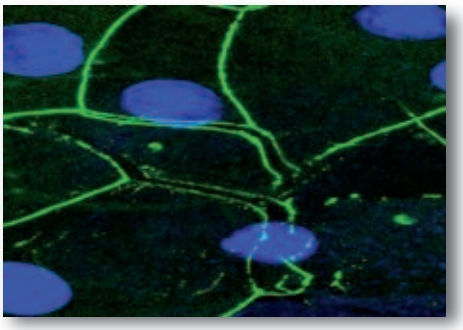


Abb. 2: Mikroskopische Aufnahme des «Tight Junction»-Proteins ZO-1 in bronchialen Epithelzellen nachdem diese mit Th2-Zellen co-kultiviert wurden. Man kann die Öffnung der «Tight Junctions» als 2 parallele Linien erkennen.

Fig. 2: Microscopical picture of the tight junction protein ZO-1 in bronchial epithelial cells in air liquid interface after coculture with Th2 cells. We can observe stratifications displayed as two parallel lines.

Die Rolle von lymphoidem Gewebe induzierenden Zellen bei einer Asthma-Erkrankung

Asthmapatienten reagieren auf harmlose Stoffe (Allergene) mit einer Entzündung anstatt mit Toleranz, was die normale Reaktion von gesunden Personen wäre. Die Hiluslymphknoten – die zentralen Organe des Immunsystems bei Erkrankungen der Lunge – werden während der Entwicklung von Asthma umorganisiert. Lymphoides Gewebe induzierende Zellen (lymphoid tissue inducer cells, LTi-Zellen) sind die «Architekten» der lymphoiden Organe. Sie haben eine fundamentale Rolle in der Bestimmung von Struktur und Funktion von lymphoidem Gewebe. Unsere Hypothese lautet, dass diese LTi-Zellen in die Entwicklung und das Andauern einer Asthmaerkrankung involviert sind.

So haben wir eine Strategie entwickelt, um diese LTi-Zellen aus dem peripheren Blut von gesunden Personen und Asthmatikern zu isolieren, wobei wir in den Asthmapatienten deutlich niedrigere Zahlen von diesen Zellen finden konnten. Dies könnte bedeuten, dass bei Asthma das Immungewebe der Lungen einen höheren Bedarf dieser Zellen hat. In vitro können die LTi-Zellen in speziellem Medium mit IL-7 und/oder IL-15 für 45-50 Tage überleben. Wir haben die LTi-Zellen mit B-Lymphozyten co-kultiviert, um so ihre regulatorische Funktion herauszufinden. Dadurch konnten wir zeigen, dass LTi-Zellen die Zytokin- und Immunglobulin-Produktion von B-Zellen verändern.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die LTi-Zellen neue Kandidaten in dem Pathologiemechanismus von Asthma sind.

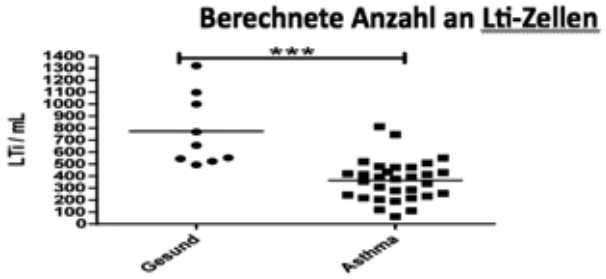


Abb. 3: LTi-Zellen sind am Pathomechanismus von Asthma beteiligt. Wir haben die LTi-Zellen vom peripheren Blut isoliert. Dabei fanden wir heraus, dass die Anzahl der LTi-Zellen bei Asthmapatienten kleiner ist als bei den gesunden Kontrollen.

Fig. 3: Lymphoid tissue inducer cells (LTi-s) can be involved in the pathomechanism of asthma. We isolated LTi-s from peripheral blood. We have found lower number of LTi-s in asthma patients than healthy controls. LTi-s can substantially change the cytokine and immunoglobulin production profiles of the B cells in co-cultures, in vitro.

Histamin-2-Rezeptor: Ein wichtiger regulatorischer Rezeptor bei Asthma

Allergien und Asthma verursachen jährlich sehr hohe Kosten, was vor allem auf der hohen Anzahl an Arbeitsausfällen beruht. Eine Behandlung ist für den Patienten unbefriedigend und schwierig, zumal nur die Symptome behandelt werden. Viele der molekularen Ursachen von Allergien und Asthma sind noch weitgehend unklar. Ein besseres Verständnis kann jedoch neue Ansatzpunkte für Medikamente liefern.

Während Histamin vor allem als Mediator vieler Allergiesymptome wie Jucken der Haut und Verengung der Atemwege bekannt ist, konnten wir zeigen, dass Histamin, wenn es über den Histamin-2-Rezeptor erkannt wird, die Symptome von Asthma sogar reduziert. Dafür haben wir ein Asthmamodell mit Wildtyp und Histamin-2-Rezeptor-Knockout Mäusen angewandt. Tiere, denen der Histamin-2-Rezeptor fehlt, zeigten deutlich mehr Anzeichen von Asthma. Desweiteren konnten wir in unseren Untersuchungen einen Zelltyp, die sogenannten NKT-Zellen identifizieren, die in

wt- und Knockout-Tieren unterschiedlich reguliert sind. Bislang ist die Literatur über diesen Zelltyp knapp und widersprüchlich. Wir konnten jedoch zeigen, dass eine Stimulation mit dem spezifischen NKT-Zell-Liganden alpha-GalCer zur erhöhten Freisetzung von Allergie-typischen Botenstoffen, wie beispielsweise IL-4, in Zellen der Histamin-2-Rezeptor-Knockout-Tiere führt.

Durch das Wissen, welche Rezeptoren und welche Zelltypen eine Rolle bei der Entstehung der Asthmasymptome spielen, kann man gezielt Medikamente entwickeln, denen diese spezifischen Zellen und Rezeptoren als Angriffspunkte dienen. Somit lassen sich die Nebenwirkungen minimieren und einer Vielzahl an Betroffenen kann geholfen werden.

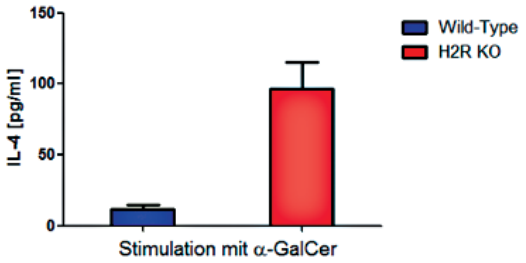


Abb. 4: Erhöhte Reaktion von Histamin-2-Rezeptor-Knockout NKT-Zellen auf den spezifischen Stimulus alpha-GalCer.

Fig. 4: Elevated IL-4 release of histamine 2 receptor knockout NKT cells after specific stimulation with alpha-GalCer.

