



UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG

# Allergie-Zentrum Hessen

## Jahresbericht 2010 - 2011



**Sprecher:** Prof. Dr. Michael Hertl  
**Stellv. Sprecher:** Prof. Dr. Claus Vogelmeier

**Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg**

**und**

**Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg**

<http://www.allergiezentrum-hessen.de>



Prof. Dr. Michael Hertl  
Sprecher des AZH  
Direktor der Klinik für  
Dermatologie und Allergologie



Prof. Dr. Claus Vogelmeier  
Stellvertr. Sprecher des AZH  
Direktor der Klinik für  
Innere Medizin / Pneumologie



Prof. Dr. Rolf Meier  
Direktor der Klinik für  
Kinder- und  
Jugendmedizin



Prof. Dr. Harald Renz  
Direktor der Abteilung für  
Laboratoriumsmedizin,  
und Pathobiochemie,  
Molekulare Diagnostik



Prof. Dr. Jochen Werner  
Direktor der Klinik für  
Hals-, Nasen- und  
Ohrenheilkunde

# Inhaltsverzeichnis

		<b>Seite</b>
1.	Allgemeine Merkmale	4
2.	Einrichtungen des Universitätsklinikums Marburg im Allergie-Zentrum Hessen	10
3.	Struktur- und Leistungsdaten	19
3.1	Klinik für Dermatologie und Allergologie	19
3.2	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	23
3.3	Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie	24
3.4	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	25
3.5	Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik	27
4.	Lehr- und Fortbildungsveranstaltungen	30
4.1	Wahlfach Interdisziplinäre Allergologie	30
4.2	Allergologische Fortbildungsveranstaltungen	32
5.	Wissenschaftliche Projektbereiche	34
5.1	Klinik für Dermatologie und Allergologie	34
5.2	Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie	37
5.3	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	38
5.4	Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik	41
6.	Ausgewählte Veröffentlichungen (2010-11)	42
6.1	Klinik für Dermatologie und Allergologie	42
6.2	Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	43
6.3	Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie	43
6.4	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	44
6.5	Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik	45

## 1. Allgemeine Merkmale

Das Allergiezentrum Hessen (AZH) wurde im Herbst 2005 in Marburg als Verbund allergologisch tätiger Kliniker und Wissenschaftler mit der Zielsetzung der verbesserten interdisziplinären Zusammenarbeit in den Bereichen Krankenversorgung, Forschung und Lehre/Weiterbildung gegründet. Im Rahmen der Gründungsinitiative gab sich das AZH folgende Satzung:

### **Präambel**

In den letzten Dekaden haben sich Allergien zu Volkskrankheiten insbesondere in Europa, Nord-Amerika, Australien und Japan entwickelt. Alleine die Rhinokonjunktivitis hat gegenwärtig in diesen Regionen eine Prävalenz von etwa 20 % in der Gesamtbevölkerung. In der Pädiatrie sind Allergien die häufigsten chronischen Erkrankungen überhaupt. Die klassische „Allergiker-Karriere“ betrifft bereits im frühen Kindesalter insbesondere die Haut (Prävalenz der Neurodermitis bei Kindern 10-20 %), den Gastrointestinaltrakt sowie den oberen und unteren Respirationstrakt und kann die Betroffenen lebenslang begleiten. Hieraus wird deutlich, dass ein umfassendes Pathogenese-, Präventions- und Therapiekonzept für diese Patienten eng mit dem Zusammenwirken unterschiedlicher klinischer und wissenschaftlicher Disziplinen verknüpft ist.

Dies gilt insbesondere für folgende Krankheitsbilder:

- Anaphylaxie
- Allergisches Asthma bronchiale
- Arzneimittelallergien
- Insektengiftallergie
- Ekzemerkrankungen
- Nahrungsmittelallergien
- Rhinokonjunktivitis allergica
- Urtikaria

Die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit ergibt sich aufgrund folgender Tatbestände:

- Die allergischen Krankheiten beruhen auf einer Fehlregulation des Immunsystems und betreffen verschiedene Organe.
- Ihre Pathogenese ist unvollständig verstanden; es besteht erheblicher Forschungsbedarf.

- Die Umsetzung pathogenetischer Konzepte für bessere Diagnostik und Behandlungskonzepte erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Grundlagenforschern.
- Für einige Krankheitsbilder (z.B. Rhinokonjunktivitis allergica) gibt es bereits eine Kausaltherapie, insgesamt fehlen aber noch optimale Prädiktions- und Präventionskonzepte.
- Eine interdisziplinäre Versorgung kann durch verbesserte Abläufe bei reduzierten Kosten zu höheren Patientenzahlen und einem optimierten Erlös führen.
- Ein Verständnis allergischer Erkrankungen wird derzeit medizinischem Personal und Laien nur suboptimal im Rahmen von Aus-, Weiter- und Fortbildung vermittelt.
- Bessere Kooperationsstrukturen eröffnen die Chance für neue Entwicklungen.

Hierdurch soll die Basis für ein fachübergreifendes, überregionales, allergologisches Kompetenzzentrum geschaffen werden.

### **Gründungsmitglieder**

Gründungsmitglieder des **Allergie-Zentrums Hessen** sind:

- Klinik für Dermatologie und Allergologie, UKGM Standort Marburg (Prof. Dr. M. Hertl)
- Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, UKGM Standort Marburg (Prof. Dr. J. Werner)
- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKGM Standort Marburg (Prof. Dr. R. Maier)
- Klinik für Pneumologie, UKGM Standort Marburg (Prof. Dr. C. Vogelmeier)
- Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, UKGM Standort Marburg (Prof. Dr. H. Renz)

### **Weitere Mitglieder**

- Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, UKGM Standort Giessen (Leitender Oberarzt: Prof. Dr. med U. Gieler) (seit 2009)
- Klinik für Strahlendiagnostik, UKGM Standort Marburg (Dr. Ingrid Böhm) (seit 2011)

## **Die Ziele des Allergie-Zentrums Hessen**

Das primäre Ziel des **Allergie-Zentrums Hessen** ist es, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit die Pathogeneseforschung, die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Standards von Allergieerkrankungen und von Schulungsmaßnahmen durch folgende Maßnahmen zu optimieren:

- Schaffung eines fachübergreifenden klinischen Kompetenzzentrums zur Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen.
- Vernetzung der im Fachbereich Medizin vorhandenen Kompetenzen verschiedener fachinteressierter Einrichtungen.
- Koordination und Entwicklung der wissenschaftlichen Aktivitäten und Einwerbungen von Fördermitteln und Forschungsaufträgen.
- Entwicklung von innovativen Lehrangeboten für die Ausbildung von Medizinstudenten und Humanbiologen.
- Aufbau eines interdisziplinären, ärztlichen Weiterbildungscurriculums mit dem Schwerpunkt Allergologie.
- Information und Schulung von Patienten und Laien.
- Qualitätssichernde Maßnahmen in Krankversorgung, Forschung und Lehre.

## **Die Struktur des Allergie-Zentrums Hessen (siehe auch Graphik Seite 10 )**

Im Wesentlichen baut die Struktur auf folgenden Elementen auf:

- Die Gleichberechtigung der jeweiligen Partner wird gewahrt.
- Das Zentrum ermöglicht die wissenschaftliche Interdisziplinarität der beteiligten Kliniken und Institute unter Beibehaltung fachspezifischer, klinisch-allergologischer Eigenständigkeit.
- Enge klinische und wissenschaftliche Kooperation und gemeinsame Leitlinien sollen ein effizientes und qualifiziertes Arbeiten über die Fächergrenzen hinweg ermöglichen.
- Ein externer Beirat aus Persönlichkeiten des öffentlichen Lebens soll das AZH begleiten.

Durch den Umzug der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde und der Klinik für Dermatologie und Allergologie in den neu gebauten 3. Bauabschnitt des Universitätsklinikums Marburg konnte die interdisziplinäre Zusammenarbeit der einzelnen Partner durch die räumliche Nähe intensiviert und durch die Gestaltung gemeinsamer Sprechstunden im Allergie-Zentrum Hessen ausgebaut werden.

***Konkret werden folgende Ziele in den Bereichen Krankenversorgung, Lehre und Forschung zur Realisierung des Konzeptes verfolgt:***

### **Klinische Allergologie / Krankenversorgung**

Angestrebte Ziele:

1. Entwicklung fachübergreifender Leitlinien für die Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen. Diese orientieren sich an den Leitlinien der allergologischen Fachgesellschaften und sollen für das Klinikum verbindlich publiziert werden. In diesem Zusammenhang soll über das AZH ein Curriculum für den Erwerb der Zusatzbezeichnung „Allergologie“ der in den beteiligten Kliniken und Instituten tätigen Ärzte erstellt werden. Diese haben die Möglichkeit, im Rahmen eines Rotationsplans die allergologische Weiterbildung in den beteiligten Kliniken und Instituten zu erwerben.
2. Vernetzung fachspezifischer Diagnostik und Therapiemöglichkeiten im Rahmen der interdisziplinären Zusammenarbeit; dadurch optimale medizinische Versorgung von Patienten mit Allergiekrankheiten. Konkret wurden beispielsweise eine interdisziplinäre Sprechstunde der Dermatologie und Pädiatrie für Kinder mit Neurodermitis sowie eine interdisziplinäre Sprechstunde der Dermatologie und Radiologie für Patienten mit Kontrastmittelallergie etabliert, desweiteren befindet sich eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Orthopädie und Dermatologie bei der Betreuung von Patienten mit Implantatallergie im Aufbau.
3. Integrierte Versorgung von Allergiekrankheiten im ambulanten, stationären und teilstationären Bereich unter Beibehaltung der fachspezifischen Infrastruktur; diese soll ggf. zusammen mit niedergelassenen Allergologen erfolgen.
4. Steigerung stationärer und teilstationärer Leistungen im Bereich Allergologie (Beispiele: Provokationstestungen bei Medikamentenallergien, Expositionstestungen bei der Diagnostik von Intoleranzreaktionen, spezifische Immuntherapie und Stichprovokationen bei Insektengiftallergikern). Indirekt kann durch eine entsprechende diagnostische Struktur auch eine Steigerung nicht-allergologischer, stationärer Fälle (Beispiel: Nasennebenhöhlenchirurgie der HNO) erreicht werden.

