

Abteilung Dermatologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Kapp

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten bzw. allergischen Erkrankungen. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Normalverfahren bzw. in den Sonderforschungsbereichen chronische Entzündung/Zytokine sowie Lunge gefördert wurden/werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem), aber auch die Urtikaria, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Der Forschungsschwerpunkt wurde abteilungsintern insofern weiter ausgebaut, als es gelang, sowohl eine C3 Schwerpunktprofessur (im Jahre 2001) als auch eine Juniorprofessur (im Jahre 2002) mit entsprechenden Schwerpunkten in der Forschungseinheit zu etablieren. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren kontinuierlich klinisch-wissenschaftliche Untersuchungen zum Gebiet der Dermato-Onkologie durchgeführt, was sich in eher klinisch orientierten Publikationen der letzten Jahre widerspiegelt.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Zur Rolle von *Staphylococcus aureus* als Triggerfaktor der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die sich meist erstmalig im frühen Kindesalter manifestiert, aber bis ins Erwachsenenalter persistieren kann. Die atopische Dermatitis ist mit einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber infektiösen Mikroorganismen assoziiert, insbesondere gegenüber dem grampositiven Bakterium *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* kann die atopische Dermatitis jedoch nicht nur durch eine Superinfektion komplizieren, sondern auch als bedeutsamer Triggerfaktor zum Ekzem selbst beitragen. Hier sind insbesondere staphylogene Superantigene als potente T-Zellaktivierende Moleküle identifiziert worden.

Wir konnten zeigen, daß der positive Effekt einer anti-staphylogenen Therapie unabhängig von einer Kolonisierung mit Superantigen-produzierenden *S. aureus*-Stämmen ist, was darauf hinweist, daß weitere pathogene Faktoren von *S. aureus* zur kutanen Entzündung beitragen. Wir haben daher die mögliche Rolle von staphylogenenem alpha-Toxin bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis untersucht, einem Toxin, das häufig von *S. aureus* sezerniert wird und zytolytische Eigenschaften hat. Zunächst konnten wir zeigen, daß die Haut von mehr als

30% aller erwachsenen Neurodermitispatienten mit alpha-Toxin produzierenden *S. aureus*-Stämmen kolonisiert ist. Immunhistochemisch konnte bei diesen Patienten staphylogenes alpha-Toxin in Epidermis und Dermis nachgewiesen werden, was darauf hinweist, daß dieses Toxin ähnlich wie Enterotoxine die Epidermis penetrieren kann.

Da CD4+ T-Lymphozyten die Mehrheit der infiltrierenden Zellen in lässionaler Haut bei der atopischen Dermatitis darstellen, wurde der Effekt von alpha-Toxin auf humane T-Lymphozyten in-vitro untersucht. Während µg-Konzentrationen eine Lyse oder Apoptose von peripheren Blutmononukleären Zellen induzierten, kam es nach Inkubation mit ng- bzw. pg-Konzentrationen zu einer Proliferation, deren Ausmaß mit der durch staphylogene Superantigene (SEB) induzierten Proliferation vergleichbar war. Interessanterweise konnte eine signifikante konzentrationsabhängige Proliferation auch bei Verwendung reiner CD4+ T-Lymphozyten

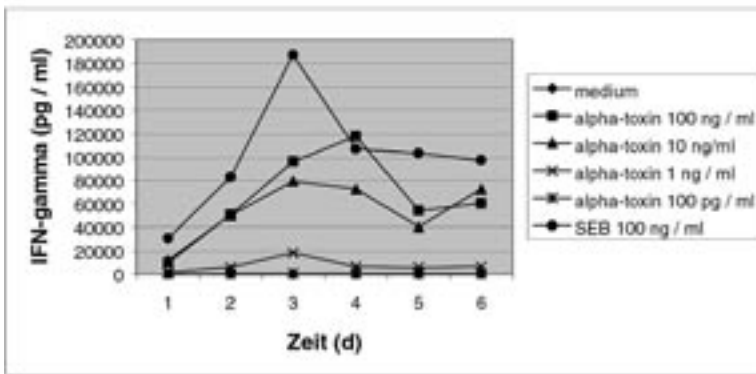


Abb.: Staphylogenes alpha-Toxin induziert eine Sekretion von IFN-gamma. PBMC wurden mit alpha-Toxin und Staphylogem Enterotoxin B (SEB) für 1-6 Tage inkubiert. Die IFN-gamma-Konzentration im Zellkulturüberstand wurde mittels ELISA gemessen.

