



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG

Allergie-Zentrum Hessen

Jahresbericht 2012 - 2013



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 Maier
Direktor der Klinik für
Kinder- und
Jugendmedizin



Prof. Dr. Harald Renz
Direktor des Instituts für
Laboratoriumsmedizin
und Pathobiochemie,
Molekulare Diagnostik



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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	25
3.4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	26
3.5 Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik	28
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 Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	37
5.3 Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie	38
5.4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	39
5.5 Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik	42
6. Ausgewählte Veröffentlichungen (2010-11)	43
6.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie	43
6.2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	43
6.3 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	44
6.4 Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, 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)
- Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik, UKGM Standort Marburg (Prof. Dr. H. Renz)

Weitere Mitglieder

- 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 Erforschung zur Pathogenese sowie 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 9)

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.

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, des Weiteren 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. Ausweitung des Angebots 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 verbesserte Versorgung nicht-allergologischer Fälle (Beispiel: stationäre Nasennebenhöhlenchirurgie der HNO) erreicht werden.
5. Im Rahmen der integrierten Versorgung sollen Rehabilitationsmaßnahmen initiiert und durch Informationsveranstaltungen für Patienten und ihre Angehörigen sowie Schulungsmaßnahmen mit dem Ziel der Prävention und des optimalen Managements allergischer Krankheitsbilder ergänzt werden. So beteiligt sich das AZH an bundesweit standardisierten Schulungen für Patienten mit atopischem Ekzem (AGNES e.V.) und Asthma bronchiale.

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

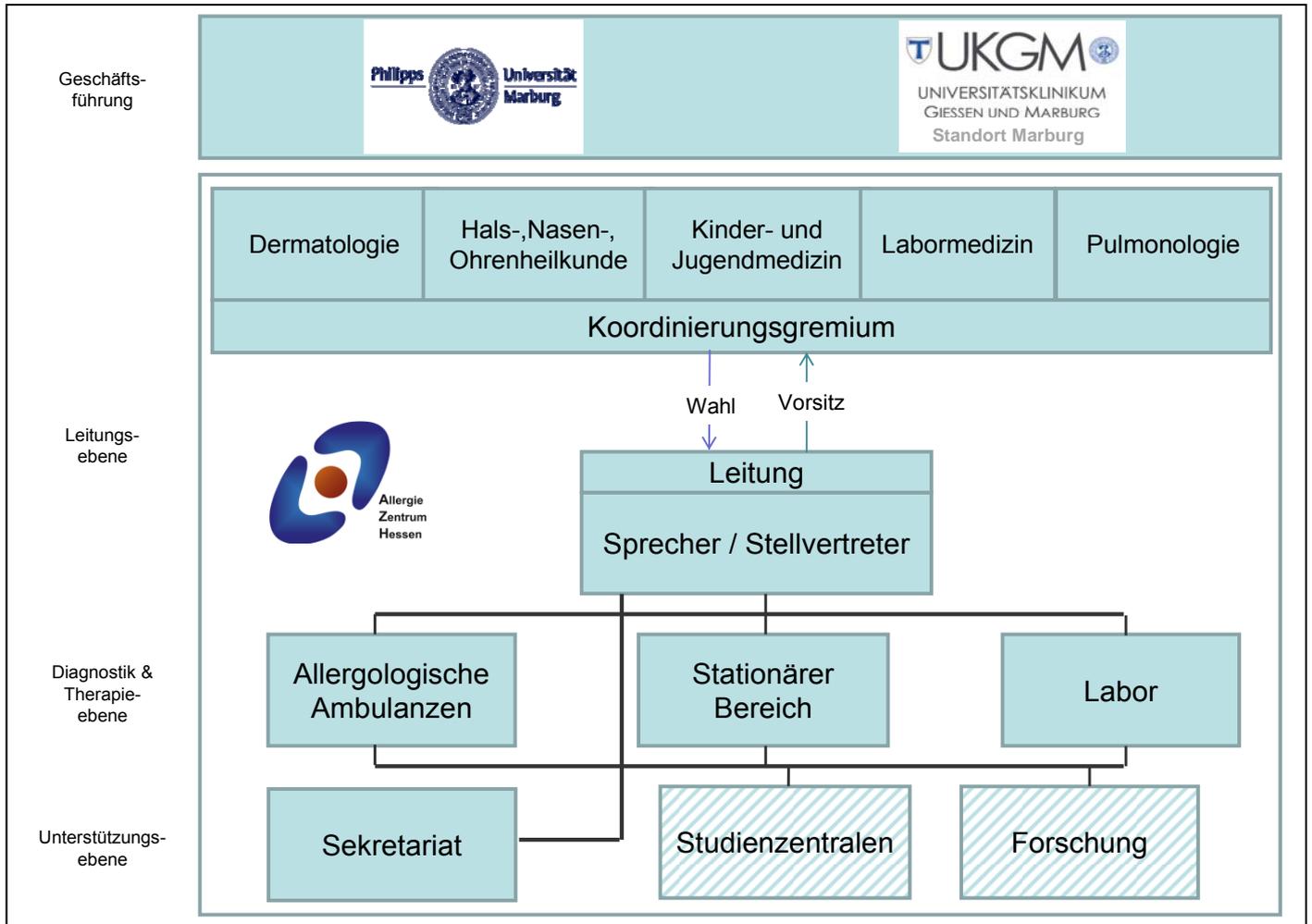
Ziel dieses Curriculums ist eine praxisnahe Weitergabe wesentlicher Inhalte der Pathogenese, Diagnostik und Therapie allergologischer Erkrankungen. Die Veranstaltungen werden nach einem festgelegten Lehrplan von Dozenten aller Kliniken/Institute des AZH abgehalten. Sie sind auf drei, eng miteinander 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