Im Rahmen der integrierten Versorgung sollen ambulante Rehabilitationsmaßnahmen durch Informationsveranstaltungen für Patienten und ihre Angehörigen sowie Schulungsmaßnahmen mit dem Ziel der Prävention und des optimalen Managements allergischer Krankheitsbilder ergänzt werden. Die Hautklinik und die Klinik für Pneumologie führen bereits Informationsveranstaltungen und bundesweit standardisierte Schulungen bei Patienten mit atopischem Ekzem (AGNES e.V.) und Asthma bronchiale durch.

### **Lehre/Weiterbildung**

Ein klinisch-allergologisch fokussiertes, fachübergreifendes Curriculum ist über das AZH etabliert worden und in folgenden Wahlfachschwerpunkten des klinischen Studienabschnittes platziert:

*01. Sinnesorgane und Haut*

*03. Lunge, Umweltmedizin, Schlafmedizin*

*10. Immunologie und Hämatopoetisches System, Transfusionsmedizin*

Ziel dieses Curriculums ist eine praxisnahe Weitergabe wesentlicher Inhalte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie allergologischer Erkrankungen. Die Veranstaltungen werden nach einem festgelegten Lehrplan von Dozenten aller Kliniken/Institute des AZH abgehalten. Sie sind auf drei, eng miteinander verzahnte Veranstaltungsblöcke (A, B und C) aufgeteilt und schließen Praktika in den allergologischen Abteilungen ein.

Im Rahmen der Qualitätssicherung werden durch das AZH zudem regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen für das medizinische Personal zu verschiedenen allergologischen Schwerpunkten und Themen angeboten.

### **Forschung**

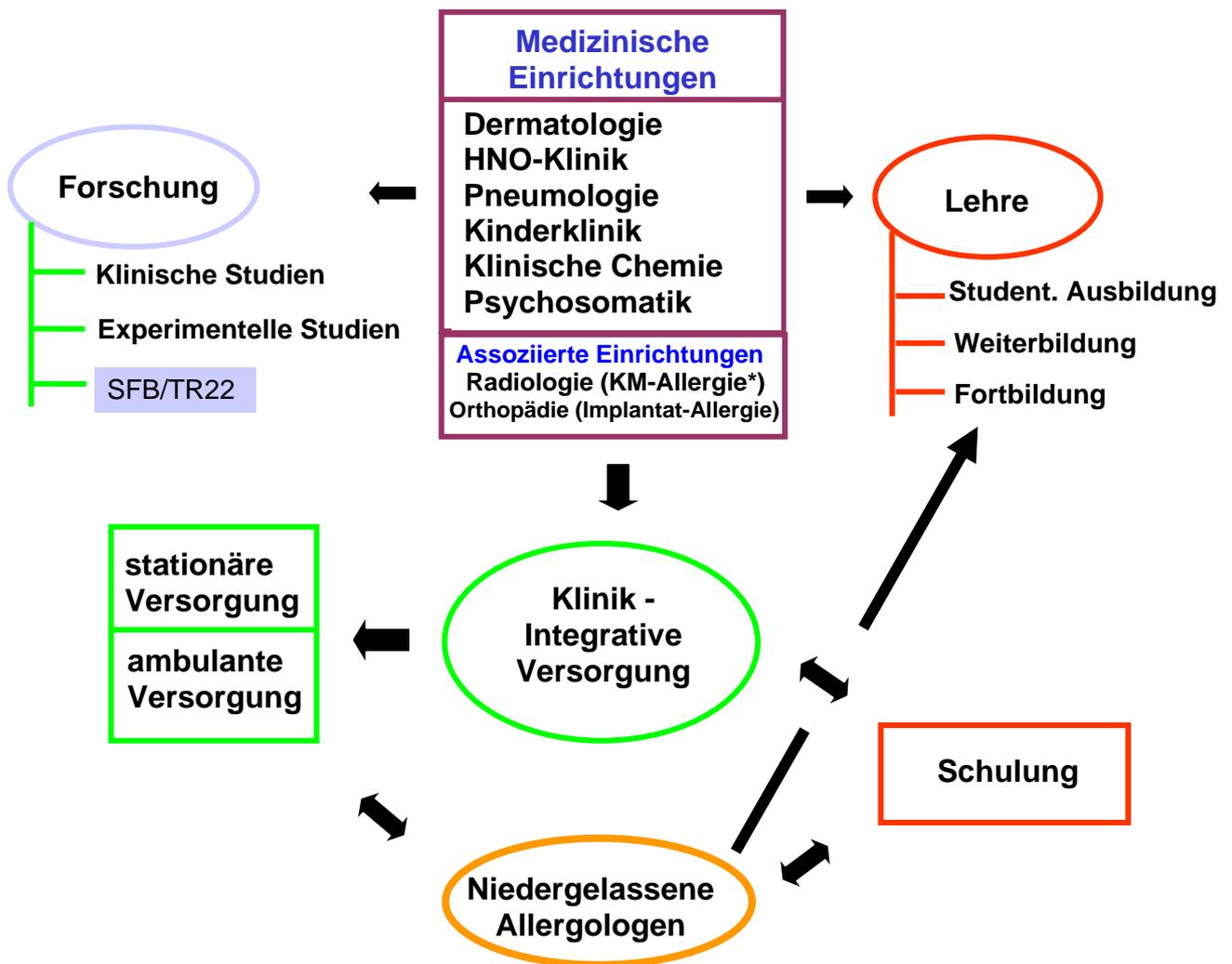
Zentrales fächerübergreifendes Strukturelement im Bereich der allergologischen Forschung ist der SFB/TR 6044 „Allergische Immunantworten der Lunge“ (Sprecher: Prof. Dr. H. Renz). Hiermit ist nicht nur ein Kristallisationspunkt allergologischer Forschung in Marburg geschaffen worden, sondern durch die enge Verknüpfung mit den beiden weiteren führenden Orten der allergologischen und immunologischen Forschung in München (LMU und TU) sowie dem Forschungszentrum Borstel wurde eine national einmalige allergologische Initiative etabliert.

Durch den Aufbau des AZH ist die Assoziation und Einbindung weiterer, in der ursprünglichen Antragsphase noch nicht mitberücksichtigter, Forscherinnen und Forscher geplant. Bereits 2009 konnte eine weitere Forschergruppe aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie in den SFB integriert werden (siehe 7.1). Die an der SFB-Initiative beteiligten Marburger Gruppen sind in enger Nachbarschaft im Biomedizinischen Forschungszentrum (BMFZ) und den Forschungslaboren der einzelnen Partner im Universitätsklinikum untergebracht, so dass sich hier auch eine räumlich strukturierte Einheit des Forschungsschwerpunktes herausbilden kann.

Darüber hinaus stellt der SFB/TR auch die Rahmenbedingungen zur Verfügung, um systematische Vortragsserien mit renommierten nationalen und internationalen Vortragenden zu realisieren.