ohne Anwesenheit antigenpräsentierender Zellen nachgewiesen werden, was darauf hinweist, daß alpha-Toxin T-Lymphozyten über einen bislang unbekanntes Mechanismus aktivieren kann. Eine Microarray-Analyse reiner CD4+ T-Lymphozyten, welche mit alpha-Toxin stimuliert worden waren, zeigte, daß das IFN-gamma Gen das am stärksten aufregulierte Gen war. Diese Aufregulation von IFN-gamma konnte mittels quantitativer Real-Time-PCR auf mRNA-Ebene und mittels ELISA auf Proteinebene bestätigt werden (Abbildung). Auch diese Effekte waren konzentrationsabhängig. Darüberhinaus konnten wir mittels Electrophoretic Mobility-Shift Assay (EMSA) eine durch alpha-Toxin induzierte Bindung des Transkriptionsfaktors t-bet an das IFN-gamma Gen in reinen CD4+ T-Lymphozyten nachweisen. T-bet ist als Regulator der TH1-Immunantwort bekannt und kontrolliert die Expression von IFN-gamma. Diese Daten weisen darauf hin, daß staphylogenes alpha-Toxin eine TH1-Antwort induziert. Der Mechanismus, über den die alpha-Toxin-induzierte Aktivierung der T-Zellen erfolgt, ist bislang unbekannt; es bleibt zu klären, ob die von uns beobachteten Effekte die Folge einer alpha-Toxin induzierten Porenbildung oder die Folge einer spezifischen Rezeptorbindung sind. So könnte es durch geringe alpha-Toxin-Konzentrationen zu einer temporären Porenbildung kommen und durch den hierdurch verursachten Ionenflux zu einer Beeinflussung intrazellulärer Signalwege.

Die Suszeptibilität für *S. aureus* bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist wahrscheinlich zumindest zum Teil auf eine Defizienz in der Abwehr infektiöser Mikroorganismen bedingt.

So haben wir erstmalig beschreiben können, daß eine Untergruppe der von uns untersuchten erwachsenen Neurodermitispatienten Träger des TLR-2 R753Q Polymorphismus ist, einer Mutation des Toll-like Rezeptors 2. Bei den Toll-like Rezeptoren handelt es sich um Komponenten des angeborenen Immunsystems, welche für die erste Erkennung infektiöser Mikroorganismen durch das Immunsystem verantwortlich sind. Dieser Polymorphismus war in unserem Patientenkollektiv mit einem schweren Phänotyp der atopischen Dermatitis assoziiert. Derzeit untersuchen wir, inwieweit sich Träger dieses TLR-2 Polymorphismus bezüglich der Immunantwort gegenüber staphylogenen Bestandteilen von Patienten mit atopischer Dermatitis unterscheiden, die nicht Träger des beschriebenen Polymorphismus sind.

■ Projektleiter: Frau Dr. Breuer, Professor Werfel, Förderung: DFG (in Kooperation mit der Universität Marburg), Dr. Karl Wilder Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung funktioneller Effekte der Anaphylatoxinrezeptoren C3a- und C5a-Rezeptor auf humane dendritische Zellen und T-Zellen mit Relevanz für chronisch entzündliche Hauterkrankungen

■ Verantwortlich: Dr. R. Gutzmer, Prof Dr. T Werfel; Förderung: DFG

Longitudinalstudie zur Erfassung klinisch relevanter Manifestations- und Schubfaktoren der atopischen Dermatitis

■ Projektverantwortlich: Dr. K. Breuer, Prof. Dr. T. Werfel; Förderung: Dr. Karl-Wilder-Stiftung

Sklerosierungskatheter – Senkung der Risiken, die mit der Verödung behaftet sind, um langfristig das operative Vorgehen als Standardverfahren durch die kontrollierte Katheterverödung zu ersetzen.