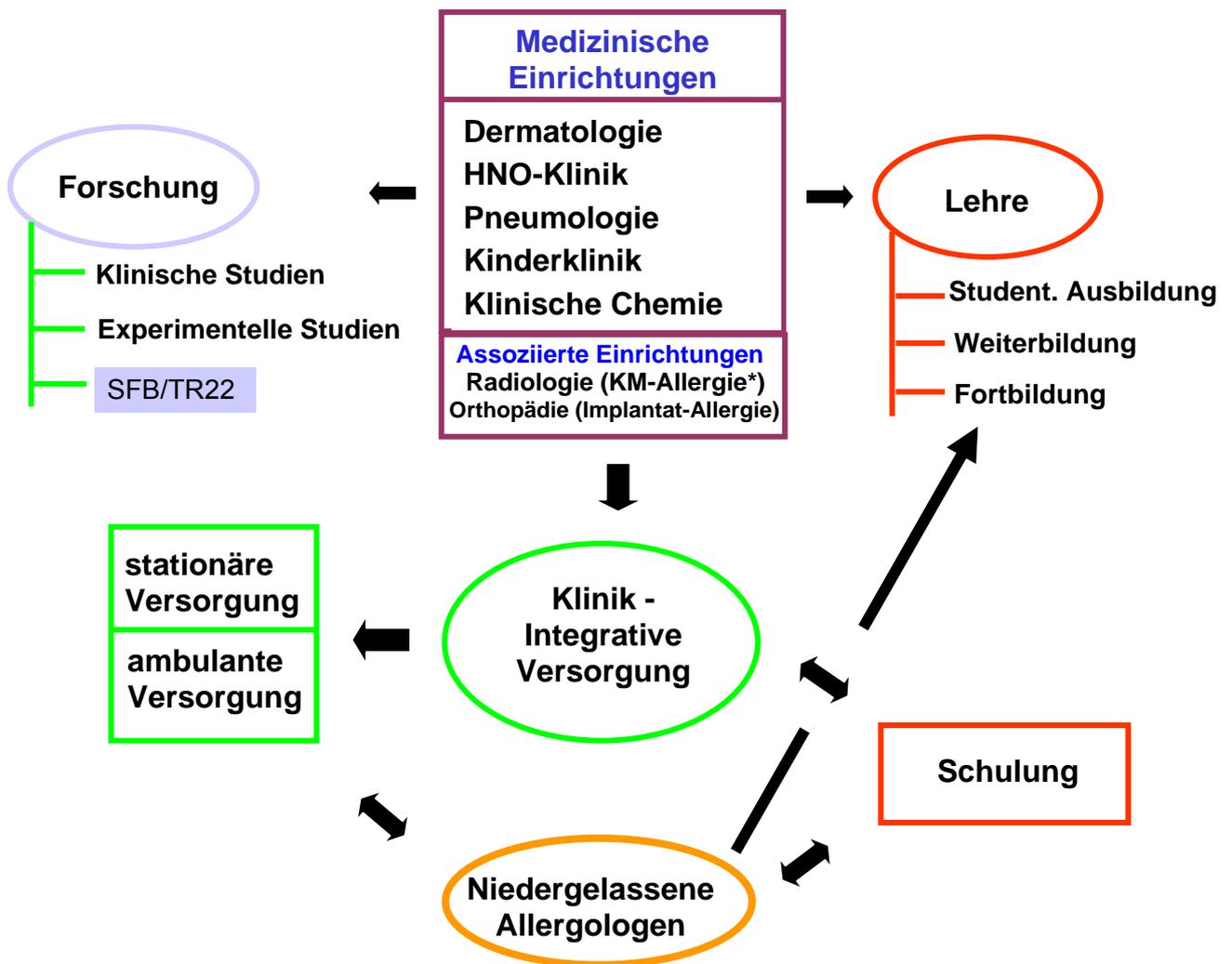
Die einzelnen Kliniken und Institute weisen breit angelegte, intensive Forschungstätigkeiten auf, die sowohl Einzelprojekte als auch gemeinsame Forschungsvorhaben umfassen. Ein zentrales fächerübergreifendes Strukturelement im Bereich der allergologischen Forschung ist der SFB/TR 22 „Allergische Immunantworten der Lunge“ (Sprecher: Prof. Dr. H. Renz), der mit einer Auslauffinanzierung noch bis zum Sommer 2014 besteht. 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. 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.

AZH Organigramm



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: Prof. Dr. W. Pfützner



(v. li. n. r.: Frau Wagner, Dr. Möbs, Frau Weimer, Frau Wagenknecht,
Frau Cramer, Herr Schulze-Dasbeck, Frau Baum, Prof. Dr. Pfützner,
Frau Rauber)