## 2. Einrichtungen des Universitätsklinikums Marburg im Allergie-Zentrum Hessen

# Allergie-Zentrum Hessen



\* KM-Allergie = Kontrastmittelallergie

Klinik für Dermatologie und Allergologie

Direktor: Prof. Dr. med. M. Hertl

Leiter der allergologischen Ambulanz: PD Dr. W. Pfützner



(v. li. n. r.: Prof. Hertl, Frau Cramer, PD Dr. Pfützner, Frau Weimer, Dr. Kerzel (Pädiatrie), Frau Dr. Bliemel)

**Räumlichkeiten am Allergie-Zentrum Hessen in der  
Klinik für Dermatologie und Allergologie:**



Wartebereich



Anmeldung



Untersuchung



Nasale Provokation/Spirometrie



Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Baldingerstraße, 35033 Marburg

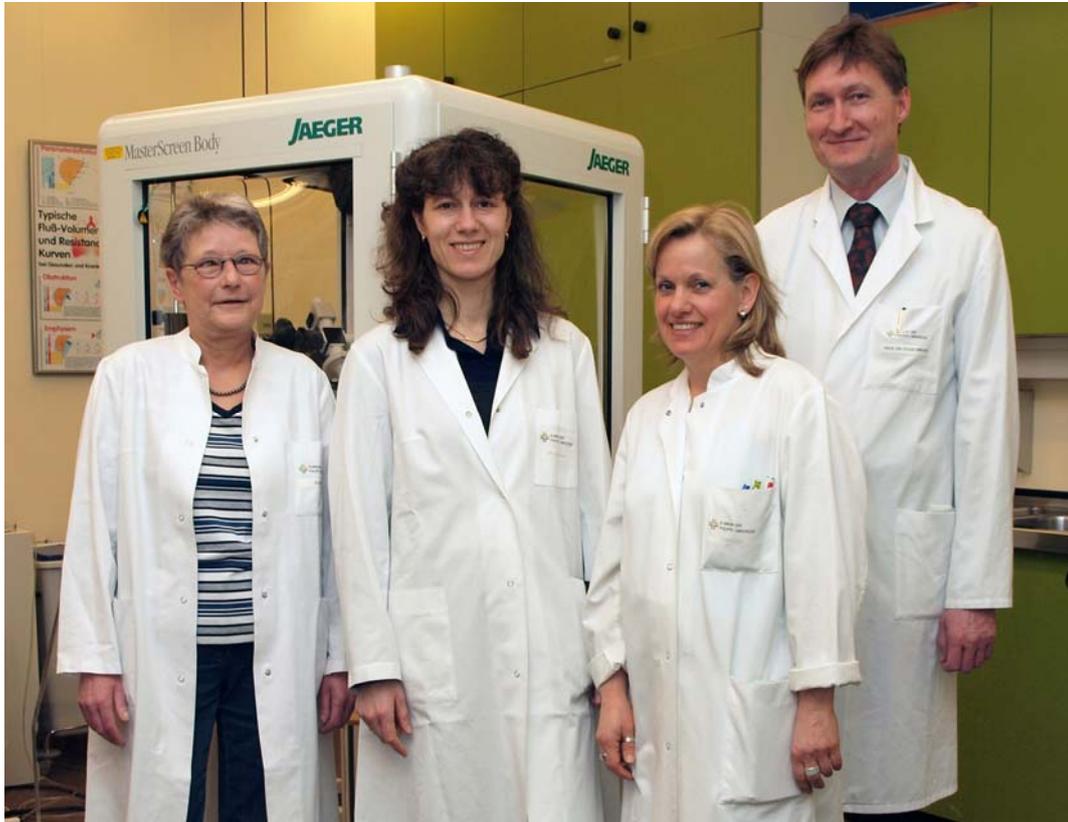
Direktor: Prof. Dr. med. J. A. Werner

Leiter der allergologischen Ambulanz: Frau PD Dr. Steinbach-Hundt, Dr. med.  
Daniel Braulke



(v. li. n. r.: Frau PD Dr. Steinbach-Hundt, Frau Kauntz, Dr. Braulke, Dr. Güldner, Frau Dr. Zimmermann, Frau Eckhardt)

Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Baldingerstraße,  
35033 Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier



(v. li. n. r.: Frau Elsner, Frau PD Dr. Seifart, Frau Hoffmann, Prof. Dr. Vogelmeier)

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Baldingerstraße, 35033 Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. R. F. Maier

Leiter der allergologischen Ambulanz: PD Dr. M. Zemlin



(v. li. n. r.: PD Dr. Zemlin, Frau Dr. Kim-Berger, Prof. Dr. Maier, Frau Dekkert (hinten), Frau Michel, Frau Arnold, Frau Seidlitz, Dr. Kerzel)

Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik,  
Baldingerstraße, 35033 Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Renz



(v. li. n. r.: Dr. Reich, Frau Dr. Sonar, Frau Brand, Frau Wittmann, Prof. Dr. Renz, Frau Dr. Conrad, PD Dr. Garn)

### **3. Struktur- und Leistungsdaten**

#### **3.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie**

##### **3.1.1 Personalstruktur**

Allergologische Ambulanz:

Leitung:	PD Dr. med. Wolfgang Pfützner
Ärzte:	Dr. med. Judith Bliemel Dr. med. Urte Dieterich Dr. med. Annette Eming Dr. med. Andrea Kneisel Kerstin Kusch Dr. med. Christiane Michl Dr. med. Caroline Slotosch PD Dr. med. Ingrid Böhm (Strahlendiagnostik)
Arzthelferin/Pflegepersonal:	Sigrid Wagenknecht Sabine Weimer
Studienassistentin:	Andrea Cramer Petra Sandrock
Techn. Assistent/innen: (MTA, CTA, BTA)	Claudia Happel Renate Leinweber

##### **3.1.2 Apparative Ausstattung**

- 1 Lungenfunktionsgerät
- 1 Tewameter TM 210 (Messung des transepidermalen Wasserverlustes)
- 1 Rhinotest (Nasale Provokation)
- 1 Ergometer (Provokationstestung)
- 2 Überwachungsmonitore (Herz-Kreislauf-Überwachung)

##### Laborgeräte:

- Mikrotiter-Reader (Bühlmann)
- UniCap 100 (Phadia)

### 3.1.3 Leistungsdaten

#### *Allergologische Diagnostik*

	Fälle in	
	2010	2011
Epikutanteste	192	167
Kutan-vaskuläre Teste	657	543
Nasale Provokationstestungen	56	29
Konjunktivale Provokationstestungen	22	15
Subkutane Provokationstestungen	42	28
Physikalische Testungen	84	88
Orale Provokationstestungen	66	55
Stichprovokationen	43	36
Helicobacter pylori-Atemtest	86	72

#### *Allergologische Labordiagnostik*

	Fälle in	
	2010	2011
Gesamt-IgE und Spezifisches IgE	1565	2476
CAST-ELISA	42	165
Serumtryptase	128	253

ICD-10	Diagnose	Fälle in	
		2010	2011
L23.-	(Allergisches) Kontaktekzem	113	127
J30.1	Rhinokonjunktivitis allergica	222	183
T88.6/7	Arzneimittelallergie	73	65
L20.8/9	Atopisches Ekzem	805	925
T63.4	Insektengiftallergie	200	305
Z51.6	Bienen-/Wespengift-Hyposensibilisierung	83	51
T78.0	Nahrungsmittelallergie	5	5
L50.-	Urtikaria	290	268
Z01.5	Stationäre Provokationstestung	104	111

### ***Spezialsprechstunden***

	Fälle in	
	2010	2011
Berufsdermatosen	199	299
Neurodermitis (atopisches Ekzem)	583	511
Kontrastmittelallergie		11

### ***Patientenkonsultationen***

	Fälle in	
	2010	2011
Ambulant	4696	4168
Stationär	305	378
Patientenvorstellung total	5001	4546

## **Assoziationen**

### **Abteilung für Strahlendiagnostik (Frau PD Dr. Ingrid Böhm):**

Testungen auf Kontrastmittelallergie erfolgen in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Ingrid Böhm im Rahmen einer speziellen Sprechstunde im Allergie-Zentrum Hessen, so dass eine optimale Abklärung und Beratung der betroffenen Patienten sichergestellt ist

### **Klinik für Orthopädie und Rheumatologie (Frau Prof. Dr. med. Fuchs-Winkelmann)**

Für Patienten mit Verdacht auf Implantatallergie wurde interdisziplinär ein Testprotokoll entwickelt, das eine gezielte und umfassende diagnostische Abklärung ermöglicht.

## **Patientenschulungen**

Neurodermitisschulung (nach AGNES e.V.)

verantwortliche Mitarbeiter der Klinik:

- Dr. med. Judith Bliemel
- Dr. med. Annette Eming
- Dr. med. Christiane Michl
- Alexandra Pech
- Dr. med. Caroline Slotosch

An der Klinik für Dermatologie und Allergologie wurden in 2010 regelmäßig Schulungen zum Thema atopisches Ekzem (Neurodermitis) angeboten. Das interdisziplinäre Schulungsangebot richtet sich an Patienten und Eltern, die mindestens ein an Neurodermitis erkranktes Kind im Alter von 0 – 7 Jahren haben. Mit Hilfe des von der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES e.V.) aufgestellten Schulungsprogramms sollten die multifaktoriellen Einflussfaktoren auf die Neurodermitis kennen gelernt und individuelle Therapiestrategien entwickelt werden. Medizinische, ernährungsphysiologische und psychologische Ziele ergänzen sich hierbei in einem interdisziplinären Therapieansatz. Jede Schulung besteht aus 6 Treffen à 2 Stunden. Die Schulung soll die ambulante und stationäre Therapie im Sinne der Rehabilitation ergänzen und eine effiziente Versorgung gewährleisten.

Im Jahr 2010 fanden insgesamt 18 Elternschulungen mit jeweils 9 Elternpaaren statt.

Seit 2011 finden die Schulungen im Hautzentrum Drs. Heimann / Friebe / Hertl-Yazdi / Linhart in der Wilhelmstraße 5-7 in Marburg unter der Leitung von Frau Dr. med. Minou Hertl-Yazdi statt.