■ Verantwortlich: Dr. J. Brodersen; Förderung: Braukmann-Wittenberg-Herz-Stiftung, Hannover

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie: Regulation von Chemokinrezeptoren auf eosinophilen Granulozyten beim allergischen Asthma bronchiale.

■ Projektverantwortlich: Prof. Dr. J. Elsner; Förderung: SFB 587, Teilprojekt B2

Rolle der Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV; CD26) bei der Inaktivierung von Eotaxin (CCL11) im N-Terminus für die Rekrutierung von Entzündungszellen in vitro und in vivo.

■ Projektverantwortlich: Prof. Dr. J. Elsner; Förderung: HILF II zusammen mit Prof. Dr. med. Stephan von Hörsten

Vergleich der diagnostischen Performance von in-vitro Diagnoseverfahren zur Bestimmung von Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Antikörpern gegenüber Inhalations-, Insektengift-, Nahrungsmittel-, Berufs- und Arzneiallergenen.

■ Projektverantwortlich: Prof. Dr. B. Wedi, Prof. Dr. A. Kapp; Förderung: DPC Biermann GmbH

Modellvorhaben zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischen Ekzem (Neurodermitis) – Nationales prospektives Multizenterprojekt zur Neurodermitisschulung

■ Projektverantwortlich: Prof. Dr. T. Werfel in Kooperation mit Prof. Dr. G. Schmid-Ott, Abtlg. Psychosomatik und Psychotherapie; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit, AZ 172007/09

Zytokin-abhängige Regulationsmechanismen bei T-Zell vermittelten Dermatosen

■ Projektverantwortlich: Prof. Dr. M. Wittmann, Prof. Dr. T. Werfel; Förderung: DFG

Originalpublikationen

Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, **Breuer K**, Klotz M, **Werfel T**, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H. Toll-like receptor (TLR)-2, but not TLR-4, polymorphism defines a subgroup of atopic dermatitis patients with severe phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:565-7.

Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen related food as provocation factor of atopic dermatitis in childhood. *Allergy* 2004; 59:988-94.

Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:817-24.

Breuer K, Bräutigam M, Kapp A, Werfel T. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in

infants with atopic dermatitis, *Dermatology* 2004;209:314-20.

Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Woltenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, Borelli S Jr, Giusti F, Seidenari S, Drzimalla K, Simon D, Disch R, Borelli S, Devillers AC, Oranje AP, De Raeve L, Hachem JP, Dangiosse C, Blondeel A, Song M, **Breuer K, Wulf A, Werfel T**, Roul S, Taieb A, Bolhaar S, Brujnzeel-Koomen C, Bronnimann M, Braathen LR, Didierlaurent A, Andre C, Ring J. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59: 1318-825.

Dulkys, Y., T. Buschermöhle, S. E. Escher, A. Kapp, and **J. Elsner**. 2004. Th2 cytokines attenuate senescent eosinophil activation by

the CXCR4 ligand stromal-derived factor-1 (CXCL12). *Clin. Exp. Allergy*, 34:1610-20.

Erpenbeck, V. J., A. Hagenberg, Y. Dulkys, **J. Elsner**, R. Bälder, H. Krentel, M. Discher, A. Braun, N. Krug, and J. M. Hohlfeld. 2004. Natural porcine surfactant augments airway inflammation after allergen challenge in patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 169:578-86.

Forssmann, U., I. Hartung, R. Bälder, S. E. Escher, N. Spodsberg, Y. Dulkys, M. Walden, A. Heitland, B. Fuchs, A. Braun, W. G. Forssmann, and **J. Elsner**. 2004. NNY-CCL14, a potent CCL14 analogue that prevents the recruitment of eosinophils in allergic airway inflammation. *J. Immunol.* 173:3456-66.