**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 / Prof. Dr. med. Afshin Teymoortash

Leiter der allergologischen Ambulanz: Frau Prof. Dr. Steinbach-Hundt

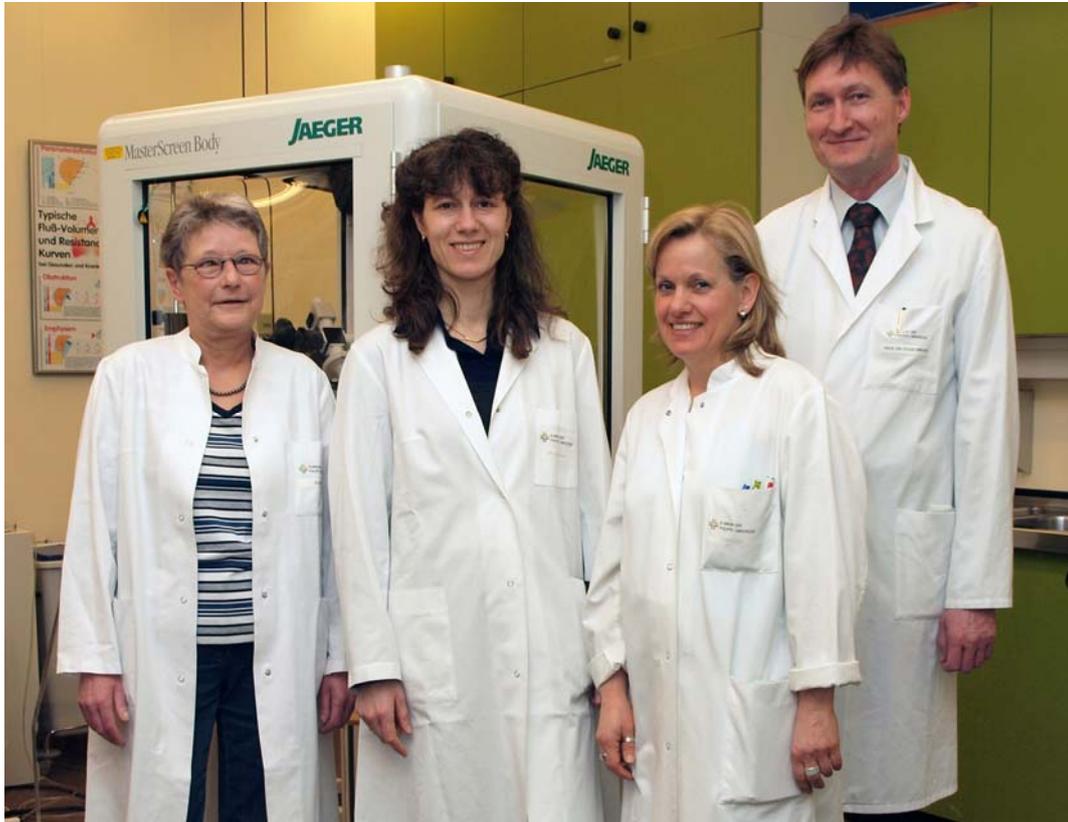


Prof. Dr. med. Afshin Teymoortash



(v. li. n. r.: Frau Prof. 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: Prof. Dr. M. Zemlin



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

Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, 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:	Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner
Ärzte:	Dr. med. Melika Behzad Dr. med. Judith Bliemel Dr. med. Annette Eming Dr. med. Kerstin Kusch Dr. med. Christiane Michl Nils Nilles Markus Rose PD Dr. med. Ingrid Böhm (Strahlendiagnostik)
Arzthelferin/Pflegepersonal:	Sigrid Wagenknecht Sabine Weimer
Studienassistentin:	Andrea Cramer
Techn. Assistent/innen: (MTA, CTA, BTA)	Claudia Happel Elke Hermann

3.1.2 Apparative Ausstattung

- 1 Rhinotest (Nasale Provokation)
- 1 Ergometer (Provokationstestung)
- 2 Überwachungsmonitore (Herz-Kreislauf-Überwachung)

Laborgeräte:

UniCap 100 (Phadia)

3.1.3 Leistungsdaten

Allergologische Diagnostik

	Fälle in	
	2012	2013
Epikutanteste	150	154
Kutan-vaskuläre Teste (Prick, i.c.)	532	673
Nasale Provokationstestungen	69	69
Konjunktivale Provokationstestungen	45	6
Subkutane Provokationstestungen	22	12
Kontrastmittel (Prick, i.c.)	21	10
Physikalische Testungen	37	39
Orale Provokationstestungen	51	74
Stichprovokationen	29	35

Allergologische Labordiagnostik

	Fälle in	
	2012	2013
Gesamt-IgE, spezifisches IgE (einschließlich rekombinante Komponenten)	2824	2741
CAST-ELISA	18	0
Serumtryptase	174	176

ICD-10	Diagnose	Fälle in	
		2012	2013
L23.-	(Allergisches) Kontaktekzem	154	105
J30.1	Rhinokonjunktivitis allergica	224	183
T88.6/7	Arzneimittelallergie	77	72
L20.8/9	Atopisches Ekzem	705	732
T63.4	Insektengiftallergie	266	234
Z51.6	Bienen-/Wespengift-Hyposensibilisierung	74	38
T78.0	Nahrungsmittelallergie	1	8
L50.-	Urtikaria	361	375
Z01.5	Stationäre Provokationstestung	83	100

Spezialsprechstunden

	Fälle in	
	2012	2013
Berufsdermatosen	287	202
Neurodermitis (atopisches Ekzem)	474	434
Kontrastmittelallergie	21	10

Patientenkonsultationen

	Fälle in	
	2012	2013
Ambulant	4.092	4.304
Stationär	342	357
Patientenvorstellung total	4.434	4.661

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

Die Klinik für Dermatologie und Allergologie führt in Zusammenarbeit mit dem Hautzentrum Marburg unter der Leitung von Frau Dr. med. Minou Hertl-Yazdi regelmäßig Schulungen zum Thema atopisches Ekzem (Neurodermitis) durch. 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.

3.2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

3.2.1 Personalstruktur

Allergologische Ambulanz:

Leitung: Prof. Dr. med. Silke Steinbach-Hundt

Prof. Dr. med. Afshin Teymoortash

Ärzte: Dr. med. Annette Zimmermann

Franziska Bohne

Pflegepersonal: Karin Kauntz

Kerstin Eckhardt

3.2.2 Apparative Ausstattung

1 Lungenfunktionsgerät (ASS-Desaktivierung)

1 Rhinomanometer (Nasale Provokation)

1 Überwachungsmonitor (Herz-Kreislauf-Überwachung)

1 Sniffin' Sticks Testbatterie (Riechidentifikation, Riechdiskrimination, Schwellenbestimmung von n-Butanol)

Schmeckstreifen („Taste Strips“)

3.2.3 Leistungsdaten

	Fälle in	
	2012	2013
Hyposensibilisierungen	53	59
ASS-Desaktivierungen (stationär)	8	9
Riechteste	906	970
Rhinomanometrien	552	346
Schmeckteste	16	6

		Fälle in	
		2012	2013
R06.88	Nasenatmungsbehinderung	730	741
J34.2	Nasenseptumdeviation	652	760
J34.3	Nasenmuschelhyperplasie	642	678
J32.4	Chronische Rhinosinusitis	381	402
J33.8	Polyposis nasi	233	283
J30.1	Rhinokonjunktivitis allergica	141	172
J34.8	Rhinorrhoe	196	204