## 3.2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

### 3.2.1 Personalstruktur

Allergologische Ambulanz:

Leitung: Frau PD Dr. med. S. Steinbach-Hundt  
Arzthelferin/Pflegepersonal: Alexandra Mitze  
Herbert Graf  
Karin Kauntz  
Kerstin Eckhardt

### 3.2.2 Apparative Ausstattung

1 Lungenfunktionsgerät ab 2008  
1 Rhinomanometer (Nasale Provokation)  
1 sniffing sticks  
1 Überwachungsmonitor (Herz-Kreislauf-Überwachung)

### 3.2.3 Leistungsdaten

#### *Allergologische Diagnostik*

	Fälle in	
	2010	2011
Hyposensibilisierungen: SCIT	178	177
Hyposensibilisierungen: SLIT	30	17
Kutan-vaskuläre Tests	65	21
Spezifisches IgE	61	21
Provokation nasal	2	2
Provokation konjunktival	2	1
ASS-Desaktivierungen (stationär)	10	6

## Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

### 3.3.1 Personalstruktur

Ärzte: PD Dr. Carola Seifart  
Dr. Timm Greulich  
Dr. Rembert Kuczulla  
Dr. Markus Henke  
Dr. Angelique Holland  
Prof. Ullrich Köhler

### 3.2.4 Apparative Ausstattung

2 Lungenfunktionsstationen mit Bodyplethysmographie  
1 Blutgasgerät  
1 Spiroergometer  
2 Überwachungsmonitore (Herz-Kreislauf-Überwachung)  
1 Rechtsherzkathetereinheit

### 3.3.3 Leistungsdaten

#### *Allergologische Diagnostik:*

	Fälle in	
	2010	2011
Lungenfunktion	2955	2719
Broncholyse	1121	986
Diffusionskapazität	2215	2299
Unspezifische Provokation	177	156
Spiroergo	15	19
Belastungs-BGA	166	131

#### *Patientenkonsultationen*

	Fälle in	
	2010	2011
Patientenvorstellung total	1882	1807

### 3.4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

#### 3.4.1 Personalstruktur

Leitung:	PD Dr. med. Wilfried Nikolaizik (Schwerpunkt Pneumologie) Dr. med. Hea-Sook Kim-Berger PD Dr. med. Michael Zemlin (Schwerpunkt Allergologie)
Ärzte:	Dr. med. Sebastian Kerzel
Assistenzärzte/innen:	Dr. med. Katharina Hoss Irina Glatz Dr. med. Alexandra Jerrentrup
Kinderkrankenschwestern:	Eva Arnold Charlotte Agel Katharina Dekkert
Kinder-Ernährungsberatung:	Marlies Dickmännken
Diplom-Psychologin:	Mirjam Wege
Physiotherapeutinnen:	Frau Zweckerl Frau Fleischhacker
Techn. Assistentinnen: (MTA, BTA)	Regina Stöhr Sabine Jennemann

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) Pädiatrie, (Kinderarztpraxis Dr. Albrecht), welches direkt neben den Räumen der pädiatrischen Poliklinik ansässig ist. Durch die Etablierung des *Disease Management Programms* (DMP) „Asthma im Kindes- und Jugendalter“ ist hierdurch eine optimale ambulante Betreuung der Patienten gewährleistet.

#### 3.4.2 Apparative Ausstattung

Lungenfunktionsdiagnostik im Kindesalter mit Ganzkörper-Plethysmographie  
Ergospirometer zur Belastungstestung  
Schweißtest zur Diagnostik bei V. a. Mukoviszidose  
Pädiatrische Intensivstation mit flexibler und starrer Bronchoskopie  
Messung des fraktionierten exhalatorischen NO  
Atemteste bei V.a. Nahrungsmittelunverträglichkeiten  
Kooperation mit der Abteilung für Kinderradiologie (Prof. Dr. Volker Klingmüller)  
Kinder-Polysomnografieplatz zur schlafmedizinischen Untersuchung

### 3.4.3 Leistungsdaten

#### *Allergologische Diagnostik*

	Fälle in	
	2010	2011
Kutan-vaskuläre Tests	124	177
Spirometrien und Bodyplethysmographien (inklusive Belastungslungenfunktion)	523	483
Atemteste bei V.a. Nahrungsmittelunverträglichkeiten	415	547
Fraktioniertes exhalatorisches NO	162	175
Schweißteste	256	259
Orale Provokationstestungen	17	17

#### *Häufigste Hauptdiagnosen*

ICD-10	Diagnose	Fälle in	
		2010	2011
J45	Asthma bronchiale	466	481
L20.9	Atopische Dermatitis	58	57
T63.4	Insektengiftallergie	19	28
J30.1	Rhinokonjunktivitis allergica	299	287
T78.0	Nahrungsmittelallergie	89	80

#### *Spezialsprechstunden*

	Fälle in	
	2010	2011
Spezialambulanz für Kinderpneumologie, Allergologie, Schlafmedizin und Mukoviszidose	530	554

#### **Asthaschulungen im Kindes- und Jugendalter**

Es besteht eine Kooperation mit einem regionalen Programm zur Durchführung von Asthaschulungen im Kindes- und Jugendalter.

### **3.5. Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik**

#### **3.5.1. Personalstruktur**

Wissenschaftliche Leitung:	PD Dr. Holger Garn
Oberärztinnen:	Dr. med. Angelika Helwig-Rolig PD Dr. med. Nadja Al-Fakhri
<u>Allergiediagnostik:</u>	
Arzt/Wissenschaftler:	PD Dr. rer. med. Andreas Nockher
Techn. Assistent/in:	Birgit Scheckel
<u>Entzündungsdiagnostik:</u>	
Arzt/Wissenschaftler:	PD Dr. rer. med. Andreas Nockher
Techn. Assistentinnen:	Birgit Scheckel Beate Bruder-Burzlauff
<u>Autoimmundiagnostik:</u>	
Äztin/Wissenschaftlerin:	Dipl. Chem. / Ärztin Dörte Brödje
Techn. Assistentin	abine Pretzsch
<u>Molekulardiagnostik:</u>	
Ärztin/Wissenschaftlerin:	PD Dr. Nadja Al-Fakhri
Techn. Assistentin:	Frau Corinna Wostl

#### **3.5.2. Apparative Ausstattung**

<u>Allergiediagnostik:</u>	
UniCel DXI 800 (Beckman)	
Tecan (ADL)	
Immolute 2500 (Siemens)	
<u>Entzündungsdiagnostik:</u>	
XE 2100 (Sysmex)	
UniCel DXC 800 (Beckman)	
Immolute 2500 (Siemens)	
HYDRASYS / HYRYS (Sebia)	
FACScan (Beckton Dickinson)	
FACS Calibur (Beckton Dickinson)	

Autoimmundiagnostik:

Immunfluoreszenzmikroskop (Zeiss)

Euroimmun Analyzer I (Euroimmun)

Euroblot Master (Euroimmun)

Euroblot Line Scanner (Euroimmun)

Protein- / Molekulardiagnostik:

BN II Nephelometer (Siemens)

Light Cycler (Roche)

**3.5.3. Leistungsdaten**

***Allergiediagnostik***

	Fälle in	
	2010	2011
IgE (Gesamt und spez. IgE)	14.901	33.449
Inhalationsallergene (Screening)	594	1.203
Nahrungsmittelallergene (Screening)	549	757
Atopie (Screening)	36	599
ECP	9	4
Tryptase	33	559

***Entzündungsdiagnostik***

	Fälle in	
	2010	2011
Differentialblutbild	44.649	47.482
CRP	183.679	184.404
Interleukin 6	7.236	7.229
Interleukin 8	1.413	1.738
Proteinelektrophorese	6.040	7.494
Immunstatus	57	68

## Autoimmundiagnostik

	Fälle in	
	2010	2011
ANA	4.030	4.782
c-ANCA	2.823	3.493
p-ANCA	2.823	3.491
AMA	639	569
RF	1.423	1.809
Anti-CCP	978	1.356

## 4. Lehr- und Fortbildungsveranstaltungen

### 4.1 Wahlfach Interdisziplinäre Allergologie

Das Wahlfach ist im klinischen Abschnitt der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg etabliert. Im Rahmen interdisziplinär gestalteter, aufeinander aufbauender Seminarreihen sollen die Studenten Einblick in die wichtigsten Aspekte allergologischer Grundlagen und Kenntnisse über typische allergologische Krankheitsbilder sowie ihre Diagnostik und Therapie erhalten. Das Wahlfach erstreckt sich über drei Semester mit jeweils sechs Doppelstunden pro Semester einschließlich des Besuchs einer der in den teilnehmenden klinischen Einrichtungen angebotenen, allergologischen Sprechstunden. Neben der Vermittlung pathophysiologischer Grundlagen und klinischer Manifestationsformen allergischer Erkrankungen findet eine praxisbezogene Einführung in die allergologische Diagnostik statt.