Gutzmer R, Lisewski M, Zwirner J, Mommert S, Diestel C, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Human monocyte-derived dendritic cells are chemoattracted to C3a after upregulation of the C3a receptor with interferons. *Immunology* 2004; 111:435-43.

Gutzmer R, Kapp A, Werfel T. Erfolgreiche Therapie einer Haut- und Lungensarkoidose mit Fumarsäureestern. *Hautarzt* 2004; 55:553-7.

Gutzmer R, Li W, Sutterwala S, Lemos MP, Elizalde JI, Urtishak SL, Behrens EM, Rivers PM, Schlienger K, Laufer TM, Eck SL, Marks MS. A tumor-associated glycoprotein that blocks MHC class II-dependent antigen presentation by dendritic cells. *J Immunol* 2004; 173:1023-32.

Gutzmer R, Mommert S, Küttler U, Werfel T, Kapp A. Rapid identification and differentiation of fungal DNA in dermatologic specimens by LightCycler PCR. *J Med Microbiol* 2004;53: 1207-14.

Kerzel S, Path G, Nockher WA, Quarcoo D, **Raap U**, Groneberg DA, Thai Dhin Q, Fischer A, Braun A, Renz H. Neuroimmune dysbalance in bronchial asthma. Critical role of pan-neurotrophin receptor p75. *Allergy and Clinical Immunology International, Journal of the World Allergy Organization* 2004; Supplement 1; 223-7.

Kleine-Tebbe J, **Breuer K**, Lepp U, Vieths S, Worm M, Kunkel G, Wahn U, Lau S. Spezifische IgE-Werte gegen Aero- und Nahrungsmittelallergene im Vergleich: Dr. Fooke ALLERG-O-LIQ und Pharmacia CAP-System, *Allergologie* 2004;27:129-35.

Lob-Corzilius T, Böer S, Scheewe S, Wilke K, Schon M, Schulte im Walde J, Diepgen T, Gieler U, Staab D, **Werfel T**, Schmid-Ott G, Fartasch M, Wittenmaier M, Schnopp C, Kupfer J, Schlippe A.v., Szczepanski R, Keins P: The „Skin Detective Questionnaire“: A Survey Tool for Self-Assessment of patients with atopic dermatitis. First Results of its application. *Dermatol Psychosomat* 2004;5:141-6.

Petering H, Breuer K, Herbst R, Kapp A, Werfel T. Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:68-72.

Stephan M, Jaeger B, Lamprecht A, **Kapp A, Werfel T**, Schmid-Ott G: Alterations of stress-induced expression of membrane molecules and intracellular cytokine levels in patients with atopic dermatitis depend on serum-IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:977-8.

Wittmann M, Alter M, Kapp A, Werfel T: Cell-to-cell contacts between activated

CD4+T-lymphocytes and monocytes may lead to a "TH2" polarization by a marked inhibition of IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:965-73.

Übersichtsartikel

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, Knulst AC, Moneret-Vautrin DA, Nekam K, Niggemann B, Osterballe M, Ortolani C, Ring J, Schnopp C, **Werfel T**: Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods. Position Paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59:690-7.

Behr-Völtzer C, Binder C, Bunselmayer B, Constien A, Hauner H, Körner U, Kugler C, Oberritter H, Rademacher C, Reese I, Ziegert M, **Werfel T**: Stellenwert von Lebensmittelunverträglichkeiten bei Urtikaria, Teil 1. *DGE-Info* 2004;10:147-50.

Breuer K, Kapp A, Werfel T. Topical immunomodulators in the treatment of atopic dermatitis. *J Lab Med* 2004;28:284-7.

Breuer K, Werfel T, Kapp A. Immunomodulators for skin diseases. *Hospital Pharmacy Europe* 2004,15:24-7.

Breuer K, Heratizadeh A, Kapp A, Werfel T. Aktuelles zur Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. *Allergologie* 2004;27:391-401.

Elsner J, S. E. Escher, and U. Forssmann. 2004. Chemokine receptor antagonists: A novel therapeutic approach in allergic diseases. *Allergy* 2004;59:1243-58.