Humane regulatorische B-Zellen schützen gegen allergische Erkrankungen

Eine Allergie ist eine starke und manchmal gefährliche Immunantwort auf normalerweise harmlose Stoffe, sogenannte Allergene. Während der Initiierung von Allergien entwickelt der Betroffene allergenspezifische T-Helfer 2 (Th2) Zellen. Diese Th2-Zellen interagieren mit den allergenspezifischen B-Zellen und sondern die Botenstoffe Interleukin-4 und -13 aus. Nachher differenzieren die B-Zellen zu sogenannten Plasmazellen, welche IgE-Antikörper produzieren. Dadurch induzieren Th2-Zellen die Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörper. IgE-Antikörper sind die wichtigsten Mediatoren bei allergischen Erkrankungen. Unsere aktuelle Studie zeigt, dass ein kleiner Teil der B-Zellen (die regulatorischen B-Zellen) IL-10 produziert. IL-10 ist ein immunosuppressiver Botenstoff, welcher die Aktivierung von Th2-Zellen hemmt. Wir haben regulatorische B-Zellen isoliert und konnten beweisen, dass diese Zellen die Produktion von IgG4-Antikörper, bei gleich bleibender IgE-Produktion, erhöhen. Im Gegensatz zu IgE-Antikörper schützen allergenspezifische IgG4-Antikörper gegen Allergien. Weiterhin haben wir mit Bienenzüchtern zusammengearbeitet, die hohen Dosen von Bienengift ausgesetzt sind und eine Immuntoleranz entwickelt haben. Diese Bienenzüchter haben sehr viele IgG4-Antikörper im Blut, welche spezifisch gegen ein Allergen aus Bienengift (PLA) gerichtet sind. Die PLA-spezifischen B-Zellen dieser Imker produzieren mehr IL-10 als andere B-Zellen und zeigen gleichzeitig eine erhöhte IgG4-Produktion. Dies zeigt, dass allergenspezifische regulatorische B-Zellen eine schützende Rolle bezüglich Allergien spielen, einerseits durch Inhibierung von Th2-Zellen und andererseits durch die Produktion von schützenden IgG4-Antikörper.

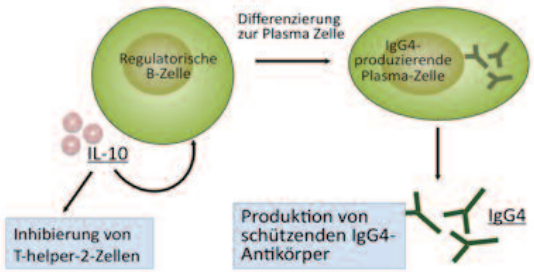


Abb. 5: Regulatorische B-Zellen schützen gegen Allergien durch IL-10- und IgG4- Produktion. IL-10 hemmt die Aktivierung von Th2-Zellen. Weiterhin induziert IL-10 die Differenzierung von IgG4-produzierenden Plasmazellen. Allergenspezifische IgG4-Antikörper schützen gegen Allergien.

Fig. 5: Regulatory B cells protect against allergies through production of IL-10 and IgG4. IL-10 suppresses the activation of T helper 2 cells. Furthermore IL-10 induces the differentiation of IgG4-producing plasma cells. Allergen-specific IgG4 antibodies protect against allergies.

Erhöhte Produktion der «Tight Junctions» in Patienten mit wiederkehrender Tonsillitis und bei Allergikern mit tonsillärer Hyperplasie

Epithelien bilden die Grenzen zwischen Körper und Umgebung. Dadurch sind sie ständig der Umwelt ausgesetzt und kommen in Kontakt mit unterschiedlichsten Substanzen wie auch Krankheitserregern und Allergenen. Die Epithelzellen formen eine dichte, schützende Schicht und können das unkontrollierte Eindringen von Fremdkörpern verhindern. Sogenannte «Tight Junctions» bilden sich zwischen benachbarten Zellen aus und erzielen einen festen Verschluss der Zellzwischenräume. Die «Tight Junctions» sind ein essentieller Teil der Barrierefunktion von Epithelien und tragen dazu bei, das Eindringen von Bakterien und Allergene ins

Gewebe bestmöglich zu stoppen. Krankheitserreger und die Aktivierung des Immunsystems können die Barrierefunktion der Epithelien beeinflussen.

Die Mandeln sind die ersten Organe des Immunsystems, die mit oral aufgenommenen Stoffen Kontakt haben. Dadurch spielen die Mandeln eine wichtige Rolle in der Entstehung von Allergien oder Toleranz gegenüber Allergenen. Patienten mit wiederkehrender Mandelentzündung (Tonsillits) (Abb. 6A) und Allergiker mit vergrösserten Mandeln (Tonsilläre Hyperplasie) (Abb. 6B) produzieren im Vergleich zu nicht-allergischen Patienten mit tonsillärer Hyperplasie mehr «Tight Junctions» in den Mandelepithelzellen. Die funktionelle Bedeutung dieses Phänomens muss noch weiter untersucht werden und könnte uns einen Ansatz für Therapiemöglichkeiten bieten.

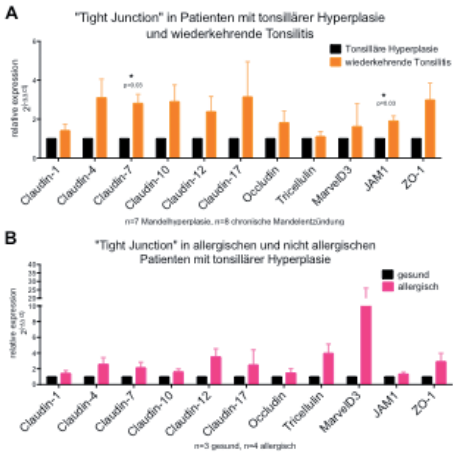


Fig. 6: Tight junctions build a barrier between environment and body through sealing of the inter-epithelial spaces. Pathogens and the immune system are able to regulate this barrier function. Tonsils are the first organs of the immune system having contact to pathogens and allergen in food and air. Patients with recurrent tonsillitis (A) and patients with tonsillar hyperplasia and allergies (B) show the tendency of an increased production of tight junctions.

Chronische Nebenhöhlenentzündungen

Die sogenannte chronische Rhinosinusitis (CRS) ist ein äusserst häufiges Krankheitsbild, mit welchem sich unsere Gruppe beschäftigt. «Tight Junctions» sind Proteine der Zellwand von Schleimhautzellen (Epithelzellen), welche den dichten Abschluss im Gewebe ermöglichen. Unserer Gruppe war es möglich, durch Messungen des Stromwiderstandes in speziellen Zellkulturen von CRS-Patienten ein undichtes Epithel nachzuweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass gewisse entzündungsfördernde Botenstoffe, welche bei CRS vorkommen, wie das IL-4 und IFN-gamma, die Integrität des Nasenepithels stören können. Um das volle Bild der Zwischenzellverbindungen, welche sich aus einer Vielzahl von Proteinen zusammensetzen, besser zu verstehen, wurde ein Testpanel entwickelt, welches uns ermöglicht, ein Screeningverfahren für 62 Gene von Verbindungsproteinen durchzuführen. Ein genaues Expressionsmuster konnte so für Nebenhöhlengewebe und auch für Schleimhautzellen alleine definiert werden. Zudem wurden unsere Untersuchungen weiter ausgebaut und insbesondere direkt an Biopsien von Patienten angewendet. Hier konnte mittels Immunfärbungen gezeigt werden, dass «Tight Junctions» in der CRS mit Polypen gestört sind. Direkte Messungen des Gewebewiderstandes zeigten erneut eine undichte Zellschicht.

Einen weiteren grossen Erfolg konnten wir mit der weiteren Untersuchung von entzündungsfördernden Botenstoffen in der CRS erzielen. Unsere Gruppe konnte zeigen, dass das neuartige Zytokin IL-32 bei CRS vermehrt produziert wird. Zudem war es uns möglich, IL-32 direkt in Epithelzellen nachzuweisen und eine Erhöhung durch eine Stimulation mit IFN-gamma zu erzielen.

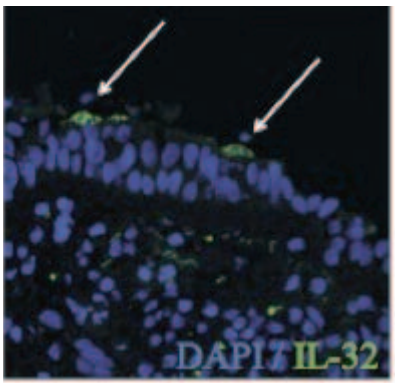


Abb. 7: Mikroskopischer Schnitt durch Nebenhöhlengewebe, welches mit Interferon-gamma stimuliert wurde. Zellen, welche IL-32 produzieren, hier in grün.