<b>Block A: Interdisziplinäre Allergologie I</b>
<b>Thema</b>
A1: ● Rolle von T-Zell-Subpopulationen bei der Entwicklung allergischer Erkrankungen ● Einfluss angeborener Immunmechanismen auf die Allergieentstehung <i>Dozent: PD Dr. H. Garn, Abteilung für Klinische Chemie, Schwerpunkt Pneumologie</i>
A2: ● Saisonale und perenniale Inhalationsallergien (Pathophysiologie Typ I-Allergie) <i>Dozentin: Frau PD Dr. S. Steinbach-Hundt, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde</i>
A3: ● Nahrungsmittelallergie: Klinik und Diagnostik ● Nahrungsmittelallergie: Therapie und Prävention <i>Dozent: PD Dr. M. Zemlin/Dr. S. Kerzel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</i>
A4: ● Asthma bronchiale und Airway-Remodelling <i>Dozentin: Frau PD Dr. C. Seifart, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie</i>
A5: ● Allergisches Kontaktekzem (Pathophysiologie der Typ IV-Allergie) <i>Dozent: PD Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie</i>

## **Block B: Interdisziplinäre Allergologie II**

### **Thema**

B1:

- Polyposis nasi – allergische Erkrankung?

*Dozentin: Frau PD Dr. S. Steinbach-Hundt, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde*

B2:

- Allergisches Asthma bronchiale versus spastische Bronchitis/COPD

*Dozentin: Frau PD Dr. C. Seifart, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie*

B3:

- Asthma im Kindesalter

*Dozent: PD Dr. M. Zemlin/Dr. S. Kerzel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin*

B4:

- Hymenoptereingiftallergie
- Urtikaria

*Dozent: PD Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie*

B5:

- Kutane Arzneimittelreaktionen
- Allergologische Testverfahren

*Dozent: PD Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie*

<b>Block C: Interdisziplinäre Allergologie III</b>
<b>Thema</b>
<p>C1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Humorale In-vitro-Diagnostik</li> </ul> <p><i>Dozent: PD Dr. T. Stief, Abteilung für Klinische Chemie</i></p>
<p>C2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Topische und systemische Therapie der Rhinokonjunktivitis allergica</li> </ul> <p><i>Dozentin: Frau PD Dr. S. Steinbach-Hundt, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde</i></p>
<p>C3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Vaskulitiden mit bronchopulmonaler Beteiligung (Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Therapie)</li> </ul> <p><i>Dozentin: Frau PD Dr. C. Seifart, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie</i></p>
<p>C4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Anaphylaxie im Kindesalter</li> </ul> <p><i>Dozent: PD Dr. M. Zemlin/Dr. S. Kerzel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</i></p>
<p>C5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)</li> </ul> <p><i>Dozent: PD Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie</i></p>

## **4.2 Allergologische Fortbildungsveranstaltungen**

### **4.2.1 Qualitätszirkel des Allergie-Zentrums Hessen**

Einmal pro Quartal findet im Hörsaal der Hautklinik ein Qualitätszirkel des AZH statt, in dem Referenten, die ausgewiesene Experten auf einem allergologischen Spezialgebiet sind, einen wissenschaftlichen Vortrag zu einem klinisch-allergologischen Themenkomplex halten. Im Anschluss werden von den Mitgliedern der einzelnen Abteilungen des AZH anhand von Fallvorstellungen interessante allergologische Krankheitsbilder oder neue, innovative Diagnose- oder Therapieformen vorgestellt. Die Veranstaltung, die jeweils mit vier Fortbildungspunkten durch die Landesärztekammer Hessen zertifiziert ist, richtet sich sowohl an alle Mitarbeiter des AZH als auch an niedergelassene Allergologen der jeweiligen Fachdisziplinen und allergologisch interessiertes medizinisches Personal.

<b>Qualitätszirkel des AZH (2010)</b> <b>in der Klinik für Dermatologie und Allergologie</b>	
27. Januar 2010 17.00 Uhr	„Analgetikaintoleranz – Aspirin-exacerbated respiratory disease“ Referent: Prof. Dr. med. J. Christian Virchow, Rostock
28. April 2010 17.00 Uhr	„Hyposensibilisierung bei Arzneimittelallergien“ Referentin: Frau Dr. med. Scherer, Basel
08. September 2010 17.00 Uhr	„Rolle der Eicosanoid-Imbalance und Analgetika Intoleranz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des oberen Atemweges“ Referent: Priv. Doz. Dr. med. Jan Gosepath, Wiesbaden
08. Dezember 2010 17.00 Uhr	„Atopisches Ekzem: Vom Gen-Defekt zum Rollenspiel – Management einer schwierigen Erkrankung“ Referent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, München

<b>Qualitätszirkel des AZH (2011)</b> <b>in der Klinik für Dermatologie und Allergologie</b>	
23. Februar 2011 17.00 Uhr	Qualitätszirkel des Allergie-Zentrums Hessen „Spezifische Immuntherapie: Der ‚schwierige‘ Patient“ Referent: PD Dr. med. Wolfgang Pfützner, Marburg
08. Juni 2011 17.00 Uhr	Qualitätszirkel des Allergie-Zentrums Hessen „Spezifische Immuntherapie 2011: Leitlinien und praktische Tipps“ Referent: Priv. Doz. Dr. Jörg Kleine-Tebbe, Berlin
14. September 2011 17.00 Uhr	Qualitätszirkel des Allergie-Zentrums Hessen „Wirksamkeitsprüfung von Medikamenten im Allergenprovokationsraum“ Referent: Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld, Hannover
02. November 2011 17.00 Uhr	Qualitätszirkel des Allergie-Zentrums Hessen „Molekulare und genetische Grundlagen der spezifischen Immuntherapie“ Referent: Prof. Dr. Markus Ollert, München
14. Dezember 2011 17.00 Uhr	Qualitätszirkel des Allergie-Zentrums Hessen "Parasiten und Allergien: Mythen und Fakten" Referent: Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier, Zürich

## 5. Wissenschaftliche Projektbereiche

### 5.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie

#### 5.1.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte

- *Zelluläre und humorale Mechanismen der spezifischen Immuntherapie bei Typ-I-Allergien der Atemwege*

PD Dr. med. Wolfgang Pfützner

Prof. Dr. med. Michael Hertl

Die klinische Effektivität der spezifischen Immuntherapie (SIT) ist gut belegt. Die durch diese Therapie induzierten immunologischen Veränderungen und ihre pathophysiologische Relevanz sind dagegen immer noch Gegenstand laufender Untersuchungen. In einem SFB-geförderten Forschungsprojekt (TR22, „Allergische Immunantworten der Lunge“) werden bei Patienten mit Birkenpollenallergie verschiedene zelluläre und humorale Parameter des Immunsystems im Verlauf und nach Beendigung einer SIT untersucht und mit dem klinischen Ansprechen der Therapie korreliert. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf Änderungen unterschiedlicher allergen-spezifischer T-Zellsubsets (TH1- und TH2-Zellen sowie verschiedene Subpopulationen regulatorischer T-Zellen) und allergen-spezifischer Antikörper, die möglicherweise blockierende Effekte ausüben.

Förderung durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB/TR 22)

- *Immunologische Pathomechanismen der Spättyp-Allergie auf Beta-Lactam-Antibiotika*

PD Dr. med. Wolfgang Pfützner

Die immunologischen Pathomechanismen der Spättyp-Reaktion auf Penicilline sind bisher noch nicht klar definiert. Die Betroffenen entwickeln in der Regel ein makulopapulöses Exanthem, das sich typischerweise erst nach mehrtägiger Einnahme des Penicillins ausbildet. Von besonderem Interesse ist, welche T-Zellsubpopulationen hier eine pathophysiologische Bedeutung aufweisen. Bisher gibt es nur Hinweise, dass medikamentenspezifische T-Lymphozyten im Blut zirkulieren. Um genauere Aussagen über die pathophysiologische Bedeutung unterschiedlicher arzneimittelspezifischer T-Zellen stellen zu können, sollen diese bei Allergikern mit Spättyp-Allergie auf Beta-Lactam-Antibiotika quantifiziert und qualitativ klassifiziert werden. Darüber hinaus ist von besonderem Interesse, ob die Toleranz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika bei Nicht-Allergikern darauf beruht, dass diese vermehrt protektiv wirksame regulatorische T-Zellen entwickeln.

Förderung durch: Philipps-Universität Marburg

➤ *Gestörte Immunregulation bei Hymenoptereingiftallergie und ihre Korrektur im Rahmen der spezifischen Immuntherapie*

PD Dr. med. Wolfgang Pfützner

Etwa 2-5% der Bevölkerung leiden an einer Hymenoptereingiftallergie, hervorgerufen durch eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeit auf Bienen- und/oder Wespengiftallergie. Während Allergiker eine Th2-gewichtete Imbalance mit vermehrter Produktion allergen-spezifischer IgE-Antikörper aufweisen, zeigen beispielsweise Imker, die eine häufige Exposition gegenüber Bienenstichen aufweisen und keine allergische Immunregulationsstörung aufweisen, eine gesteigerte Synthese an allergen-spezifischen IgG4-Antikörpern. In der Studie sollen die funktionellen Mechanismen einer gestörten Immunregulation bei Bienen- und Wespengiftallergikern sowie einer natürlichen oder durch eine spezifische Immuntherapie erzeugten Allergentoleranz genauer untersucht werden. Hierzu werden sowohl die unterschiedlichen Antikörperprofile als auch Änderungen verschiedener T-Zellsubpopulationen während und nach Beendigung einer SIT bei Hymenoptereingiftallergikern sowie Imkern während und außerhalb der Imkersaison untersucht.