Gutzmer R, Köther B, Mommert S, Kapp A, Werfel T. Histamine receptors on human monocyte-derived dendritic cells. In: Bienenstock J, Ring J, Togias AG (eds) *Allergy frontiers and futures*. Hogrefe & Huber, Göttingen, 2004, pp 87-90.

Kapp A, Wedi B. Chronic Urticaria: Clinical aspects, and focus on a new antihistamine, levocetirizine. *J Drugs Dermatol* 2004; 3:632-9.

Raap U, Gieler U, Schmid-Ott G. Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2004; 5: 147-9.

Raap U, Gieler U, Schmid-Ott G. Urticaria. *Dermatol Psychosom* 2004;5:203-5.

Raap U, Liekenbröcker T, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Neue Therapieoptionen der Urtikaria und ihrer Subtypen. *Hautarzt* 2004; 55:361-6.

Schäfer T, Borowski C, Diepgen T, Hellermann M, Piechotowski I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, **Werfel T**, Gieler U und weitere Mitglieder der Konsensusgruppe des Aktionsbündnisses Allergieprävention Allergieprävention: Evidenzbasierte und konsentiierte Leitlinie des Aktionsbündnisses Allergieprävention (abap) *Allergo J* 2004;13: 252–60.

Wedi B, Fuchs Th, Kleine-Tebbe J, Mösges R, Ring J. Ebastin – Übersicht zu Wirksamkeit und Sicherheit eines nicht sedierenden Antihistaminikums. *Allergologie* 2004;27: 275-88.

Wedi B, Kapp A. Einführung zum Thema: Urtikaria. *Hautarzt* 2004; 55:339.

Wedi B, Kapp A. Spezifische Immunthe-

rapie. Hyposensibilisierung mit Allergenen. *Hautarzt* 2004;55:399-407.

Wieczorek D, Raap U, Liekenbrocker T, Kapp A, Wedi B. Chronische Urtikaria im Kindesalter. *Hautarzt* 2004; 55:357-360.

Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:387-396.

Wedi B, Raap U, Wieczorek D, Kapp A. Neues zur Urtikaria. *Allergologie* 2004;27:435-443.

Werfel T: Nahrungsmittelallergie im Erwachsenenalter. In: Schultze-Werninghaus G et al. *Manuale Allergologicum*. Dustri Verlag, Deisenhofen 2004;1059-72.

Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:379-85.

Werfel T, Heratizadeh A, Breuer K, Kapp A. Atopische Dermatitis/ Neurodermitis – Eine Volkskrankheit mit komplexer Ätiologie. In: Bundesärztekammer (ed) *Fortschritt und Fortbildung in der Medizin Band 28 (2004/2005)*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2004, pp195-217.

Werfel T, Kapp A. Zunehmende Prävalenz von Allergien. *Dt Ärzteblatt* 2004;101:A1435-A1437.

Abstracts

2004 wurden 38 Abstracts publiziert.

Promotion

Margarete Lisewski, Thema: Untersuchungen zur Expression, Regulation

und Funktion des C3a Rezeptors (summa cum laude)

Patente

Dr. med. Jens P. Brodersen, Pat.-Nr.: DE 102 33 794 »Katheter zur Sklerosierung von Blutgefäßen, insbesondere Venen«

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Prof. Dr. med. A. Kapp: Fachgutachter der DFG, Mitglied eines Gutachtergremiums des BMBF: Schwerpunkt: Allergie- und Asthmaforschung, Fachgutachter für die Bayerische Forschungstiftung, Fachgutachter für die Landesstiftung Baden-Württemberg

Prof. Dr. med. T. Werfel: Fachgutachter der DFG (Normalverfahren, SFB, Emmy-Nöther Programm)

Prof.'in. Dr. med. Miriam Wittmann: Mitarbeit in der Expertengruppe Nachwuchsförderung des Wissenschaftlichen Ausschusses des BMBF zu den Themen „Förderung des Wissenschaftlichen Nachwuchses für die Hochschulmedizin“ und „Hochschulmedizin der Zukunft: Ziele und Visionen für die klinische Spitzenforschung“