Fig. 7: Chronic rhinosinusitis (CRS) is an extremely common chronic disorder. Our group deals with inter-cellular proteins, so called tight junctions (TJ), that enable cells to form a tight layer. In addition we investigate novel messanger proteins (cytokines) present in CRS. We were able to show a leaky cell layer with a disturbed production of tight junctions in CRS. IL-32 was found to be highly expressed in CRS tissues.

Wissenschaftliche Mitarbeiter

Barbara Stanic, MSc
Norbert Meyer, MD (bis August 2011)
Hiroyuki Fujita, MD, PhD (bis März 2011)
Angela Treis, MSc
Kerstin Wanke, MSc
Ruth Ferstl, PhD
Stefan Söllner, Sci Tech
Paulina Wawrzyniak, MSc
Willem van de Veen, MSc
Michael Soyka, MD (bis September 2011)
Ana Rebane, MD

Kooperationen

Dr. Apostolos Bossios, Universität Göteburg, Schweden
Prof. Jan Lötvall, Universität Göteburg, Schweden
PD Dr. Günter Menz, Hochgebirgsklinik Davos, Schweiz
Prof. Mladen Mercep, Universität Zagreb, Kroatien
Prof. Ioana Agache, Universität Brasov, Rumänien
Prof. Christian J. Virchow, Universität Rostock, Deutschland

Ehrungen

Prof. Dr. med. Cezmi A. Akdis, Ernennung zum Präsidenten der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Prof. Dr. med. Cezmi A. Akdis, Ehrung des polnischen Gesundheitsministers für die Zusammenarbeit. Es wurde erreicht, dass chronische Atemwegserkrankungen von Kindern als Priorität im europäischen Gesundheitswesen anerkannt werden.

Barbara Stanic: Poster Prize at EAACI Meeting in Istanbul: «IL-10 overexpressing B regulatory cells suppress innate immune responses»

Willem van de Veen: Oral presentation at EAACI Meeting in Istanbul: «Human regulatory B cells suppress antigen-specific immune responses and give rise to IgG4-producing plasma cells.»

Ruth Ferstl: 2011-2013 European Union Marie Curie Award «Signaling Mechanisms Intersecting Histamine Receptors and Pattern Recognition Receptor Activation in Dendritic Cells» – 180,000 Euro

Publikationen

Palomares O, Rückert B, Jartti T, Kücüksezer UC, Puhakka T, Gomez E, Fahrner HB, Speiser A, Jung A, Kwok WW, Kalogjera L, Akdis M, Akdis CA. Induction and maintenance of allergen-specific FOXP3(+) Treg cells in human tonsils as potential first-line organs of oral tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2011 Nov 1. [Epub ahead of print] IF 9.273

Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, Frei R, Ferstl R, Shanahan F, Quigley EM,Kiely B, Akdis CA, O'Mahony L. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. Gut. 2011 Nov 3. [Epub ahead of print]. IF 10.600

Boyman O, Werfel T, Akdis CA. The suppressive role of IL-10 in contact andatopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jan;129:160-1. IF 9.273

Akdis CA. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:18-27. IF 9.273

Akdis M. et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:701-721. IF 9.273

Direskeneli H. et al. Regulation of T(H)17 and regulatory T cells in patients with Behçet disease. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:665-6. IF 9.273

Fujita H. et al. Claudin-1 expression in airway smooth muscle exacerbates airway remodeling in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1612-21. IF 9.273

Jutel M. et al. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2011;66:725-32. IF 6.380

Lötvall J. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification ofdisease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:355-60. IF 9.273

O'Mahony L. et al. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. J Allergy Clin Immunol. 2011;128:1153-62. IF 9.273

Ozdemir C. et al. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. Clin Exp Allergy. 2011;41:1226-34. IF 4.195

Palomares O. et al. The many routes of dendritic cells to ensure immune regulation. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1541-2. IF 9.273

Sin BA. et al. T-cell and antibody responses to phospholipase A(2) fromdifferent species show distinct cross-reactivity patterns. Allergy. 2011;66:1513-21. IF 6.297

Soyer OU. et al. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am. 2011;31:175-90. IF 3.180

Vanbervliet B. et al. Histamine receptor H1 signaling on dendritic cells plays a key role in the IFN-?/IL-17 balance in T cell-mediated skin inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:943-53. IF 9.273

O'Mahony L. et al. Novel immunotherapeutic approaches for allergy and asthma. Autoimmunity. 2010;43:493-503. IF 2.813

Research Area D – Mechanisms of Severe Allergies (Summary)

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

Allergies and asthma annually cause very high costs. Treatment is often unsatisfactory for the patient and often difficult in severe cases, which comprise approximately 10% of all cases. Many of the molecular causes of allergies and asthma are still largely unclear and our CK-CARE research aims to provide novel molecular and cellular targets for the development of new drugs particularly focusing on innate and adaptive immune response and role of tissue cells in asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in severe allergies.

Allergies develop because of a severe and sometimes dangerous immune response to normally harmless substances, called allergens. During the initiation of the allergic immune response, patients develop allergen-specific T-helper 2 (Th2) cells. These Th2 cells interact with the allergen-specific B cells and secrete the inflammatory agents interleukin-4 and 13. After the B-cells differentiate into plasma cells which produce IgE antibodies. Thereby Th2 cells induce the production of allergen-specific IgE antibodies. IgE antibodies are the most important mediators in allergic diseases. Our recent data demonstrate that a small fraction of B cells (the regulatory B cells) particularly produced a suppressive cytokine IL-10 and also IgG4 instead of IgE, which may both be beneficial in the treatment of allergic diseases. The hilar lymph nodes – the central organs of the immune system in diseases of the lungs – are reorganized during the development of asthma. Lymphoid tissue-inducing (LTi) cells are the «architects» of the lymphoid organs. They have a fundamental role in the determination of structure and function of lymphoid tissue. Our hypothesis in our CK-CARE research is that LTi cells are involved in the development and persistence of severe asthma disease and this research is efficiently developing in our research group nowadays.

Epithelial tight junctions form a barrier between the organism and the environment. They encircle epithelial cells near the upper edge and connect each cell throughout their neighboring cells. This closes the space between the cells completely preventing the passage of substances through the epithelium. Thus, epithelial tight junctions control water, molecules, allergens, toxins and even cells that penetrate through the epithelium into the body or move towards the outside. Defects in tight junctions (TJ) could lead to changes in epithelial morphology and integrity and thus permit a more rapid migration of inflammatory cells through the epithelium. In our research that focuses on epithelial tight junctions, we developed a novel fluidic card PCR that analyses 64 epithelial junctional molecules.

The regulation of the epithelial barrier function and TJ expression has so far not been studied extensively in chronic rhinosinusitis and the paranasal sinus epithelium. We found that a decreased trans-tissue resistance in biopsies from chronic rhinosinsusitis with nasal polyp patients, along with an irregular, patchy and decreased expression of the tight junction molecules occludin and zonula occludens 1 (ZO-1). Trans-epithelial resistance was reduced in cell cultures from chronic rhinosinsusitis with nasal polyp patients. The cytokines IFN-g and IL-4 decreased trans-epithelial resistance, while IL-17 did not have any influence on the integrity. This knowledge developed in our CK-CARE research about the disturbed barrier function in chronic rhinosinusitis will help to better understand the disease pathogenesis and develop new therapeutical approaches. In addition, we investigated the effect of different T cell subgroups on epithelial tight junctions. From these cells, particularly the regulatory T cells and Th2 cells opened epithelial tight junctions. Regulatory T cells efficiently control many different aspects of the allergen-specific immune responses. Their suppressive effect on other immune cells is well described. However, how and whether they are interracting with other cell types, such as epithelial cells, has not been studied in detail. The barrier function of the epithelium plays an important role in allergic asthma. As already described tight junctions are an essential part of this barrier function and T cells play an important role in opening and closing of bronchial epithelial tight junctions.