Förderung durch: Philipps-Universität Marburg

➤ *Diffusion Tensor Imaging (DTI) bei Patienten mit Neurodermitis*

Prof. Dr. med. Susanne Knake, PD. Dr. Med. Wolfgang Pfützner

Neurodermitis (ND) ist eine genetisch determinierte Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis, bei der ein Teil der Patienten eine Mutation im Filaggrin, das für die Ausbildung einer intakten Hautbarriere verantwortlich ist, aufweist. In letzter Zeit wird vermehrt diskutiert, inwieweit neuronale Mechanismen für die Pathogenese der ND verantwortlich sind. Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist eine Möglichkeit mittels Magnetresonanztomographie (MRT) hirmorphologische Strukturunterschiede zwischen definierten Studienpopulationen festzustellen. Ziel dieser gemeinsamen Studie mit der Neurologie ist es festzustellen, ob in Abhängigkeit von genetisch und immunologisch definierten Parametern ND-Patienten hirmorphologische Charakteristika im DTI aufweisen.

### 5.1.2 Klinische Studien

- *Prospektive pädiatrische multinationale longitudinale Evaluationsstudie zur Bestimmung der Langzeit-Sicherheit von Protopic (Tacrolimus) Salbe für die Behandlung der atopischen Dermatitis*

Auftraggeber: Astellas Pharma Inc.

Verantwortlicher Leiter an der Klinik für Dermatologie und Allergologie Marburg: PD Dr. med. Wolfgang Pfützner

Tacrolimus, ein Calcineurin-Inhibitor, ist zur Behandlung des atopischen Ekzems zugelassen und stellt eine bedeutsame therapeutische Ergänzung und Alternative zur topischen Anwendung von Glukokortikosteroiden, gerade bei Kindern, dar. Allerdings liegen keine Langzeitbeobachtungen im Rahmen von wissenschaftlichen, kontrollierten Studien zum Sicherheitsprofil einer topischen Tacrolimus-Anwendung vor. In dieser von Astellas Pharma Ing. und Covence, Ing. durchgeführten klinischen Kohortenstudie soll die Langzeit-Verträglichkeit der Anwendung von 0,03% oder 0,1% Tacrolimus Salbe bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht werden. Insbesondere soll hierbei das Risiko überprüft werden, kutane oder systemische Malignome zu entwickeln. Alle 6 Monate wird nach Aufnahme in die Studie durch ein Interview, vorzugsweise im Rahmen einer Vorstellung in der allergologischen Ambulanz, die Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Tacrolimus Salbe evaluiert. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich über insgesamt 10 Jahre.

- *Multi-zentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie zur Sicherheit und Effektivität von Xolair® (Omalizumab) bei der Behandlung von Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria*

Auftraggeber: Genentec

Verantwortlicher Leiter an der Klinik für Dermatologie und Allergologie Marburg: PD Dr. med. Wolfgang Pfützner

In dieser Studie sind Patienten eingeschlossen, die an einer chronisch idiopathischen Urtikaria leiden, die therapierefraktär auf Antihistaminika (H1- und H2-Blocker) und/oder Leukotrienrezeptor Antagonisten (Singulair®; Montelukast) ist. Sie erhalten alle 4 Wochen Omalzumab oder Placebo subkutan, das Ansprechen auf die Behandlung wird durch eine tägliche elektronische Dokumentation eines Urtikaria-Aktivität-Scores erfasst, der im Rahmen der regelmäßigen Visiten ausgewertet wird. Diese Studie liefert wichtige Ergebnisse zur Verträglichkeit und Effektivität von

Omalizumab, einem Anti-IgE-Antikörper, der eine Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Urtikaria, die auf die übliche symptomatische Therapie nicht ansprechen und daher einen hohen Leidensdruck und ausgeprägte Beeinträchtigung bei der Ausübung ihrer Alltagsaktivitäten erfahren.

## **5.2 Klinik für Innere Medizin/Pneumologie**

### **5.2.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte**

#### **➤ Sonderforschungsbereich (TRR 22)**

*Phänotypisierung und Genexpression von nicht-eosinophilem vs. eosinophilem Asthma*

Prof. Dr. med. Claus Vogelmeier

Dr. med. Timm Greulich

PD Dr. med. Rembert Koczulla

PD Dr. med. Carola Seifart

Obwohl Asthma bronchiale als eine Erkrankung gilt, hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass die Ursache der Erkrankung ganz unterschiedlich sein kann. Insbesondere scheint es unterschiedliche Subtypen zu geben, die sich hinsichtlich des Verlaufs und der Therapiemöglichkeiten der Erkrankung unterscheiden. Ein Kriterium, welches über Subtypen Auskunft geben kann, ist das Vorhandensein einer eosinophilen Entzündung. Mit diesem Kriterium kann beispielsweise das zu erwartende Ansprechen auf inhalative Glukokortikoide, die Basistherapie des Asthmas, korreliert werden. Bislang ist völlig unklar, ob und inwieweit sich eosinophiles Asthma und nicht-eosinophiles Asthma bezüglich moderner Phänotypisierungsmerkmale und in ihrer Genexpression unterscheiden. Zu den modernen Phänotypisierungsmerkmalen gehören exhalierendes Stickoxid, exhalierter Atemwegskondensat sowie die Anwendung der elektronischen Nase.

In der Studie wird daher der genetische Hintergrund verschiedener Asthma-Phänotypen, die mit modernen Phänotypisierungsmerkmalen klassifiziert wurden, untersucht.

Förderung durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB/TR22)

## 5.3 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

### 5.3.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte

- *Dynamik des B-Zell- Repertoirs bei Allergien im Kindes- und Jugendalter*

Dr. med. Sebastian Kerzel, PD Dr. med. Michael Zemlin

Das zentrale Molekül der allergischen Immunantwort ist das Immunglobulin E (IgE). Daher rückt IgE neuerdings auch als therapeutisches Target zur Behandlung schwerer allergischer Erkrankungen in das Interesse der Forschung und der Klinik (anti-IgE-Antikörper als Medikament). Der für die Spezifität eines Antikörpers entscheidende Teil ist die Antigen-Bindungsstelle, in welcher das Antigen (bzw. das Allergen) gebunden wird. Daher werden in diesem Forschungsprojekt die klassischen Antigen-Bindungsstellen von IgE-Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen mit allergischen Erkrankungen charakterisiert und analysiert. Der Vergleich mit Sequenzen von nicht-allergischen Kindern erlaubt Rückschlüsse auf den Selektionsdruck, welcher während der allergischen Sensibilisierung auf das B-Zell-Repertoire einwirkt. Darüber hinaus werden B-Zell-Subsets von allergischen Kindern durchflusszytometrisch charakterisiert und mit denen nicht-allergischer Kinder verglichen.

Förderung durch: Rhön AG (Forschungsförderung nach §2 des Kooperationsvertrages)

- *Das B-Zell- Repertoire bei systemischer Immuntherapie im Kindesalter*

Dr. med. Sebastian Kerzel, PD Dr. med. Michael Zemlin

Insbesondere für das Kindes- und Jugendalter ist eine kausale Therapie allergischer Erkrankungen wünschenswert. Einen solchen Therapieansatz gibt es in Form der systemischen Immuntherapie (SIT; Hyposensibilisierung). Obwohl das Prinzip der SIT seit Jahrzehnten angewandt wird, sind doch die genauen Mechanismen bislang nur im Ansatz verstanden. In diesem Forschungsvorhaben soll daher der Einfluss einer systemischen Immuntherapie auf das Immunglobulin-Repertoire untersucht werden. Hierfür werden IgE-, IgM- und IgG<sub>4</sub>-Sequenzen von atopischen Kindern im longitudinalen Verlauf vor, während und nach einer SIT charakterisiert. Hierdurch erwarten wir uns Aufschluss darüber, ob die systemische Immuntherapie eine Modulation des Immunglobulin-Repertoirs induziert. Dabei soll insbesondere die Hypothese überprüft werden, dass eine SIT zu einer *de novo*-IgE-Synthese gegen „neue“ B-Zell-Epitope führt. Diese „*blocking antibodies*“ könnten durch kompetitive Hemmung mit den vorbestehenden hochaffinen IgE um eine Bindung konkurrieren.

Insbesondere wollen wir anhand der Analyse der CDR-H3-Regionen überprüfen, ob durch eine SIT eine vorher erworbene Affinitätsreifung der IgE-Antikörper zugunsten eines polyreaktiven IgE-Repertoires wieder verloren geht.

