

Klinik für Dermatologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511 / 9246-232 • E-Mail: kapp.alexander@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wieder sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich 566 und im 2006 gegründeten DFG Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ (Sprecher: Prof. Dr. T. Werfel) gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem), aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im April 2008 wurde in der Klinik für Dermatologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie“ gegründet, in der ein Teil der genannten Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet wird (siehe auch dort). Im Bereich der Dermatoonkologie steht das maligne Melanom im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Untersuchungen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Neuroimmune Interaktionen bei allergisch entzündlichen Erkrankungen

Die atopische Dermatitis (AD) wird durch akute und chronische Ekzeme, eine Hyperreagibilität der kutanen Nervenfasern und einen stark ausgeprägten und oftmals therapieresistenten Pruritus charakterisiert. Immunologisch spielen T-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und dendritische Zellen bei der Entzündung der AD eine wichtige Rolle. Die neuronale Plastizität der AD wird durch eine erhöhte Dichte und gesteigerte Aktivität peripherer Nervenfasern charakterisiert. Das interaktive Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Nervensystem ist hierbei bis heute nicht eindeutig geklärt. Neurotrophine und Neuropeptide, zu denen Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Substanz P (SP) gehören, werden von uns als wesentliche Vermittler in dieser multidirektionalen Kommunikation postuliert. In den letzten Jahren konnte in unserer Arbeitsgruppe am Beispiel von BDNF diese neuroimmune Interaktion bei der AD und der allergischen Rhinitis (AR) näher definiert werden. Wir konnten zeigen, dass die Neurotrophine BDNF und NGF bei Patienten mit AD im Serum/Plasma erhöht nachweisbar sind im Vergleich zu Hautgesunden (Raap et al., J Allergy Clin Immunol 2005) und Patienten mit Psoriasis vulgaris (Raap et al., Allergy 2006). BDNF-Rezeptoren wie der tyrosinkinase-

(trk)B- und pan-neurotrophin-Rezeptor (p75NTR) werden verstärkt auf eosinophilen Granulozyten von AD Patienten exprimiert, im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Raap et al., J Allergy Clin Immunol 2005). Ferner moduliert BDNF die funktionelle Aktivität von eosinophilen Granulozyten mit Inhibition der Apoptose und Induktion der Chemotaxis. Diese funktionellen Effekte von BDNF konnten wir interessanterweise nur bei eosinophilen Granulozyten von atopische Dermatitis-Patienten und nicht bei Nichtatopikern nachweisen (Raap et al., J Allergy Clin Immunol 2005). Basierend auf unseren Vordaten entwickelten wir die Hypothese, dass neuroimmune Interaktionen eine wichtige Funktion in der Pathophysiologie der AD einnehmen. Wir entwickelten das Konzept, dass Neurotrophine und

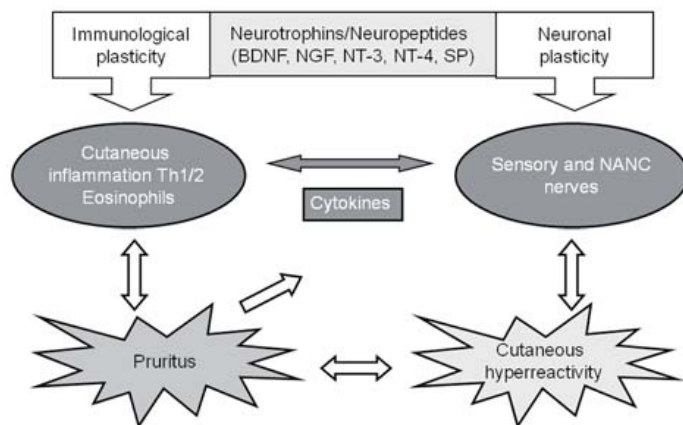


Abb. 1: Konzept der neuroimmunologischen Interaktion bei der atopischen Dermatitis. NANC = non-adrenerg non-cholinerg, BDNF = Brain-derived neurotrophic factor, NGF= Nerve growth factor, NT-3 = Neurotrophin-3, SP = Substanz P.