Forschungsbereich E – Rehabilitation und Therapie: Aufbau einer Patientenkohorte

Leitung: Prof. 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, genetisch) und die Daten sollen erfasst werden.
- Ein System soll aufgebaut werden, welches erlaubt, die Patienten nach der Entlassung aus der Klinik zu kontrollieren und zu beraten.

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 z.B. 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 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.

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

Meilensteine

In unserem Projektbeschrieb 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 (z.B. Desensibilisierungstherapien).
- Jahr 3: Zwischenanalyse der Daten, gegebenenfalls Anpassung des Vorgehens.
- Jahr 5: Analyse der erhobenen Daten.

Team

Herr Dr. Andreas Jung leitete den Bereich im vergangenen Jahr, unterstützt durch Frau Dr. Stefanie Diemer. 2011 stiess Frau Selina Summermatter, MSc ETH Zürich, von der Universitäts-Kinderklinik Zürich neu zu unserem Team. Frau Summermatter widmet sich schwerpunktmässig der Lungenfunktion. Für die Erfassung der klinischen Daten der Patienten werden die Assistenten und Assistentinnen der Hochgebirgsklinik eingesetzt.

Vernetzung
Die im Vorjahr initiierten Zusammenarbeiten mit verschiedenen internationalen Forschungsgruppen konnten weitergeführt werden:

Prof. Michael Kabesch, Universitäts-Kinderklinik Hannover, für eine Zusammenarbeit für genetische Untersuchungen;

Prof. Balasz Antus für die 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.

Ausgebaut wurde im vergangenen Jahr auch die Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. U. Frey, Universitäts-Kinderklinik Basel, im Hinblick auf die Etablierung spezieller Methoden der Lungenfunktionsuntersuchungen.

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. Im Berichtsjahr haben wir die elektronische Erfassung der Fragebogendaten umgesetzt. Dies erlaubt uns in Zukunft grosse Menten an Daten schnell zu erfassen. Die Patienten/Patienteneltern füllen dabei einen ausführlichen Fragebogen auf Papier aus. Der Fragebogen ist so gestaltet, dass sich die Daten mittels Scanner erfassen und in eine elektronische Datenbank überführen lassen (System der Firma Electric Paper). Ausführliche Vorarbeiten und Versuche haben ergeben, dass die Eltern/Patienten am liebsten die Daten in gewohnter Art und Weise «auf Papier» schreiben; es war zu befürchten, dass eine Erfassung der ausführlichen, ersten Daten zB direkt am Computer von einem bedeutenden Teil der Teilnehmer nicht akzeptiert würde. Die gewählte Methode erlaubt den Patienten/Eltern die Informationsabgabe in der vertrauten Papierform und ermöglicht trotzdem ein rationelles und fehlerfreies Übertragen in die Datenbank.

Während der Hospitalisation werden für jeden Patienten standardisierte Informationen zum Verlauf und zu Untersuchungsresultaten gesammelt, die ebenfalls in die Datenbank eingespiesen werden. Anhand dieser Daten kann eine sehr genaue Phänotypisierung jedes einzelnen Patienten durchgeführt werden.

Nach Entlassung aus der Klinik sollen die Patienten mittels Methoden der Telemedizin nachbeobachtet werden (elektronische Übermittlung von Peak-Flow-Messungen, etc). Hierfür haben wir die Inhalte für das zu verwendende Tagebuch erarbeitet. Dieses wird jetzt in eine elektronische Form übergeführt, und zwar in einer Version für das iPhone und einer Version für Android. Hierbei arbeiten wir eng mit der Schweizerischen Patientenorganisation aha! Allergiezentrum Schweiz zusammen.

Neue Methoden zu vertieften Untersuchungen der Lungenfunktion
Die Standartmethode zur Untersuchung der Lungenfunktion ist die Bodyplethysmographie. Wir wenden diese Technik an, allerdings erlaubt sie 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. Dank der Kooperation mit diesen Gruppen konnten wir im Berichtsjahr zusätzliche neuartige Techniken zur Lungenfunktionsuntersuchung in Davos etablieren. Im November wurde ein eigens neu der technischen Hochschule Mailand entwickeltes Gerät (FOT, forced oscillation technique) geliefert, welches gut funktioniert. Ein ebenfalls neu eingeführtes Gerät zur Bestimmung des sogenannten Lung Clearance Index misst, wie lange es dauert, bis bestimmte als Marker verwendete Gase in der Ausatemluft eine definierte Konzentration erreicht haben. Die Etablierung dieser Messtechnik bis zu reproduzierbaren Resultaten nahm einige Monate in Anspruch, ist jetzt aber erreicht.

Gerät zur Bestimmung des «lung clearance index» (LCI) mittels «multiple breath washout» Methode. Am Bildschirm rechts läuft ein Video, um die Kinder abzulenken.

A device for measuring the lung clearance index (LCI) using the method of multiple breath washout. On the right-side screen, the patient can watch a movie to be distracted from concentrating on the breathing.

Forced oscillation technique: 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. Für die europäische Studie BIOPRED wurde durch eine Spin-off Gesellschaft der Universität Mailand ein neues Gerät für Davos und 3 weitere Zentren (Universitäten Amsterdam, Basel, Bern) hergestellt.

Forced oscillation technique: The device is sending small-amplitude pressure oscillations which get superimposed on the normal breathing. Therefore, the patient can breath normally and does not need to actively cooperate in the respiratory manoeuvres. Depending on the pulmonary status, the oscillations are reflected in different ways, which allows conclusions about the lungs' elasticity. For the European study U-BIOPRED, an Italian spin-off company from the University of Milan produced a new FOT device for the study site in Davos and three more places (i.e. universities of Amsterdam, Basel, Bern).

Nasale NO-Messung: neue Methode für Kleinkinder

In unserem letztjährigen Bericht haben wir erste Resultate einer von uns neu entwickelten Untersuchungstechnik beschrieben, der sogenannten nasalen NO-Messung für Kleinkinder. Hintergrund ist, dass es gibt bestimmte angeborene Erkrankungen gibt, 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 Techik 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.

Die Studie zur Anwendung dieser Technik wurde im Berichtsjahr weiter geführt. Die neue Technik bewährt sich weiterhin sehr, wir konnten bereits bei mehreren Kindern die oben erwähnte Krankheit der PCD diagnostizieren. Auch andere Kliniken haben mittlerweilen mit der Anwendung dieser Technik begonnen.

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 letzten Bericht hatten wir die Vorarbeiten für eine Studie mit einem neuen Ansatz beschrieben. Ziel ist, weniger Nebenwirkungen zu erzielen indem man einen speziell vorbehandelten Weizen, sogenannten hypoallergenen Weizen, verwendet. Im Berichtsjahr haben wir im Rahmen einer Pilotstudie die ersten Patienten behandelt. Die Studie wird in Zusammenarbeit mit der Firma Nestlé sowie den Kinderkliniken Lausanne (Dr. med. Jaqueline Wassenberg) und Genf (Prof. Dr. Philippe Eigenmann) durchgeführt. Bei der Mehrzahl unserer Patienten gelang die Einleitung der Therapie wie erhofft ohne schwere Nebenwirkungen. Es bedarf jetzt weiterer Untersuchungen im Labor, bevor der neue Behandlungsansatz bei zusätzlichen Patienten angewendet werden kann.

Ebenfalls im Berichtsjahr haben wir die Vorarbeiten für eine Studie zur Behandlung von Hühnereiweissallergikern durchgeführt; das Prinzip ist das gleiche wie für die Weizenallergie (hypoallergenes Hühnereiwess zur spezifischen oralen Toleranzinduktion). Diese Studie soll in Zusammenarbeit mit den Kinderkliniken der Universität Padua (Prof. A. Muraro) und der Universität Athen (Prof. N. Papadopoulos) realisiert werden.