3.3. 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	
	2012	2013
Lungenfunktion, ges.	3429	3116
-stationär	1328	1195
-ambulant	2101	2121
Spirometrie	68	115
Diffusionskapazität	2768	3397
Spiroergometrie	16	23
BGA	5103	4941
Inhalative, unspez. Provokation	168	158
Pricktest	52	57

3.4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

3.4.1 Personalstruktur

Bereich Pädiatrische Allergologie und Pneumologie :

Direktor:	Prof. Dr. Rolf F. Maier
Oberärztliche Leitung:	Prof. Dr. med. Michael Zemlin (Bereich Allergologie) PD Dr. med. Wilfried Nikolaizik (Bereich Pneumologie) Dr. med. Hea-Sook Kim-Berger
Fachärztinnen/-ärzte:	Irina Glatz Dr. med. Sebastian Kerzel
Assistenzinnen/-ärzte:	Dr. med. Katharina Hoß Dr. med. Alexandra Jerrentrup Johanna-Josophina Wagner
Kinderkrankenschwestern:	Charlotte Agel, Eva Arnold, Katharina Dekkert, Elke Michel, Martina Scriba
Kinder-Ernährungsberatung:	Marlies Dickmännken
Diplom-Psychologinnen:	Mirjam Wege, Silke Thomsen
Physiotherapeutinnen:	Frau Zweckerl, Frau Fleischhacker
Techn. Assistentinnen: (MTA, BTA)	Regina Stöhr Sabine Jennemann

Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Versorgungszentrum Pädiatrie (MVZ Frau Dr. Regine 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.

4.4.2 Apparative Ausstattung

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

3.4.3 Leistungsdaten

Allergologische Diagnostik

	Fälle in	
	2012	2013
Kutan-vaskuläre Teste	227	208
Spirometrie und Bodyplethysmographien (inklusive Belastungslungenfunktion)	475	560
Atemteste bei V.a. Nahrungsmittelintoleranzen	567	484
Fraktioniertes exhalatorisches NO	167	124
Schweißteste	316	359
Orale Provokationstestungen	17	17

Häufigste Hauptdiagnosen

ICD-10	Diagnose	Fälle in	
		2012	2013
J45	Asthma bronchiale	433	461
L20	Atopische Dermatitis	73	78
T63.4	Insektengiftallergie	7	18
J30.1	Rhinokonjunktivitis allergica	163	154
T78	Nahrungsmittelallergie und sonstige Allergien	116	89

Spezialsprechstunden

	Fälle in	
	2012	2013
Spezialambulanz für Kinderpneumologie, Allergologie, Schlafmedizin und Mukoviszidose	540	562

Asthaschulungen im Kindes- und Jugendalter

Es besteht eine Kooperation mit einem regionalen Programm zur Durchführung von Asthaschulungen im Kindes- und Jugendalter. Ein klinikseigenes Schulungsprogramm ist in der Entwicklung.

3.5. Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik

3.5.1. Personalstruktur

Wissenschaftliche Leitung: PD Dr. Holger Garn
Oberassistent: PD Dr. rer. med. Andreas Nockher

Allergiediagnostik

Arzt/in – Wissenschaftler/in: PD Dr. med. Thomas Stief
Techn. Assistenten/innen: Birgit Scheckel

Entzündungsdiagnostik

Arzt/in – Wissenschaftler/in: PD Dr. med. Thomas Stief
Techn. Assistenten/innen: Birgit Scheckel
Beate Bruder-Burzlauff

Autoimmundiagnostik

Arzt/in – Wissenschaftler/in: Dipl. Chem. / Ärztin Dörte Brödje
Techn. Assistenten/innen: Sabine Pretzsch

3.5.2. Apparative Ausstattung

Allergiediagnostik

UniCel DXI 800 (Beckman)
Tecan (ADL)
Immulite 2500 (Siemens)

Entzündungsdiagnostik

XE 2100 (Sysmex)
UniCel DXC 800 (Beckman)
Immulite 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)

3.5.3. Leistungsdaten

Allergiediagnostik

	2012	2013
IgE, gesamt und spez. IgE	42.260	43.854
Inhalationsallergene (Screening)	1.789	1.951
Nahrungsmittelallergene (Screening)	825	732
Atopie (Screening)	706	805
IgG, spez.	1.200	1.206
ECP	3	1
Tryptase	734	681

Entzündungsdiagnostik

	2012	2013
Differentialblutbild	48.785	48.329
CRP	186.838	189.258
Interleukin 6	4.693	2.215
Interleukin 8	1.817	1.608
Proteinelektrophorese	8.383	7.881
Immunstatus	118	140

Autoimmundiagnostik

	2012	2013
ANA	4.694	5.343
c-ANCA	3.271	3.930
p-ANCA	3.273	3.928
AMA	643	624
RF	1.575	1.981
Anti-CCP	1.332	1.533

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.

Block A: Interdisziplinäre Allergologie I
Thema
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 Prof. Dr. S. Steinbach-Hundt, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde</i>
A3: ● Nahrungsmittelallergie: Klinik und Diagnostik ● Nahrungsmittelallergie: Therapie und Prävention <i>Dozent: Prof. 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: Prof. Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie</i>

Block B: Interdisziplinäre Allergologie II
Thema
<p>B1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Polyposis nasi – allergische Erkrankung? <p><i>Dozentin: Frau Prof. Dr. S. Steinbach-Hundt, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde</i></p>
<p>B2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Allergisches Asthma bronchiale versus spastische Bronchitis/COPD <p><i>Dozentin: Frau PD Dr. C. Seifart, Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie</i></p>
<p>B3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Asthma im Kindesalter <p><i>Dozent: Prof. Dr. M. Zemlin/Dr. S. Kerzel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</i></p>
<p>B4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hymenoptereingiftallergie ● Urtikaria <p><i>Dozent: Prof. Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie</i></p>
<p>B5:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kutane Arzneimittelreaktionen ● Allergologische Testverfahren <p><i>Dozent: Prof. Dr. W. Pfützner, Klinik für Dermatologie und Allergologie</i></p>