Förderung durch: Rhön AG (Forschungsförderung nach §2 des Kooperationsvertrages)

➤ *Die humorale Gedächtnis-Immunantwort im allergischen Asthma bronchiale*

PD Dr. med. Michael Zemlin, Dr. rer. nat. Melanie Abram

Trotz einer geringen Halbwertszeit von IgE im Serum kann in allergischen Patienten ein konstanter Allergen-spezifischer IgE-Spiegel über Jahre nachgewiesen werden. Die Langzeitproduktion eines Antikörperspiegels kann dabei entweder durch eine permanente Aktivierung von Allergen-spezifischen B-Gedächtniszellen oder durch die Bildung langlebiger Allergen-spezifischer Plasmazellen vermittelt werden. Wir untersuchen den Einfluss langlebiger Allergen-spezifischer Plasmazellen auf die Produktion von Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern und deren Bedeutung für die Pathogenese allergischer Erkrankungen. Im Mausmodell des allergischen Asthma bronchiale konnten wir nachweisen, dass langlebige IgE-sezernierende Plasmazellen in Milz und Knochenmark die Allergie aufrecht halten. Interessanter Weise fanden wir auch Plasmazellen im allergisch entzündeten Lungengewebe. Wir konnten zeigen, dass das Überleben dieser Plasmazellen in der Lunge durch lokal sezerniertes Neurotrophin NGF (Nerve Growth Factor) vermittelt wird.

Derzeit untersuchen wir mit zytologischen, zellbiologischen und molekularbiologischen Methoden neue Faktoren, die zu Entstehung, Wanderung und Überleben von IgE-produzierenden Plasmazellen beitragen.

Förderung durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB/TR 22)

- *Untersuchungen über das Auftreten von Epitopen in Milchproteinvarianten, deren Allergenität und potentielle Nutzung in der menschlichen Ernährung*

Prof. Dr. Georg Erhardt (JLU Gießen), Dr. med. Sebastian Kerzel, Prof. Dr. med. Rolf F. Maier, PD Dr. med. Michael Zemlin

Die Kuhmilchallergie (KMA) betrifft etwa 2-3 % der Säuglinge und Kleinkindalter und ist somit eine der häufigsten Allergien überhaupt. Die Kuhmilchallergie wird durch eine anormale Immunantwort auf ein oder mehrere Kuhmilchproteine verursacht und wird durch spezifische IgE-Antikörper vermittelt. Derzeit stellt die einzige, effektive Therapie der KMA eine konsequente Vermeidung von Kuhmilch (-proteinen) dar, was aufgrund ihrer ubiquitären Verwendung in verarbeiteten Lebensmitteln oft schwierig ist. Um den Mechanismus der Kuhmilch-Allergie besser zu verstehen, sollen in diesem Projekt die Epitope der Kuhmilchproteine charakterisiert werden, gegen die sich die spezifischen IgE-Antikörper von Kindern mit KMA richten.

- *Entwicklung des Antikörper-Repertoirs während der Reifung des menschlichen Immunsystems*

PD Dr. med. Michael Zemlin, Dr. med. Sebastian Kerzel, Dr. rer. nat. Tobias Rogosch, PD Dr. med. Matthias Heckmann

Ein vielfältiges Antikörper-Repertoire ist Voraussetzung für eine effiziente Immunabwehr. Wir untersuchen die Entwicklung des primären (IgM) und sekundären (IgG, IgA, IgE) Antikörper-Repertoirs bei Feten, Frühgeborenen und Reifgeborenen sowie bei Erwachsenen. Dabei haben wir festgestellt, dass die Antikörper-Vielfalt beim Frühgeborenen deutlich eingeschränkt ist und sich im postnatalen Verlauf schrittweise vergrößert. Auch extrem Frühgeborene bilden bereits ein sekundäres Antikörper-Repertoire (IgG, IgA), jedoch unterliegt das sekundäre Antikörper-Repertoire den gleichen Einschränkungen wie das primäre Antikörper-Repertoire. Dies könnte zur klinisch beschriebenen "Immunodeficiency of immaturity" (Immundefizienz der Unreife) beitragen.

Förderung durch: Behring-Röntgen-Stiftung

## **5.4 Abteilung für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik**

### **5.4.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte**

- Epigenetische Regulation der prä- und postnatalen Programmierung von allergischen Atemwegserkrankungen im Mausmodell des experimentellen Asthmas
- Untersuchungen zur Rolle von BDNF im Rahmen der allergischen Entzündung und bronchialen Hyperreagibilität im Tiermodell (DFG; SFB/TR22)
- Induktion, Persistenz und Resolution unterschiedlicher Asthma-Phänotypen im Tiermodell . Tierexperimentelle Plattform (DFG; SFB/TR22)
- Zentrale Koordination des SFB/TR22 (DFG; SFB/TR22)
- Fettsäuren aus der Kuhmilch zur Allergieprävention im Kindesalter (von Behring-Rötgen-Stiftung)
- Projekt Autoimmunität bei allergischen Erkrankungen
- TRansMIT Zentrum für Immunmodulation (Pharmazeutische Industrie)

### **5.4.2 Klinische Studien**

- PASTURE/EFRAIM-Studie – Wirkung von ländlichen Umwelteinflüssen auf die Entstehung von Allergien im Kindesalter (Europäische Union)

## 6. Ausgewählte Veröffentlichungen (2010 – 2011)

### 6.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie

Möbs C, Slotosch C, Löffler H, Jakob T, Hertl M, Pfützner W. Birch pollen immunotherapy leads to differential induction of regulatory T cells and delayed helper T cell immune deviation. *J Immunol* 2010;184(4):2194-203.

Eberle FC, Holland A, Hörster S, Vogelmeier C, Hertl M. Lichenoid exanthema mimicking graft-versus-host disease associated with obstructive lung disease in a non-transplanted patient. *Eur J Dermatol.* 2010; 20(3):381-5.

Nagel A, Lang A, Engel D, Podstawa E, Hunzelmann N, de Pita O, Borradori L, Uter W, Hertl M. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3. *Clin Immunol.* 2010; 134(3):320-30.

Dickel H, Kreft B, Kuss O, Worm M, Soost S, Brasch J, Pfützner W, Grabbe J, Angelova-Fischer I, Elsner P, Fluhr J, Altmeyer P, Geier J. Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicentre diagnostic accuracy study. *Contact Dermatitis* 2010; 62(5):294-302.

Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9(10):844-56.

Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9(11):927-47.

Hillen U, Dickel H, Löffler H, Pfützner W, Mahler V, Becker D, Brasch J, Worm M, Fuchs T, John SM, Geier J. Late reactions to patch test preparations with reduced concentrations of p-phenylenediamine: a multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2011; 64(4):196-202.

Jacobi A, Bender A, Hertl M, König A. Bullous cryothermic dermatitis artefacta induced by deodorant spray abuse. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(8):978-82.

Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour JP, Sera F, Bruckner-Tuderman L, Zambruno G, Borradori L, Hertl M. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(11):2271-80.

Nilles N, Kneisel A, Bender A, Hertl M. Strip-shaped erythema under polychemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8(10):849-50.

## 6.2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Gustatory and olfactory function in rheumatoid arthritis. Steinbach S, Proft F, Schulze-Koops H, Hundt W, Heinrich P, Schulz S, Gruenke M. *Scand J Rheumatol*. 2011 May;40(3):169-77.

Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer's disease. Förster S, Vaitl A, Teipel SJ, Yakushev I, Mustafa M, la Fougère C, Rominger A, Cumming P, Bartenstein P, Hampel H, Hummel T, Buerger K, Hundt W, Steinbach S. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(2):581-91.

Olfactory and gustatory function in irritable bowel syndrome. Steinbach S, Reindl W, Kessel C, Ott R, Zahnert T, Hundt W, Heinrich P, Saur D, Huber W. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Jul;267(7):1081-7.

Taste in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Steinbach S, Hundt W, Vaitl A, Heinrich P, Förster S, Bürger K, Zahnert T. *J Neurol*. 2010 Feb;257(2):238-46.

Gustatory and olfactory function in breast cancer patients. Steinbach S, Hundt W, Zahnert T, Berktold S, Böhner C, Gottschalk N, Hamann M, Kriner M, Heinrich P, Schmalfeldt B, Harbeck N. *Support Care Cancer*. 2010 Jun;18(6):707-13. Epub 2009 Jun 3.

Nasal douching in acute rhinosinusitis. Hildenbrand T, Weber R, Heubach C, Mösges R. *Laryngorhinootologie*. 2011 Jun;90(6):346-51.

Pari sinus inhalation versus metered pump spray in postoperative care after FESS. Espenschied S, Dodenhöft J, Lehr S, Böhne-Lampert P, Weber R. *Laryngorhinootologie*. 2010 Oct;89(10):599-605.

Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Jan;268(1):17-26.

## 6.3 Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer, Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Echmann R, Bals R. *Resp. Res*. 2011 Mar 18 ; 12 (1) :31.

Krankheiten erriechen? Eine kurze Übersicht über elektronische Nasen. Koczulla A R. et al. *Pneumologie* 2011; 65: 15.

Ambient temperature impacts on pH of exhaled breath condensate. Koczulla AR. et al. *Respirology* 2010 Jan;15(1):155-9.

Yildirim AO, Muyal V, John G, Müller B, Seifart C, Kasper M, Fehrenbach H. Palifermin induces alveolar maintenance programs in emphysematous mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 1;181(7):705-17.

Seifart C, Muyal JP, Plagens A, Yildirim AÖ, Kohse K, Grau V, Sandu S, Reinke C, Tschernig T, Vogelmeier C, Fehrenbach H.-All-trans retinoic acid results in irregular repair of septa and fails to inhibit proinflammatory macrophages. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):425-39.