Mitarbeitende
Dr. med. Andreas Jung
Dr. med. Stefanie Diemer
MSc Selina Summermatter

Ärzte der Hochgebirgsklinik, die an der Patientenkohorte mitarbeiten:
Dr. med. Christian Geidel
Dr. med. Sylvia Fröhlich
Dr. med. Andrea Heck

Research Area E – Rehabilitation and Therapy: Patient Cohort (Summary)

Head: Prof. Dr. med. Roger Lauener, Zurich/Davos

The primary goal of the CK-CARE research area «Rehabilitation and Therapy» at the Children's Allergy and Asthma Hospital in Davos is the precise characterisation of the patients' allergic diseases on clinical grounds (phenotyping), combined with immunological investigations (endotyping) and genotyping. To achieve this goal, we establish a large cohort of children and adolescents with asthma, atopic dermatitis and allergic diseases.

Background: During the past years it has become increasingly clear that «asthma» is not a uniform diagnosis; rather, different types of diseases seem to fall under what is commonly called asthma. However, the different forms of asthma occur at different ages during childhood, seem to be influenced by different environmental exposures and different genes, and they presumably respond to different therapies. Similar considerations apply to atopic dermatitis, as our own data show (see work package B). Thus, identification of the different disease phenotypes is essential. The Children's allergy and Asthma Hospital at the Hochgebirgsklinik Davos provides a unique setting to carry out studies focusing on phenotyping and phenotype-specific interventions (cooperation with research area). The patients admitted for rehabilitation usually stay 4 weeks at the hospital; thus, there is time for in-depth history taking and, for example, extended, repeated lung function tests.

During the past year, we have coordinated our questionnaire with other international studies (MAGICS genetics study; U-Biopred Study on severe asthma). The patients / parents fill out this questionnaire on paper, however, with the help of a dedicated software programme we scan these questionnaires and transfer the data to a electronic database. Data of the lung function analyses, allergy tests, repeated peak flow tests, etc, as well as extended biological investigations carried out together with the Swiss Institute for Allergy and Asthma Research, Davos, and counts of molecular components of pollen (cooperation with research area A) are also integrated in the database.

To allow for a follow-up of the patients after discharge from the hospital, we have developed self-assessment forms to be used by the patients. Currently, we are in the process of integrating these forms into apps for iPhone and Android. This is done together with the patient organisation aha! Swiss Allergy Centre Berne.

During the past year, we have established at our hospital new methods for lung function testing (FOT, forced oscillation technique and lung clearance index (multiple breath washout); this is done in cooperation with the group of Prof. U. Frey, University of Basel.

Publikationen

Köhli-Wiesner A, Stahlberger L, Bieli C, Stricker T, Lauener R. Induction of specific immunotherapy with hymenoptera venoms using ultrarush regimen in children: safety and tolerance. J Allergy. Epub. 2011 Jul 19.

Fröhlich S, Geidel C, Lauener R, Ring J, Möhrenschlager M. Chronic Relapsing Urticaria Confined to Injection Sites of Upper Arms. Pediatr Dermatol. 2011 Oct 4.

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. 2011 Jan;170(1):127-8.

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. A boy with a one-sided red rash. Eur J Pediatr. 2011 Apr;170(4):539-40.

Möhrenschlager M, Lauener R. A yellow-brown plaque on the scalp. J Paediatr Child Health. 2011 Aug;47(8):571.

Jung A, Heinrichs I, Geidel C, Lauener R. Paediatric rehabilitation in chronic respiratory disorders. (Review). In Press.

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. Naevus sebaceus: Hamartom mit Potenzial. PÄD Praktische Pädiatrie 2011.

Möhrenschlager M, Ring J, Lauener R. Blickdiagnose unilaterales thorakolaterales exanthem. PÄD Praktische Pädiatrie 2011.

Vernetzung

Wesentliche Basis von CK-CARE ist die Vernetzung der fünf Forschungsbereiche untereinander, wie sie sich seit Gründung im Juli 2009 angebahnt hat und ständig vertieft. Es sind bereits bilaterale gemeinsame Projekte entstanden; die Kooperation wird durch die mindestens einmal jährlichen «Mitarbeiter-Treffen» gefördert. Dabei findet der Austausch zwischen den Bereichen auf verschiedenen Ebenen statt – je nach Fokus der Forschungsbereiche – von der Umwelt über den Aspekt der Mechanismen hin zum gesunden und dann zum erkrankten Menschen, wobei unterschiedliche Plattformen methodischer Kenntnisse, aber auch des Zugangs zu Patienten und Kontrollgruppen gemeinsam genützt werden (Abb. 1).

Wichtig ist die Anbindung an die universitäre Landschaft. Alle Forschungsbereiche sind entweder direkt Teile von Universitäten oder mit Universitäten verbunden, wie z.B. die Kinderklinik in der Hochgebirgsklinik über die Person von Professor Lauener und das SIAF über die Person von Professor Akdis mit der Universität Zürich, der Bereich Dermatologie der Hochgebirgsklinik Davos über die Person von Professor Ring mit der TU München.

Die Forschungsbereiche sind darüber hinaus über eine Reihe von grossen epidemiologischen Kohorten sowie über klinische Multicenterstudien mit einer Vielzahl von wissenschaftlichen Partnern in Deutschland, Österreich, der Schweiz und darüber hinaus in Europa und weltweit vernetzt. Hier seien nur besonders erwähnt die folgenden Studien:

- EFRAIM/PASTURE (Internationale longitudinale Geburtskohorte zur Untersuchung des Einflusses der Umwelt auf die Entstehung von Allergien, Neurodermitis und Asthma)
- PARSIFAL/GABRIEL (Internationale multizentrische Querschnittstudien zur Untersuchung des Einflusses von Umweltfaktoren, insbesondere Mikroben, auf die Entstehung von Allergien, Neurodermitis und Asthma)
- KORA (Kooperative Gesundheitsforschung Region Augsburg (hier: Studien zur Häufigkeit allergischer und dermatologischer Erkrankungen in Bezug zu Umwelteinflüssen))
- Nationales Genomforschungsnetz (NGFN) des Bundesministers für Bildung und Forschung (BMBF) (hier: «Umweltassoziierte Erkrankungen und Allergien»)
- SAWO (Schulanfängerstudie West-Ost) (Einfluss von Lebensstil und Umwelt-faktoren auf die Häufigkeit von allergischer Sensibilisierung und Allergie bei Schulanfängern in West- und Ostdeutschland)
- GINI/ GINI-plus (German Infant Nutritional Intervention Study)
- LISA (Influence of Life-Style Factors on the Development of the Immune System and Allergies in East and West Germany plus Influence of Traffic Emissions and Genetics)
- HIALINE (Health Impact of Airborne Allergen Information Network, EU)
- MEDALL (Mechanisms of Allergy Development, EU)
- MAGICS (Multicenter Asthma Genetics and Childhood Study)

Brückenprojekte
Verantwortlich: H. Behrendt, München

Über die an den drei Standorten angesiedelten fünf Forschungsbereiche hinaus hat CK-CARE über Brückenprojekte die Vernetzung mit anderen Forschergruppen begonnen. Mit diesem Programm sollen junge Forscher die Chance erhalten, eine individuelle Projektförderung bis zu einer Höhe von 100'000 CHF zu beantragen, mit der Möglichkeit einer befristeten Verlängerung bei erfolgreicher Arbeit.

Entscheidend für die Auswahl der Brückenprojekte ist der Bezug zu einem Thema der CK-CARE-Forschung und die Möglichkeit, entweder methodisches Wissen oder Zugang zu Patientenmaterial einzubringen.