Block C: Interdisziplinäre Allergologie III
Thema
<p>C1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Humorale In-vitro-Diagnostik <p><i>Dozent: PD Dr. T. Stief, Abteilung für Klinische Chemie</i></p>
<p>C2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Topische und systemische Therapie der Rhinokonjunktivitis allergica <p><i>Dozentin: Frau Prof. Dr. S. Steinbach-Hundt, Klinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde</i></p>
<p>C3:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vaskulitiden mit bronchopulmonaler Beteiligung (Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Therapie) <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"> ● Anaphylaxie im Kindesalter <p><i>Dozent: Prof. Dr. M. Zemlin/Dr. S. Kerzel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</i></p>
<p>C5:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) <p><i>Dozent: Prof. 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 veranstaltet das AZH einen Qualitätszirkel, in dem ausgewiesene Experten auf einem allergologischen Spezialgebiet einen wissenschaftlichen Vortrag zu einem klinisch-allergologischen Themenkomplex halten. Im Anschluss werden anhand von Fallvorstellungen lehrreiche oder „ungelöste“ allergologische Krankheitsbilder diskutiert oder neue, innovative Diagnose- oder Therapieformen vorgestellt. Seit 2012 wurde zudem als neue, überregionale Veranstaltung ein 2-tägiges Allergie-Symposium etabliert. In diesem wird das gesamte Spektrum der Allergologie durch eine Vielzahl namhafter Referenten in Einzelvorträgen vorgestellt und interdisziplinär erörtert. Die Veranstaltungen die mit vier bzw. 9 Fortbildungspunkten durch die Landesärztekammer Hessen zertifiziert sind, richten sich sowohl an alle Mitarbeiter des AZH als auch an niedergelassene Allergologen der jeweiligen Fachdisziplinen und allergologisch interessiertes medizinisches Personal.

Qualitätszirkel des AZH (2012) in der Klinik für Dermatologie und Allergologie	
18. April 2012	„Nicht-allergische Arzneimittelreaktionen“ Referent: Prof. Dr. Knut Brockow, München
20. Juni 2012	„Chronische Sinusitis“ Referent: Prof. Dr. Rainer Weber, Marburg
07. November 2012	„Berufliche Atemwegsallergien“ Referent: Prof. Dr. Dennis Nowak, München
05. Dezember 2012	„Beruflich bedingte Hauterkrankungen“ Referent: Prof. Dr. Swen Malte John, Osnabrück
30. und 31. März 2012	Marburger Allergiesymposium Referenten: Prof. Dr. Thilo Jakob, Freiburg Prof. Dr. Michael Kabesch, Hannover Prof. Dr. Ludger Klimek, Wiesbaden Prof. Dr. Hans Merk, Aachen Prof. Dr. Wolfgang Pfützner, Marburg Prof. Dr. Bernhard Przybilla, München Dr. Imke Reese, München Prof. Dr. Harald Renz, Marburg Prof. Dr. Thomas Werfel, Hannover

Qualitätszirkel des AZH (2013) in der Klinik für Dermatologie und Allergologie	
24. April 2013	„Allergische Ursachen von Mundschleimhaut-Veränderungen “ Referentin: Prof. Dr. Nicole Arweiler, Marburg
11. September 2013	„Angioödem – Diagnostik und Management“ Referent: Prof. Dr. Konrad Bork, Mainz
13. November 2013	„Allergieentstehung und Ernährung“ Referent: Prof. Dr. Berthold Koletzko, München
7. und 8. Juni 2013	„Marburger Allergie-Symposion“ Referenten: Prof. Dr. Tilo Biedermann, Tübingen Dr. Katharina Blümchen, Berlin Dr. Hanspeter Kirsche, Erlangen PD Dr. Hagen Ott, Hamburg Prof. Dr. Wolfgang Pfützner, Marburg Prof. Dr. Joachim Saloga, Mainz Prof. Dr. Harald Renz, Marburg Prof. Dr. Franziska Ruëff, München

5. Wissenschaftliche Projektbereiche

5.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie

Dem AZH ist in der Klinik für Dermatologie und Allergologie die AG Klinisch-experimentelle Allergologie angegliedert (Leitung: Prof. Dr. Wolfgang Pfützner; Laborleitung: Dr. rer. physiol. Christian Möbs), an der u.a. folgende wissenschaftliche Forschungsvorhaben durchgeführt werden:

5.1.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte

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

- 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 in einer mehrjährigen Longitudinal-Studie 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*

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*

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*

➤ In Kollaboration mit Frau Prof. Dr. med. Susanne Knake, Klinik für Neurologie

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) hirnmorphologische 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 hirnmorphologische 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:
Prof. 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:
Prof. 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.

Phase IIb-Studie zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von BM32, einem rekombinanten hypoallergenen Impfstoff für die Immuntherapie der Gräserpollenallergie

Auftraggeber: Biomay

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

In dieser Studie sind werden die klinischen und immunologischen Effekte einer neuen Gräserpollen-Vakzine auf Patienten mit einer Respirationsallergie auf Gräserpollen untersucht. Besonderheit ist, dass es sich bei der Vakzine um eine Mischung rekombinanter Gräserpollenallergene und einen neuartiges Trägermolekül handelt. Die immunologischen Effekte auf T-zellulärer Ebene werden im Forschungslabor der Klinisch-experimentellen Allergologie des AZH durchgeführt.