## 6.4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Kerzel S, Rogosch T, Struecker B, Maier RF, Zemlin M. IgE transcripts in the circulation of allergic children reflect a classical antigen-driven B cell response and not a superantigen-like activation. *J Immunol* 2010; 185: 2253-60.

Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, Greenough A, Van Overmeire B, Jonsson B, Hallman M, Baldassarre J, for the EUNO Study Group (Steering Committee: Mercier JC, Hummler H, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, Greenough A, Senn S, Van Overmeire B, Jonsson B, Hallman M, Baldassarre J, Halliday HL, Hey E, Ford I, Cuttini M; Investigators: Debauche C, Lecart C, Maton P, Van Overmeire B, Field D, Greenough A, Soe A, Hallman M, Danan C, Dassieu G, Decobert F, Durrmeyer X, Baud O, Debré R, Rozé JC, Arand J, Beedgen B, Hummler H, Maier RF, Zemlin M, Schaible T, Wauer RR, Hammer H, Carnielli V, Chiandetti L, Trevisanuto D, Doglioni N, Colombo A, Dani C, Rubaltelli FF, Pratesi S, Faldella G, Romagnoli C, Vento G, Van Goudoever JB, Roofthoof D, van Vliet I, Damhuis G, Bos AF, Martínez ED, Borges AH, Concepción García A, Murray Hurtado M, Losada A, Núñez Solís JM, Morcillo F, Gutierrez Laso A, Saenz González P, Gimeno Navarro A, Escrig R, Quero J, Elorza MD, Pérez J, Cabañas F, Salcedo S, Hernández Pérez S, Ortiz Morell M, Ribes Bautista C, Ruiz Campillo C, Sánchez-Luna M, Franco ML, Bernardo B, Zamora E, Casanova A, Ruiz Y, Valls-i-Soler A, Ansó Oliván S, Loureiro González B, Sjörs UEG, Jonsson B, Bartocci M, Edner A). Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 346–54.

Rogosch T, Kerzel S, Sikula L, Gentil K, Liebetruh M, Schlingmann KP, Maier RF, Zemlin M: Plasma cells and nonplasma B cells express differing IgE repertoires in allergic sensitization. *J Immunol* 2010; 184: 4947-454.

Schelonka RL, Ivanov II, Vale AM, Szymanska E, Zemlin M, Gartland GL, Schroeder HW Jr. The CDR-H3 repertoire from TdT-deficient adult bone marrow is a close, but not exact, homologue of the CDR-H3 repertoire from Perinatal Liver. *J Immunol* 2010; 185: 6075-84.

Schroeder HW Jr, Zemlin M, Khass M, Nguyen HH, Schelonka RL: Genetic control of DH reading frame and its effect on B-cell development and antigen-specific antibody production. *Crit Rev Immunol* 2010; 30: 327-44.

Vale AM, Tanner JM, Schelonka RL, Zhuang Y, Zemlin M, Gartland GL, Schroeder HW Jr. The peritoneal cavity B-2 antibody repertoire appears to reflect many of the same selective pressures that shape the B-1a and B-1b repertoires. *J Immunol* 2010; 185: 6085-95.

Kerzel S, Rogosch T, Wagner J, Preisser K, Yildirim AO, Fehrenbach H, Garn H, Maier RF, Schroeder HW Jr, Zemlin M. A single DH gene segment is sufficient for the establishment of an asthma phenotype in a murine model of allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 247-58.

Kerzel S, Zemlin M, Rogosch T, Ollert M, Renz H, Klaus G, Maier RF. Plasmapheresis prior to Omalizumab administration in a 15-Year-old boy with severe asthma and very high IgE levels: Sustained effect over 2 years. *Klin Padiatr* 2011; 223: 356-9.

## 6.5 Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik

Sonar SS, Schwinge D, Kilic A, Yildirim AO, Conrad ML, Seidler K, Müller B, Renz H and Nockher WA. Nerve growth factor enhances clara cell proliferation after lung injury *in vivo*. *Eur Respir J*, 36:105-15, 2010.

Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, Bitter S, Braun-Fahrlänger C, Dalphin JC, Riedler J, Roponen M, Hirvonen MR, Büchele G, Renz H, Lauener R, Krauss-Etschmann S, and von Mutius E; PASTURE Study group. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy*, 40(5):786-94, 2010.

Alter P, Rupp H, Rominger MB, Figiel JH, Renz H, Klose KJ and Maisch B. Association of hyperhomocysteinemia with left ventricular dilatation and mass in human heart. *Clin Chem Lab Med*, 48(4):555-60, 2010.

Sonar SS, Hsu Y-M, Conrad ML, Majeau GR, Kilic A, Garber E, Gao Y, Nwankwo C, Willer G, Dudda JC, Kim H, Bailly V, Pagenstecher A, Rennert PD and Renz H. Antagonism of TIM-1 blocks the development of disease in a humanized mouse model of allergic asthma. *J Clin Invest*, 120(8):2767-81, 2010.

Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Büchele G and Pekkanen J. Birth-related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy*, 65(9):1116-25, 2010 Jan 28.

Böcking C, Nockher WA, Schreiner M, Renz H and Pfefferle PI. Development and validation of a combined method for the biomonitoring of omega-3/-6 fatty acids and conjugated linoleic acids in different matrices from human and nutritional sources. *Clin Chem Lab Med*, 48(12):1757-63, 2010.

Baru AM, Hartl A, Lahl K, Krishnaswamy JK, Fehrenbach H, Yildirim AO, Garn H, Renz H, Behrens GM and Sparwasser T. Selective depletion of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells during sensitization phase aggravates experimental allergic airway inflammation. *Eur J Immunol*, 40(8):2259-66, 2010.

Keski-Nisula L, Lappalainen MH, Mustonen K, Hirvonen MR, Pfefferle PI, Renz H., Pekkanen J and Roponen M. Production of interleukin-5, -10 and interferon- $\gamma$  in cord blood is strongly associated with the season of birth. *Clin Exp Allergy*, 40(11):1658-68, 2010.

Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrländer C, Heederik D, Piarroux R, von Mutius E and the GABRIELA Transregio 22 Study Group. *Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma*. *New Engl J Med*, 364(8):701-09, 2011.

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

Hörmann M, Mey L, Kharip Z, Hildenberg A, Nemeth K, Heidt M, Renz H and Al-Fakhri N. *Vascular endothelial growth factor confers endothelial resistance to apoptosis through poly(ADP-ribose)-polymerase*. *J Thromb Haemost*, 9(7):1391-403, 2011.

Bomert M, Köllisch G, Roponen M, Lauener R, Renz H, Pfefferle PI and Al-Fakhri N. *Analytical performance of a multiplexed, bead-based cytokine detection system in small volume samples*. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Oct;49(10):1691-3.

Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AÖ, Tost J, Schneider-Stock R, Waterland RA, Bauer U-M, von Mutius E, Garn H, Pfefferle PI, Renz H. *Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):618-25.e1-7.

Kilic A, Sonar SS, Yildirim AO, Fehrenbach H, Nockher WA, Renz H. *Nerve growth factor induces type III collagen production in chronic allergic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol.* 2011 Nov;128(5):1058-66.e4.

Kerzel S, Zemlin M, Rogosch T, Ollert M, Renz H, Klaus G, Maier RF. *Plasmapheresis Prior to Omalizumab Administration in a 15-Year-Old Boy with Severe Asthma and Very High IgE Levels: Sustained Effect Over 2 Years. Klin Padiatr.* 2011 Nov;223:356-9.

Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, Milger K, Egemnazarov B, Turowska A, Fuchs B, Nikam S, Roth M, Sydykov A, Medebach T, Klepetko W, Jaksch P, Dumitrascu R, Garn H, Voswinckel R, Kostin S, Seeger W, Schermuly RT, Grimminger F, Ghofrani HA, Weissmann N. *Inucible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. Cell* 2011, 147(2):293-305.

Stech J, Garn H, Herwig A, Stech O, Dauber B, Wolff T, Mettenleiter TC, Klenk HD. *Influenza B virus with modified hemagglutinin cleavage site as a novel attenuated live vaccine. J Infect Dis* 2011, 204(10):1483-90.

Kerzel S, Rogosch T, Wagner J, Preisser K, Yildirim AÖ, Fehrenbach H, Garn H, Maier RF, Schroeder HW, Zemlin M. *A single DH gene segment is sufficient for the establishment of an asthma phenotype in a murine model of allergic airway inflammation. Int Arch Allergy Immunol* 2011, 156(3):247-58.

Goettsch C, Rauner M, Sinnigen K, Helas S, Al-Fakhri N, Nemeth K, Hamann C, Koprassch S, Aikawa E, Bornstein SR, Schoppet M, Hofbauer LC. *The osteoclast-associated receptor (OSCAR) is a novel receptor regulated by oxidized low-density lipoprotein in human endothelial cells. Endocrinology* 2011, 152(12):1691-3.

Schmidts T, Dobler D, von den Hoff S, Schlupp P, Garn H, Runkel F. *Protective effect of drug delivery systems against the enzymatic degradation of dermally applied DNAzyme. Int J Pharm* 2011, 410(1-2):75-82.



Verbundenes Unternehmen der



**RHÖN-KLINIKUM**  
AKTIENGESELLSCHAFT