Derzeit bestehen drei laufende Brückenprojekte mit interessanten Ergebnissen (siehe Berichte in Forschungsbereichen A und D):

- Universität Salzburg:
  Ambrosia-Projekt «Ragweed allergy – identification of relevant natural and recombinant weed pollen allergens»
  Dr. Michael Hauser, Prof. Fatima Ferreira-Briza, Christian Doppler Laboratory for Allergy Diagnosis and Therapy, University of Salzburg, Austria
  Anbindung an Forschungsbereich A und C

- HelmholtzZentrum Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg:
  Klimawandel – Allergenes Potenzial von Ambrosia unter Klimaveränderungen: Erfassung des Transkriptoms
  Dr. Christian Lindermayer, Dr. Ulrike Kanter, Jörg Durner
  Institut für Pflanzenpathologie, HelmholtzZentrum Neuherberg
  Anbindung an Forschungsbereiche A und D

- Universität Göteborg:
  Severe Asthma Cohort «Bridging epidemiology and immunology to understand mechanisms of severe asthma»
  Dr. Apostolos Bossios, Prof. Jan Lötvall, Krefting Research Center, University of Gothenburg, Sweden
  Anbindung an Forschungsbereich D

Aus den beiden ersten Brückenprojekten hat sich bereits eine erfreuliche interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Gründung einer Plattform «CK-CARE Interdisciplinary Research Group on Mechanisms of Ragweed Allergy under Climate Change Scenarios» gebildet, die sich regelmässig trifft und gemeinsam publiziert.

Ebenfalls genehmigt für 2012 und im Aufbau befinden sich zwei weitere Brückenprojekte:

- Universität Lausanne:
  Atopisches Ekzem und Hautoberflächenkeime im frühen Säuglingsalter
  Dr. Stephanie Christen-Zaech, Dermatologische Klinik und Poliklinik, Universität Lausanne
  Anbindung an Forschungsbereiche B und C
- Fachhochschule Jülich
  Polymere als neue Vehikel zum Transport antiallergischer Arzneimittel
  Dipl-Ing. Andreas Pingel Keuth
  Anbindung an Forschungsbereich C

Über die Brückenprojekte will CK-CARE in Zukunft – zunächst im deutschen Sprachraum, dann auch darüber hinaus – Partnerinstitutionen finden, um die Forschung in den fünf Forschungsbereichen zu vertiefen und zu verstärken.

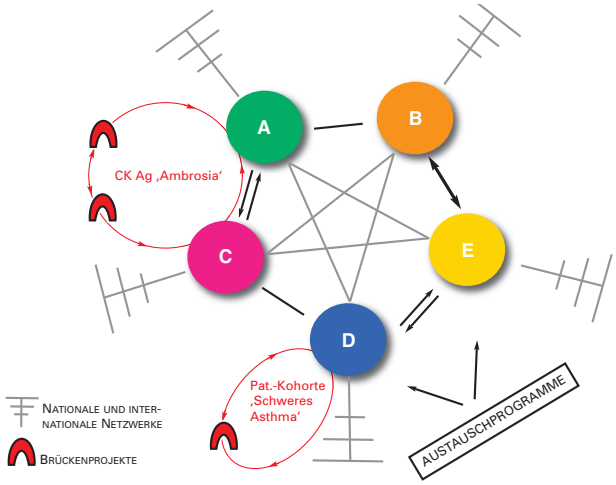


Abb.1: Die Forschungsarbeit von CK-CARE ist über verschiedene methodische Plattformen auf den unterschiedlichen Ebenen von Umwelt bis Patient intensiv und in variabler Dichte zwischen den Bereichen A bis E vernetzt.

Fig. 1: CK-CARE's research is connected via various methodological platforms over the different levels from environment to the patient in a variable density between the research areas A and E.

Austauschprogramm (Clinical and Laboratory Exchange Programme)
Verantwortlich: R. Lauener, C. Akdis, Davos

Über klinische, aber auch laborexperimentelle Austauschprogramme gibt CK-CARE jungen ebenso wie erfahrenen Forschern die Möglichkeit der gezielten Fortbildung bzw. Durchführung bestimmter Forschungsprojekte an CK-CARE-Standorten. Auf Antrag können Gast-Wissenschaftler oder Gast-Ärzte für einen bestimmten Zeitraum (Tage, Wochen, Monate) am Ort eines CK-CARE-Forschungsbereiches unterstützt werden. Langfristig sollen damit die wissenschaftliche Begegnung, aber auch zukünftige klinische und wissenschaftliche Kooperationen gefördert werden.

Im Jahr 2011 haben folgende Personen am CK-CARE-Austauschprogramm teilgenommen:

Prof. Mladen Mercep, MD, PhD, Universität Zagreb, Kroatien
Prof. Ioana Agache, MD, Universität Brasov, Rumänien
Dr. Matteo Bonini, MD, Universität Rom, Italien
Prof. Alar Aab, PhD, Universität Tartu, Estland bbb
Agnieszka Wegrzyn, MSc, Universität Wroclaw, Polen
Sylwia Smolinska, MSc, Universität Wroclaw, Polen
Susanne Mailand, MSc, ETH Zürich, Schweiz
Sascha Egger, MSc, Universität Zürich, Schweiz
Julia Maslovskaja, MSc, Universität Tartu, Estland
Cemalettin Bekpen, PhD, Universität Bocazici Istanbul, Türkei
Florian Singer, MD, Universität Bern
Philippe Latzin, MD, Universität Bern

Networking (Summary)

The basis of CK-CARE is an intense cooperation between the five research areas which has been constantly growing since the foundation in July 2009. Yearly meetings of the co-workers have led to common bilateral or multilateral cooperative projects. The interaction between the five research areas takes place at various levels from environment via mechanistic approaches to the healthy or sick individual using different platforms of methodological expertise (Fig. 1).

The research areas are not only connected to universities in Munich or Zurich, but also well connected to large epidemiological cohorts or clinical multicenter trials with a multitude of scientific partners in Germany, Austria, Switzerland and beyond in Europe or worldwide.

With the instrument of «bridge projects» young researchers from other institutions can join the CK-CARE research network when they are able contribute essentially to research areas either by methodology or by access to patients.

Currently, three bridge projects are established (results see research areas A and D):

- Ambrosia project (M. Hauser, F. Ferreira-Briza, Salzburg, Austria)
  Association to Research Area A and C
- Ragweedallergy and climate change (C. Lindermayer, U. Kanter, J. Durner, Neuherberg, Germany)
  Association to research area A and D
- Severe Asthma Cohort (A. Bossios, J. Lötvall, University of Gothenburg, Sweden)
  Association to research area D

The two Ambrosia-related bridge projects have formed an international platform (Interdisciplinary research group on mechanisms of ragweed allergy under climate change scenarios) with regular meetings and joint publishing.

For 2012, two more bridge projects are planned, namely:

- Atopic eczema and skin microbiology in infants (S. Christen-Zaech, University Lausanne, Switzerland)
- Polymers as new vehicles in anti-allergic therapy (A. Pingel Keuth, Fachhochschule Jülich, Germany)

Clinical and laboratory exchange programme

The clinical and laboratory exchange programmes offer the opportunity for researchers and physicians to work within CK-CARE research areas for a limited time (days, weeks, months). In the long range this instrument will foster scientific contact and possible future cooperative research projects. In 2011 more than 10 scientists or physicians participated in the CK-CARE exchange programme.

Prof. Mladen Mercep, MD, PhD, University Zagreb, Croatia
Prof. Ioana Agache, MD, University Brasov, Romania
Dr. Matteo Bonini, MD, University Rome, Italy
Prof. Alar Aab, PhD, University Tartu, Estonia
Agnieszka Wegrzyn, MSc, University Wroclaw, Poland
Sylwia Smolinska, MSc, University Wroclaw, Poland
Susanne Mailand, MSc, ETH Zurich, Switzerland
Sascha Egger, MSc, University Zurich, Switzerland
Julia Maslovskaja, MSc, University Tartu, Estonia
Cemalettin Bekpen, PhD, University Bocazici Istanbul, Turkey
Florian Singer, MD, University of Bern
Philippe Latzin, MD, University of Bern

Edukation

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

Auf dem ersten «Global Allergy Forum» (GAF) im Juli 2011 in Davos befasste sich eine eigene Arbeitsgruppe mit dem Thema «The information gap – how to get the message to the people». Dabei wurde klar, dass immer noch eine erschreckende Kluft zwischen dem existierenden Wissen und den aufregenden Forschungsergebnissen sowie der Umsetzung desselben in den praktischen Alltag von Arzt und Patient besteht.