5.2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

5.2.1 Wissenschaftlicher Forschungsbereich

Qualitative und quantitative Untersuchung des Riechvermögens von Patienten/innen mit einer allergischen Rhinitis

Prof. Dr. Silke Steinbach-Hundt

Franziska Bohne

Britta Witte

Dr. Annette Zimmermann

Prof. Dr. Afshin Teymoortash

Bisher gibt es nur wenige Veröffentlichungen über das Thema Riechvermögen bei Patienten/innen mit einer allergischen Rhinitis. Frühere Studien hatten im eingeschlossenen Patientengut häufig Patienten/innen mit einer Rhinosinusitis und Polyposis nasi. Gerade bei der Polyposis nasi ist ein abnehmendes Riechvermögen gesichert. In dieser Studie werden Patienten/innen und Kontrollpersonen mit einer allergischen Rhinitis (Pollen/Milben) mittels der Sniffin' Sticks Testbatterie innerhalb und außerhalb der Saison gemessen.

5.3 Klinik für Innere Medizin/Pneumologie

5.3.1 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, exhalierendes 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)

5.4 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

5.4.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte

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

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

Das zentrale Molekül der allergischen Immunantwort ist das Immunglobulin E (IgE). Wir haben bei Kindern mit allergischem Asthma bronchiale gezeigt, dass die IgE-Moleküle eine klassische, Antigen-spezifische Immunantwort vom B2-Typ reflektieren. Somit konnten wir die Hypothese widerlegen, dass es sich bei der IgE Antwort des Allergikers um eine Superantigen-Antwort handeln könnte.

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

- *Veränderungen im Immunsystem bei systemischer Immuntherapie im Kindesalter*

Dr. med. Sebastian Kerzel, Prof. 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 Immunsystem untersucht werden. Hierfür werden Transkripte von Antikörper-Genen und zahlreiche Zellpopulationen des Immunsystems von allergischen Kindern im Verlauf vor, während und nach einer SIT charakterisiert. Hierdurch erwarten wir uns Aufschluss darüber, ob die systemische Immuntherapie eine Modulation des Immunglobulin-Repertoires induziert.

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

➤ *Zirkulierende TH17-Zellen bei Kindern mit Allergien*

Dr. Sebastian Kerzel, Prof. Dr. Michael Zemlin

Die neu definierte Subpopulation der Interleukin 17-produzierenden TH17_Zellen spielt bei Entzündungen eine wesentliche Rolle. Wir haben nachgewiesen, dass die Anzahl der im Blut zirkulierenden TH17-Zellen bei Kindern mit Allergien im Vergleich zu gesunden Kindern erhöht ist. Bei Kindern mit allergischem Asthma war die Anzahl der zirkulierenden TH17-Zellen um so höher, je schlechter das Asthma kontrolliert war. Dies deutet darauf hin, dass TH17-Zellen beim allergischen Asthma eine wichtige Rolle spielen.

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

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

Prof. Dr. med. Michael Zemlin

Trotz einer geringen Halbwertszeit von IgE im Serum kann bei allergischen Patienten ein konstanter Allergen-spezifischer IgE-Spiegel über Jahre nachgewiesen werden. Wir konnten nachweisen, dass sich bei der allergischen Entzündung der Lunge IgE-bildende Plasmazellen in der Lunge ansiedeln und dort einen Großteil des im Serum zirkulierenden Allergen-spezifischen IgE bilden. Da die Plasmazellen in der Lunge somit einen wesentlichen Beitrag zur allergischen Atemwegsentzündung leisten, stellen sie ein neues mögliches Ziel für Therapieansätze dar.

Förderung durch: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB/TR 22)

Entwicklung des Antikörper-Repertoires während der Reifung des menschlichen Immunsystems

Prof. Dr. med. Michael Zemlin, Dr. med. Sebastian Kerzel, Dr. rer. nat. Tobias Rogosch

Ein vielfältiges Antikörper-Repertoire ist Voraussetzung für eine effiziente Immunabwehr. Wir untersuchen die Entwicklung des primären (IgM) und sekundären (IgG, IgA, IgE) Antikörper-Repertoires 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: von Behring-Röntgen-Stiftung

➤ *Messung volatiler Substanzen im Trachealspirat Frühgeborener zur Infektionsdiagnostik und zur Vorhersage der Bronchopulmonalen Dysplasie*

Prof. Dr. med. M. Zemlin, Prof. Dr. R. F. Maier, PD Dr. R. Kokczulla, Prof. Dr. T. Chakraborty, Prof. Dr. E. Domann

Entzündliche Veränderungen wie Infektionen oder die Bronchopulmonale Dysplasie haben einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität von Frühgeborenen. Wir haben in Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie (Marburg) und dem Institut für Mikrobiologie (Gießen) eine Methode zur Messung von „smell prints“ volatiler organischer Substanzen mit einer sogenannten elektronischen Nase entwickelt. Diese Methode kann zuverlässig und wesentlich schneller als konventionelle Laboruntersuchungen zwischen Kindern mit und ohne Infektion unterscheiden. Aktuell untersuchen wir, ob sich elektronischen Nase als neue nicht-invasive Diagnostikmethode in der Neonatologie auch zur Vorhersage der Bronchopulmonalen Dysplasie und zur Diagnostik anderer Erkrankungen eignet.

Förderung durch: LOEWE Initiative, University Gießen Marburg Lung Center

5.5 Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik

5.5.1 Wissenschaftliche Forschungsprojekte

- Epigenetische Regulation der prä- und postnatalen Programmierung von allergischen Atemwegserkrankungen im Mausmodell des experimentellen Asthmas (DFG SFB/TR22)
- Epigenetische Modifikationen in Lymphozyten humaner Allergiker (DZL AA-2.3)
- Induktion, Persistenz und Resolution unterschiedlicher Asthma-Phänotypen im Tiermodell (DFG SFB/TR22)
- Differentielle Pathomechanismen unterschiedlicher Asthma-Endotypen (DZL AA-2.2)
- Lipidomics-Plattform zur Analyse von Lipidmediatoren bei Asthmapatienten (DZL)
- Entwicklung therapeutischer Antisense-Moleküle gegen Rhinoviren als wichtige Auslöser von Asthma-Exazerbationen (EU Kooperations-Projekt PreDicta)
- Influenzavirus-Infektion und allergisches Asthma (DFG SFB1021)
- MicroRNAs bei allergischen Entzündungsreaktionen (LOEWE UGMLC)
- Differenzielle Genexpressionsanalysen in T Helferzellen bei allergischem Asthma (Kempkes Stiftung)
- Molekulare Allergiediagnostik bei Asthma bronchials im Kindesalter (Industriekooperationsprojekt mit Fa. Phadia)
- TransMIT Zentrum für Immunmodulation (verschiedene Kooperationsprojekte mit Pharmazeutischer Industrie)

5.5.2 Klinische Studien

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

6. Ausgewählte Veröffentlichungen (2012 – 2013)

6.1 Klinik für Dermatologie und Allergologie

Böhm I, Pfützner W, Klose KJ. Individual management permits contrast media enhanced CT examination without premedication. *Rofo*, 2012; 184(12):1161-2.