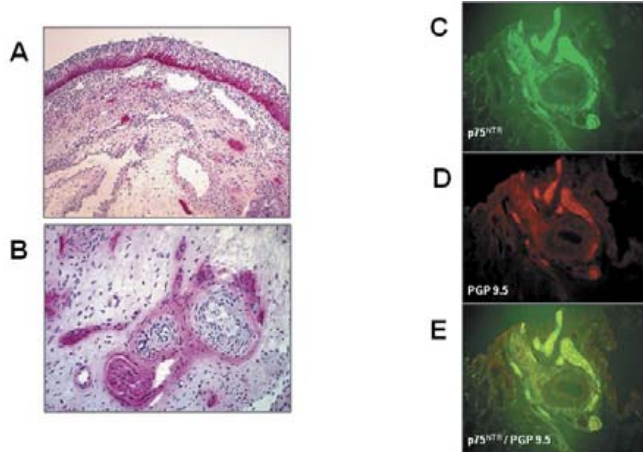


Abb. 2: Expression von p75NTR in der nasalen Mukosa bei allergischer Rhinitis (A) und einem Nichtatopiker (B) auf peripheren Nervenfasern. P75NTR (FITC, C, E) und Protein Gene Produkt (PGP) 9.5 positive Nervenfasern (Texas Red, D, E) eines Patienten mit allergischer Rhinitis, die ein Blutgefäß umgeben.

Neuropeptide die neuronale und die immunologische Plastizität bei der AD beeinflussen können (Abb. 1) (Raap and Kapp, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005). Sie können somit einen wesentlichen Beitrag zur Pathophysiologie der chronischen und akuten Hautentzündung der AD leisten. Auch bei der allergischen Atemwegsentzündung spielen Neurotrophine eine wichtige Rolle bezüglich neuroimmuner Interaktionen. So konnten wir bei der allergischen Rhinitis (AR) und gesunden Kontrollprobanden immunhistochemisch die Expression von Neurotrophinen in der nasalen Mukosa und die Expression der Neurotrophin-Rezeptoren auf peripheren Nervenfasern (Abb. 2.) nachweisen (Raap et al., Allergy 2008). Durch eine nasale Allergenprovokation wird eine verstärkte Expression von BDNF und Nerve

growth factor (NGF) und eine verminderte Expression von trkB auf Mastzellen in der nasalen Mukosa von Patienten mit AR, im Gegensatz zu gesunden Kontrollen, induziert. Darüber hinaus korreliert die erhöhte Expression von BDNF in der nasalen Mukosa mit dem maximalem Anstieg des nasalen Symptomscores nach Allergenprovokation bei Patienten mit AR (Raap et al., Allergy 2008). BDNF scheint daher auch funktionell eine wichtige Rolle bei der AR zu spielen, wie von Braun et al. im Mausmodell für allergische Atemwegsentzündung und beim Asthma bronchiale im Menschen gezeigt werden konnte. Eosinophile Granulozyten gelten als Zieleffektorzellen bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen wie der AD und der AR. Neurotrophin-Rezeptoren werden auf peripheren Bluteosinophilen von Patienten mit AR verstärkt exprimiert, im Vergleich zu Nichtatopikern (Raap et al., Clin Exp Allergy 2008). Die höchste NT-Rezeptorexpression zeigte sich bei eosinophilen Granulozyten von Patienten mit AD > AR im Vergleich zu gesunden Nichtatopikern (Raap et al., Clin Exp Allergy 2008). Funktionell wurde die Aktivität von eosinophilen Granulozyten durch die Stimulation mit Neurotrophinen insbesondere bei der AD moduliert, im Vergleich zu AR und Nichtatopikern. Dies lässt sich durch eine Voraktivierung der eosinophilen Granulozyten über eine autokrine Produktion von Zytokinen erklären wie wir bei AD Patienten zeigen konnten (Wedi B, Raap U, et al. J Allergy Clin Immunol 1997). Zusammenfassend spielt die bidirektionale Interaktion zwischen Immunzellen wie eosinophilen Granulozyten und peripheren Nervenfasern eine wichtige Rolle bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis und der allergischen Rhinitis. Weitergehende Untersuchungen führen wir in Zusammenarbeit mit PD. Dr. Armin Braun aus dem Fraunhofer Institut in Hannover durch, bei denen wir diese neuroimmunen Interaktionen bei chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen wie der AD mit Hilfe der konfokalen Laserscan-Mikroskopie näher charakterisieren. Das Projekt wird mittels Hochschulinterner Leistungsförderung (HiLF) der MHH gefördert.