CK-CARE hat sich Edukation als zweites wesentliches Arbeitsgebiet vorgenommen und unternimmt Anstrengungen, diese Kluft zu überbrücken und Information und Wissen an relevante Zielgruppen zu tragen.

Eine Studie deutscher allergologischer Gesellschaften hat vor einigen Jahren ergeben, dass von einhundert Patienten die einen lebensbedrohlichen allergischen Schock nach dem Stich einer Biene oder Wespe erlitten hatten, schlussendlich nur 10 % die richtige und heilende Therapie, nämlich die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), erhielten. Wahrscheinlich bestehen bei anderen allergischen Krankheiten, die weniger dramatisch und augenscheinlich ablaufen, noch höhere Dunkelziffern der Fehlversorgung.

Dies waren die wesentlichsten Aktivitäten von CK-CARE auf dem Gebiet der Edukation im Jahr 2011:

Studenten, medizinisches Pflegepersonal und junge Assistenzärzte

CK-CARE unterstützte erneut ein 6-tägiges Blockpraktikum «Allergologie» mit patientennahem Unterricht in der Hochgebirgsklinik Davos und praktischen labortechnischen Übungen in den Grundlagen der Allergologie München.

Im Januar 2011 fand der erste «Allergy Crash Course» am «Regional Dermatology Training Center» in Moshi (Tanzania) statt. Dort werden medizinische Pflegekräfte über zwei Jahre und junge Ärzte über vier Jahre weiter gebildet, um die Grundbegriffe zur Behandlung von Hautkrankheiten zu erlernen. Bislang ging man davon aus, dass Allergien in Zentralafrika keine Rolle spielten oder sehr selten seien; anlässlich des Crash Courses konnten sich CK-CARE-Mitarbeiter davon überzeugen, dass gerade atopisches Ekzem (Neurodermitis) und andere Allergien auch in Zentralafrika ein sehr grosses Problem darstellen.

Im März 2012 findet in Davos in Zusammenarbeit mit der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) eine «Allergy School» zum Thema «From skin to lung» für junge Ärztinnen und Ärzte statt (Organisation R. Lauener).

Fortbildung für praktizierende Ärzte in Klinik und Praxis

Vom 28. September bis 2. Oktober 2011 fand in Davos der 27. Kongress «Fortschritte der Allergologie, Dermatologie, Pneumologie und Immunologie» statt, der seit zwei Jahren von CK-CARE, zusammen mit der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München und der Hochgebirgsklinik Davos, ausgerichtet wird.

CK-CARE-Mitarbeiter waren wesentlich an den Lehrveranstaltungen beteiligt. In interaktiven Seminaren und «Hands-on» Workshops, begleitet von hervorragenden Übersichtsreferaten, haben die Teilnehmer die Möglichkeit sich auch praktisch weiterzubilden.

Schulungsprogramme

Unter «Schulung» versteht CK-CARE intensive Wissensvermittlung in kleinen Gruppen mit einem strukturierten und standardisierten Programm zu einem bestimmten Thema. CK-CARE beteiligt sich aktiv an den existierenden Programmen der Neurodermitis-Schulung und der Asthma-Schulung. So fanden mehrere Neurodermitis-Schulungen (6 Abende à je 2 Stunden in wöchentlichen Intervallen für Eltern von Kindern mit atopischem Ekzem) in München statt, ebenso wie «Train-the-Trainer» Seminare (TTT), in denen die zukünftig Lehrenden (Ärzte, Psychologen oder Ernährungswissenschaftler) so ausgebildet werden, dass sie die Schulung mit entsprechender Qualität später selbst durchführen können (Zertifikat «Neurodermitis-Trainer»).

CK-CARE hat sich ganz besonders eingebracht in die Entwicklung eines neuen Konzeptes der «Anaphylaxie-Schulung», das sind Patienten, die eine lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion erlitten haben. Besonders hier hat sich herausgestellt, dass die reine Wissensvermittlung und das Ausstellen eines Rezeptes über eine Selbstmedikation («Notfallset») keineswegs ausreicht, die Betroffenen in der aktuellen Notfallsituation zu schützen. Zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft «Anaphylaxie, Training und Edukation» (AGATE) wurde dieses neu entwickelte Konzept der Anaphylaxie-Schulung auch in einer randomisierten Studie mit einer Kontrollgruppe untersucht; es zeichnen sich signifikante Ergebnisse für eine eindeutige Wirkung des Schulungsprogrammes nicht nur in der Wissensvermittlung sondern auch in praktischen Training ab. Zusammen mit AGATE fand ein Arbeitstreffen zur Fertigstellung des Programmes und des Manuals der Anaphylaxie-Schulung im März 2011 in Eibsee/Garmisch statt (Organisation J. Ring).

CK-CARE hat im Jahr 2011 zwei Mitarbeiterinnen einstellen können, die sich hauptamtlich den Aktivitäten der Edukation widmen, und zwar

- für den Bereich Ärzte-Edukation (Continuing Professional Development) Frau Doris Straub Piccirillo
- für den Bereich Patientenschulung, Train-the-Trainer und Schulungen für Fachpersonen Frau Dr. Daniela Münch

Hausärzte
Nachdem CK-CARE erkannt hat, dass eine wesentliche Zielgruppe der Aktivitäten im Edukationsbereich die Gruppe der Primärversorger, das sind Hausärzte und hausärztlich tätige Kinderärzte, sind, wurden Programme für diese Zielgruppe entwickelt. Ein erstes Seminar für Hausärzte fand zum Thema «Allergie-Diagnostik» im November 2011 am «Tag der Allgemeinmedizin» an der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München statt. 35 Hausärzte wurden von drei CK-CARE-Mitarbeitern (Leitung J. Ring) mit Kurzvorträgen, Fallbeispielen und praktischen Übungen in die Grundlagen aber auch möglichen Fehler der Allergie-Diagnostik eingewiesen. Die Veranstaltung wurde mit TED (Tele-Electronic Device) erfolgskontrolliert und evaluiert. Sie stiess auf ausserordentlich positives Echo und soll nun in unterschiedlicher Form und mit verschiedener thematischer Ausrichtung im Jahr 2012 an wechselnden Standorten in Deutschland und der Schweiz angeboten werden.

Parallel dazu ist ein spezielles Programm für eine Ganztages-Fortbildung zum Thema «Allergie – Epidemie des 21. Jahrhunderts» für ca. 200 bis 300 Hausärzte und Primärversorger in Planung, das voraussichtlich im Herbst 2012 im Grossraum München stattfinden wird (Organisation J. Ring, H. Behrendt).

Global Allergy Forum (GAF Davos)
Vom 17.-20. Juli 2011 fand in Davos das erste «Global Allergy Forum» (GAF) statt, das – in freier Analogie zum World Economic Forum (WEF) – die führenden Experten auf dem Allergiegebiet weltweit zu einem Brainstorming über die brennendsten Probleme der Allergologie zusammen brachte. Es trafen sich vierzig weltweit ausgewählte Meinungsbildner aus allen Gebieten der Allergie und benachbarter Disziplinen – darunter zwei Nobelpreisträger – um zum Thema «Allergy: barriers to cure» (was steht einer Heilung von Allergien entgegen) in kleinen Arbeitsgruppen und im Plenum drei Tage lang zu diskutieren. In Vorgesprächen waren die Teilnehmer instruiert worden, auf verschiedenen Ebenen die Faktoren und Ursachen zu analysieren, die immer noch einer erfolgreichen Verhinderung oder Heilung von Allergien im Wege stehen. Gleichzeitig waren Vorschläge für konkrete Aktionen oder Programme gefragt.