Brans R, Sauer I, Czaja K, Pfützner W, Merk HF. Microarray-based detection of specific IgE against recombinant ω -5-gliadin in suspected wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Eur J Dermatol*, 2012; 22(3):358-62.

Subbarayal B, Schiller D, Möbs C, de Jong NW, Ebner C, Reider N, Bartel D, Lidholm J, Pfützner W, Gerth van Wijk R, Vieths S, Bohle B. Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen. *Allergy* 2013; 68(11):1377-1386.

Teymoortash A, Fasanla JA, Pfützner W, Steinbach-Hundt S. Nasal tip abscess due to adverse skin reaction to Prolene: an unusual long term complication of rhinoplasty. *J Laryngol Otol*, 2013; 127(1):76-9.

Möbs C, Ipsen H, Mayer L, Slotosch C, Petersen A, Würtzen PA, Hertl M, Pfützner W. Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 130(5):1108-1116.e6.

6.2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Steinbach S., Fasanla AJ., Schäfers SP., Lahme CM., Geisthoff UW., Hundt W., Wolf P., Mandic R., Werner JA., Eivazi B. Does hereditary hemorrhagic telangiectasia affect olfactory and gustatory function? *Am J Rhinol Allergy* 2012 Nov-Dec;26(6):463-8.

Steinbach S., Hundt W., Schmalfeldt B., Böhner C., Berktold S., Wolf P., Harbeck N. Effect of platinum-containing chemotherapy on olfactory, gustatory, and hearing function in ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Aug;286(2):473-80.

Steinbach S., Reindl W., Dempfle A., Schuster A., Wolf P., Hundt W., Huber W. Smell and taste in inflammatory bowel disease. *PLoSone* 2013 Sep;8(9):e73454.

Teymoortash A., Fasanla JA., Pfützner W., Steinbach-Hundt S. Nasal tip abscess due to adverse skin reaction to Prolene: an unusual long term complication of rhinoplasty. *J Laryngol Otol*. 2013 Jan;127(1):76-9.

6.3 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Rogosch T, Kerzel S, Hoss K, Hoersch G, Zemlin C, Heckmann M, Berek C, Schroeder JR HW, Maier RF, Zemlin M. IgA response in preterm neonates shows little evidence of antigen-driven selection. *J Immunol* 2012; 189(11):5449-56.

Kerzel S, Dehne J, Rogosch T, Schaub B, Maier RF, Zemlin M. T(H)17 Cell Frequency in Peripheral Blood from Children with Allergic Asthma Correlates with the Level of Asthma Control. *J Pediatr*. 2012; 161(6):1172-4.

Rogosch T, Kerzel S, Hoi KH, Zhang Z, Maier RF, Ippolito GC, Zemlin M. IgAT (Immunoglobulin Analysis Tool): A novel tool for the analysis of human and mouse heavy and light chain transcripts. *Frontiers in Immunology* 2012; 3:176.

Ippolito GC, Hoi KH, Reddy ST, Carroll SM, Ge X, Rogosch T, Zemlin M, Shultz LD, Ellington AD, VanDenBerg CL, Georgiou G. Antibody Repertoires in Humanized NOD-scid-IL2R γ null Mice and Human B Cells Reveals Human-like Diversification and Tolerance Checkpoints in the Mouse. *PLoS One*. 2012; 7(4):e35497.

Lange H, Hecht O, Zemlin M, Trad A, Tanasa R, Schroeder HW Jr, Lemke H. Immunoglobulin class switching appears to be regulated by B cell antigen receptor-specific T cell action. *Eur J Immunol* 2012; 42:1016-1029.

Gabler G, Wittmann J, Porstner M, Renz H, Jäck HM, Abram M*, Zemlin M*. Contribution of microRNA 24-3p and Erk1/2 to interleukin-6 mediated plasma cell survival. * equal contribution. *Eur J Immunol*. 2013; 43:3028-3037.

Liu J, Lange MD, Hong SY, Xie W, Xu K, Huang L, Yu Y, Ehrhardt GR, Zemlin M, Burrows PD, Su K, Carter RH, Zhang Z. Regulation of VH Replacement by B Cell Receptor-mediated Signaling in Human Immature B Cells. *J Immunol* 2013; 190(11):5559-66.

Vale AM, Kapoor P, Skibinski G, Elgavish A, Mahmoud TI, Zemlin C, Zemlin M, Burrows PD, Nobrega A, Kearney JF, Briles DE, Schroeder Jr HW. The link between antibodies to OxLDL and natural protection against pneumococci depends on DH gene conservation. *J Exp Med*. 2013; 210(5):875-90.

Liao H, Fan R, Guo J, Zemlin M, Su K, Zhang Z. Contribution of VH replacement products to the generation of anti-HIV antibodies. *Clin Immunol*, 2013; 146(1):46-55.

6.4 Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik

Götze L, Hegele A, Metzelder SK, Renz H, Nockher WA. Development and clinical application of a LC-MS/MS method for simultaneous determination of various tyrosine kinase inhibitors in human plasma. *Clin Chim Acta*, 413(1-2):143-9, 2012.