Neben den wissenschaftlichen Problemen der Forschung, die die zahlreichen noch ungelösten Fragen der Allergie-Entstehung bzw. -Heilung betreffen, kamen ganz besonders Probleme der Umsetzung des Wissens in die Alltagsarbeit von Ärzten und in das Leben der Patienten zur Sprache (siehe oben). Am Ende der Tagung verabschiedeten die Teilnehmer ein Manifest, das als «Davos Declaration: Allergy as a Global Problem» zwischenzeitlich in der wichtigsten europäischen Allergiezeitschrift «Allergy» erschienen ist. Anlässlich des Global Allergy Forums wurde von CK-CARE auch eine Pressekonferenz organsiert, die auf grosses Echo stiess und die wichtigsten Ergebnisse des Forums bekannt machte.

Broschüren «Basiswissen Allergie – Scientific Allergy»
Nachdem aus den Ergebnissen einer Leserumfrage bei Ärzten klar hervorging, dass niedergelassene Ärzte, insbesondere Hausärzte, zur Fortbildung eindeutig Print-Medien gegenüber Online-Medien-Informationen bevorzugen, hat CK-CARE begonnen, eine Serie von Broschüren zu entwickeln, die bei den entsprechenden Fortbildungsveranstaltungen ausgehändigt werden und die gleichzeitig in einer hohen Auflage in Kooperation mit der Zeitschrift «Hausarzt» «back-to-back» an praktizierende Hausärzte versandt werden. Die erste Broschüre ist fertig gestellt und wurde Februar 2012 an 55'000 Hausärzte versandt (Herausgeber J. Ring).

Gleichzeitig wird in dieser Broschüre auf Fortbildungsveranstaltungen, Schulungen und Tagungen von CK-CARE hingewiesen und über Fragebogen auf eine interaktive Zusammenarbeit mit allergieinteressierten Hausärzten hingearbeitet.

Kooperation mit Patientenorganisationen
CK-CARE arbeitet besonders eng mit der Schweizerischen Patientenorganisation aha! Allergiezentrum Schweiz zusammen, einer im Bereich Allergie, Haut und Asthma spezialisierten Non-Profit-Organisation, deren Schwergewicht in der Beratung, Schulung und Information von Betroffenen und Betreuenden sowie weiteren Interessierten liegt. Die Kooperation ist durch die Person des kaufmännischen Direktors von CK-CARE, Dr. G. Schäppi, als gleichzeitiger Geschäftsleiter von aha! Allergiezentrum Schweiz hervorragend.

Education (Summary)

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

Education is besides research the second pillar of the CK-CARE activities. At the first Global Allergy Forum (GAF) in July 2011 in Davos a special working group addressed the topic «The information gap – how to get the message to the people». In this group it became obvious that there is still a tremendous gap between the actually existing knowledge from the progress in research and the daily experience of physicians and patients in dealing with allergies.

CK-CARE wants to contribute to bridge this gap and is making various efforts in order to bring information to various target groups.

Some years ago a study performed by the allergy societies of Germany revealed that from 100 patients having survived a life-threatening anaphylactic reaction from an insect sting (honey bee, wasp) only 10 % finally received the adequate therapy, namely allergen-specific immunotherapy (ASIT) which can cure this allergy in up to 90 %. It is likely, that with regard to other allergic diseases with less dramatic and obvious symptoms, even a higher percentage of undetected cases of non-adequate treatment existits! It is our motivation to foster activities in bringing forward information and training to medical doctors of various specialties in order to improve the life of our patients.

These are short reports on CK-CARE educative activities in 2011:

Medical students, nurses and young residents
In February 2011, CK-CARE supported the block course «Allergology» with bedside teaching and interactive seminars for undergraduates and residents in Munich and Davos.

In January 2011, an «Allergy Crash Course» was organized for 30 young African physicians and health care officers in Moshi, Tanzania (organized by J. Ring). Contrary to common belief that allergies are rare in Africa (following the hygiene hypothesis), we observed a high number of severely affected children with atopic eczema and other allergies. So not only infectious diseases, but also allergies represent a major health problem in Africa.

Practicing physicians
From 28 September to 2 October 2011, the annual congress «Progress in Allergy, Dermatology, Pneumology and Immunology» took place in Davos and was co-organized by CK-CARE, the Munich Skin and Allergy Department and the Hochgebirgsklinik Davos. 200 participants from German-speaking countries learnt in interactive seminars and hands-on workshops on relevant topics like diagnosis and therapy in allergy, childhood dermatology, anaphylaxis and autoimmune diseases.

Educational programmes («disease-specific schools»)
CK-CARE activly supported regular educational programmes, such as asthma and eczema schools, in Munich and Davos. Especially important were the train-the-trainer seminars where future teachers (physicians, psychologists or nutritionists) are educated, so that they themselves can be «eczema trainers» in the future. CK-CARE was also involved in the development of the new concept of «anaphylaxis school» for patients with the most severe acute allergic reaction. It is clear that only talking and handing out information or writing a prescription is not enough in order to protect people when they are suffering from the next anaphylactic episode. This anaphylaxis school programme was evaluated in a randomized controlled trial using a control group. Preliminary results show that the intervention is effective. CK-CARE supported a meeting of anaphylaxis experts in Grainau/Eibsee in March 2011 (organization J. Ring).

Primary care providers, general practitioners, family physicians
CK-CARE decided that primary care providers should be a major target group for educational activities. They are often the first contact for patients suffering from allergies. In November 2011, a first seminar «allergy diagnostics» was organised by CK-CARE (J. Ring) as part of the «General Practitioners' Day» at the Faculty for Medicine of TU Munich, where 35 family physicians participated in interactive training, consisting of lectures, case reports and practical exercises. Using Tele-Electronic Devices (TED) the effect of the teaching was evaluated; the seminar was very well received and will be repeated in 2012 with varying formats and different topics in Germany and Switzerland.

Brochure «Basiswissen Allergie – Scientific Allergy»
In Germany, primary care physicians prefer using print media to online information for their continuing medical education. Therefore, CK-CARE started to produce a series of brochures (Basiswissen Allergie – Scientific Allergy, editor J. Ring). The first edition has been sent out in February 2012 back-to-back with the journal «Family care physician» to 55,000 general practitioners in Germany and Switzerland. Furthermore, it will be handed out to participants of education seminars or congresses.

Cooperation with patient organizations
CK-CARE is cooperating with patient organizations in Germany and Switzerland, especially with aha! Swiss Allergy Centre. This cooperation is advanageous because of Dr Georg Schäppi's dual role as CEO of aha! Swiss Allergy Centre and administrative director of CK-CARE.

Organisation

Christine Kühne – Center for 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 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
ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt, Technische Universität München
heidrun.behrendt@lrz.tum.de
heidrunbehrendt@web.de

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

Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring (Sprecher)
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! Allergiezentrum Schweiz, Bern
georg.schaeppi@aha.ch

Verwaltungsrat

Dr. rer. nat. Jörg Dräger, Bielefeld, Deutschland (Präsident)
Prof. Dr. Marc Gottschald, Schindellegi, Schweiz
Prof. Dr. Dr. h.c. Ernst Rietschel, Berlin, Deutschland

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

Evaluationsgremium

Prof. Dr. Dr. h.c. Ernst Rietschel, Berlin, Deutschland
Prof. Dr. rer. nat. Kurt Blaser, Davos, Schweiz
Prof. Dr. Thomas Bieber, Bonn, Deutschland

CK-CARE AG • Herman-Burchard-Str. 1 • CH-7265 Davos-Wolfgang
Tel. +41 81 410 13 00 • Info@ck-care.ch • www.ck-care.ch