Sonar SS, Ehmke M, Marsh LM, Dietze J, Dudda JC, Conrad ML, Renz H, Nockher WA. Clara cells drive eosinophil accumulation in allergic asthma. *Eur Respir J*, 39(2):429-38, 2012.

Brand S, Kesper DA, Teich R, Kilic-Niebergall E, Pinkenburg O, Bothur E, Lohoff M, Garn H, Pfefferle PI, Renz H. DNA methylation of T(H)1/T(H)2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 129(6):1602-1610.e6, 2012.

Dicke T, Pali-Schöll I, Kaufmann A, Bauer S, Renz H, Garn H. Absence of Unspecific Innate Immune Cell Activation by GATA-3-Specific DNazymes. *Nucleic Acid Ther*, 22(2):117-26, 2012.

Roduit C, Frei R, Loss G, Büchele G, Weber J, Depner M, Loeliger S, Dalphin ML, Roponen M, Hyvärinen A, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Lauener R; Protection Against Allergy-Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*, 130(1):130-6.e5., 2012.

Schmidts T, Marquart K, Schlupp P, Dobler D, Heinz F, Mäder U, Garn H, Renz H, Zeitvogel J, Werfel T, Runkel F. Development of drug delivery systems for the dermal application of therapeutic DNazymes. *Int J Pharm*, 431(1-2):61-9, 2012.

Mustonen K, Keski-Nisula L, Vaarala O, Pfefferle PI, Renz H, Riedler J, Dalphin JC, Buechele G, Lauener R, Braun-Fahrländer C, von Mutius E, Pekkanen J; PASTURE study group. Few associations between high-sensitivity C-reactive protein and environmental factors in 4.5-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*, 23(6):522-8, 2012.

Lappalainen MH, Hyvärinen A, Hirvonen MR, Rintala H, Roivainen J, Renz H, Pfefferle PI, Nevalainen A, Roponen M, Pekkanen J. High Indoor Microbial Levels are Associated with Reduced Th1 Cytokine Secretion Capacity in Infancy. *Int Arch Allergy Immunol*, 159(2):194-203, 2012.

Hagner S, Welz H, Kilic A, Alrifai M, Marsh LM, Sutanto EN, Ling KM, Stick SM, Müller B, Weissmann N, Renz H. Suppression of adrenomedullin contributes to vascular leakage and altered epithelial repair during asthma: Experimental Allergy and Immunology. *Allergy*, 67(8):998-1006, 2012.

Zheng M, Librizzi D, Kilic A, Liu Y, Renz H, Merkel OM, Kissel T. Enhancing in vivo circulation and siRNA delivery with biodegradable polyethylenimine-graft-polycaprolactone-block-poly(ethylene glycol) copolymers. *Biomaterials*, 33(27):6551-8, 2012.

Karvonen AM, Hyvärinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J, Braun-Fahrländer C, Bitter S, Schmid S, Keski-Nisula L, Roponen M, Kaulek V, Dalphin JC, Pfefferle PI, Renz H, Büchele G, von Mutius E, Pekkanen J. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy*, 42(8):1246-56, 2012.

Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Dalphin ML, Riedler J, von Mutius E, Weber J, Kabesch M, Michel S, Braun-Fahrländer C, Lauener R; PASTURE study group. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: The PASTURE cohort study *J Allergy Clin Immunol*, 130(2):523-530.e9, 2012.

Dietze J, Böcking C, Heverhagen JT, Voelker MN, Renz H. Obesity lowers the threshold of allergic sensitization and augments airway eosinophilia in a mouse model of asthma. *Allergy*, 67(12):1519-29, 2012.

Depner M, Ege MJ, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Kaulek V, Krauss-Etschmann S, Riedler J, Braun-Fahrländer C, Roduit C, Lauener R, von Mutius E, Kabesch M, Tost J; PASTURE study group. Atopic sensitization in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 131(3):781-8, 2013.

Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Mazaleyrat N, Weber J, Karvonen AM, Hirvonen MR, Braun-Fahrländer C, Lauener R, von Mutius E, Kabesch M, Tost J; PASTURE study group. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy*, 68(3):355-64, 2013.

Hagner S, Harb H, Zhao M, Stein K, Holst O, Ege MJ, Mayer M, Matthes J, Bauer J, von Mutius E, Renz H, Heine H, Pfefferle PI, Garn H. Farm-derived Gram-positive bacterium *Staphylococcus sciuri* W620 prevents asthma phenotype in HDM- and OVA-exposed mice. *Allergy*, 68(3):322-329, 2013.

Harb H, van Tol EAF, Heine H, Braaksma M, Gross G, Overkamp K, Hennen M, Alrifai M, Conrad ML, Renz H, Garn H. Neonatal supplementation of processed supernatant from *Lactobacillus rhamnosus* GG improves allergic airway inflammation in mice later in life. *Clinical and Experimental Allergy*, 43(3):353-364, 2013.

Mustonen K, Orivuori L, Keski-Nisula L, Hyvärinen A, Pfefferle PI, Riedler J, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Roduit C, Braun-Fahrländer C, Weber J, Schaub B, von Mutius E, Pekkanen J, Vaarala O; PASTURE Study Group. Inflammatory response and IgE sensitization at early age. *Pediatr Allergy Immunol*, 24(4):395-401, 2013.

Turowska A, Librizzi D, Baumgartl N, Kuhlmann J, Dicke T, Merkel O, Homburg U, Höffken H, Renz H, Garn H. Biodistribution of the GATA-3-specific DNase hgd40 after inhalative exposure in mice, rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 272(2):365-72, 2013.

Gabler J, Wittmann J, Porstner M, Renz H, Jäck H-M, Abram M, Zemlin M. Contribution of microRNA 24-3p and Erk1/2 to interleukin-6 mediated plasma cell survival. *Eur J Immunol*, 43(11):3028-37, 2013.

Verbundenes Unternehmen der



RHÖN-KLINIKUM
AKTIENGESELLSCHAFT