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: HiLF

Weitere Forschungsprojekte

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Autoimmunphänomene bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, GRK 1441/1

Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: DFG Gu434/5-1

The pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Wi1822/5-1

Entwicklung eines indikationsspezifischen Diagnosesystems bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi, Industrie

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmittels bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF

C-KIT als molekulares Target bei Schleimhautmelanomen

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Hannelore-Munke-Forschungsstipendium 2007/LOM

Korrelation von Metastasierungswegen und Prognose mit der Expression von Oberflächenmarkern beim malignen Melanom

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF

Pathogenetische und prognostische Relevanz von microRNA bei malignen Melanomen

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Habilitationsanschubförderung

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie (Roche Pharma, Essex Pharma)

Studie zur Wirkung von Mycophenolat (Myfortic) auf die Krankheitsaktivität bei Patienten mit kutanem Lupus Erythematoses

■ Projektleitung: Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

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

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Dr. Karl-Wilder-Stiftung

Die Rolle von TLR-Polymorphismen für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staph. aureus bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG-Nachwuchsstipendium)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmun-urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM/Industrie

In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.)

Funktionelle Rolle von Tachykininen auf eosinophile Granulozyten

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Dr. med.), Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

Human T Cells in Allergic and Healthy Control Subjects: Phenotypic and Functional Characterization upon Stimulation with Allergoid/Depigoid® versus native allergens

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie (LETI-Pharma)

Originalpublikationen

- Bäumer W, Wendorff S, Gutzmer R, Werfel T, Dijkstra D, Chazot P, Stark H, Kietzmann M. Histamine H4 receptors modulate dendritic cell migration through skin - immunomodulatory role of histamine. *Allergy* 2008;63(10):1387-1394
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, Riis B, Gronager PM, Durham SR. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2008;121(2):512-518.e2
- Dijkstra D, Stark H, Chazot PL, Shenton FC, Leurs R, Werfel T, Gutzmer R. Human Inflammatory Dendritic Epidermal Cells Express a Functional Histamine H(4) Receptor. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(7):1696-1703
- Eigentler TK, Radny P, Hauschild A, Gutzmer R, Linse R, Pföhler C, Wagner SN, Schadendorf D, Ellwanger U, Garbe C, German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant treatment with vandesine in comparison to observation alone in patients with metastasized melanoma after complete metastasectomy: a randomized multicenter trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Melanoma Res.* 2008;18(5):353-358
- Figueiredo C, Wittmann M, Wang D, Dressel R, Seltsam A, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Heat shock protein 70 (HSP70) induces cytotoxicity of T-helper cells. *Blood* 2009;113(13):3008-3016
- Garbe C, Radny P, Linse R, Dummer R, Gutzmer R, Ulrich J, Stadler R, Weichenthal M, Eigentler T, Ellwanger U, Hauschild A. Adjuvant low-dose interferon {alpha}2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann.Oncol.* 2008;19(6):1195-1201
- Gschwandtner M, Purwar R, Wittmann M, Bäumer W, Kietzmann M, Werfel T, Gutzmer R. Histamine Upregulates Keratinocyte MMP-9 Production via the Histamine H(1) Receptor. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(12):2783-2791
- Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, Bertsch HP, Kretschmer L. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4 mm) melanomas. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(3):198-203
- Heratizadeh A, Werfel T. Aktualisierung medizinischer Inhalte für die Neurodermitisschulung. *Prävent. Rehabil.* 2008;20:83-86
- Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008;8(3):209-214
- Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, Frey M, Draing C, Brand S, Heeg K, Werfel T, Renz H. The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like receptor expression in atopic dermatitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;121(4):1013-1019
- Mühlstädt M, Schuh T, Sick I, Neynaber S, Kunte C. Die subkutane Flaschenzugnaht. *J.Dtsch.Dermatol. Ges.* 2008;6(7):589-590
- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Ungewöhnlich starkes allergisches Kontaktekzem auf Inhaltsstoffe einer schwarzen Lederbörse. *Allergologie* 2008;31(12):524-527
- Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy* 2008;63(6):728-734

- Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp.Dermatol.* 2008;17(11):953-957
- Niebuhr M, Mühlradt PF, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Intracutaneous injection of the macrophage-activating lipopeptide-2 (MALP-2) which accelerates wound healing in mice - a phase I trial in 12 patients. *Exp.Dermatol.* 2008;17(12):1052-1056
- Purwar R, Kraus M, Werfel T, Wittmann M. Modulation of keratinocyte-derived MMP-9 by IL-13: a possible role for the pathogenesis of epidermal inflammation. *J.Invest.Dermatol.* 2008;128(1):59-66
- Purwar R, Langer K, Werfel T. Polymorphisms within the C3 gene are associated with specific IgE levels to common allergens and super-antigens among atopic dermatitis patients. *Exp.Dermatol.* 2009;18(1):30-34
- Raap U, Deneka N, Bruder M, Kapp A, Wedi B. Differential up-regulation of neurotrophin receptors and functional activity of neurotrophins on peripheral blood eosinophils of patients with allergic rhinitis, atopic dermatitis and nonatopic subjects. *Clin.Exp.Allergy* 2008;38(9):1493-1498
- Raap U, Fokkens W, Bruder M, Hoogsteden H, Kapp A, Braunstahl GJ. Modulation of neurotrophin and neurotrophin receptor expression in nasal mucosa after nasal allergen provocation in allergic rhinitis. *Allergy* 2008;63(4):468-475
- Raap U, Kenneweg C, Kapp A, Werfel T. Neue und seltener angewandte Therapieoptionen bei therapierefraktärem Handekzem : lokale UVA-1-Phototherapie, Retinoide, Calcineurininhibitoren. *Hautarzt* 2008;59(9):710-716
- Raap U, Schmid-Ott G, Bruder M, Wichmann K, Kapp A, Werfel T. The functional activity of basophil granulocytes is modulated by acute mental stress and sympathetic activation in vivo and in vitro. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;122(6):1227-1229
- Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, Werfel T. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2008;122(2):421-423
- Raap U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Allergic contact dermatitis to acid blue 158 in suture material. *Contact Dermatitis* 2008;59(3):192-193
- Renne J, Werfel T, Wittmann M. High frequency of vitamin D deficiency among patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br.J.Dermatol.* 2008;159(2):485-486
- Satzger I, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, Kapp A, Gutzmer R. Analysis of c-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. *Br.J.Cancer* 2008;99(12):2065-2069
- Satzger I, Völker B, Kofahl-Krause D, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Intravaskuläre B-Zell-Lymphome. *Hautarzt* 2008;DOI: 10.1007/s00105-008-1583-2
- Satzger I, Völker B, Meier A, Kapp A, Gutzmer R. Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. *Ann.Surg.Oncol.* 2008;15(6):1723-1732
- Schäfer T, Borowski C, Reese I, Werfel T, Gieler U. Systematic review and evidence-based consensus guideline on prevention of allergy and atopic eczema of the German Network on Allergy Prevention (ABAP). *Minerva Pediatr.* 2008;60(3):313-325
- Schäfer T, Werfel T. Wissenszuwachs bei Eltern von Kindern mit Neurodermitis durch standar-

- disierte Schulungen zum Thema Neurodermitis und Nahrungsmittelallergie : nach dem Konzept der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES). *Allergologie* 2008;31(8):343-349
- Schäfer T, Werfel T. Editorial: Nahrungsmittelallergie Update 2008 (Teil 2). *Allergologie* 2008;31(8):301-302
- Schäfer T, Werfel T. Editorial: Nahrungsmittelallergie Update 2008. *Allergologie* 2008;31(7):253-254
- Schuh T, Muhlstadt M, Kunte C. Postoperative Versorgung von Hauttransplantaten durch Überknüpfung von Schaumstoff. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(2):151-152
- Schwager SS, Leiter U, Buettner PG, Voit C, Marsch W, Gutzmer R, Naher H, Gollnick H, Brocker EB, Garbe C. Management of primary and metastasized melanoma in Germany in the time period 1976-2005: an analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Melanoma Res.* 2008;18(2):112-119
- Schwarz T, Kreiselmaier I, Bieber T, Thaci D, Simon JC, Meurer M, Werfel T, Zuberbier T, Luger TA, Wollenberg A, Brautigam M. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2008;59(1):34-40
- Sick I, Schuh T, Muhlstadt M, Betke M, Kunte C. Die paramediane Stirnlappenplastik mit und ohne Ohrknorpeltransplantation. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(1):65-66
- Siedek V, Schuh T, Wollenberg A. Leser-Trelat sign in metastasized malignant melanoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2009;266(2):297-299
- Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int.J.Oral Maxillofac. Surg.* 2008;37(1):66-69
- Wang D, Drenker M, Eiz-Vesper B, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a pathogenetic role of interleukin-18 in cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3205-3215
- Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, Mork C, Christensen E, Kapp A, Solvsten H, Talme T, Berne B, Forschner T. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation* 2008;86(3):423-429
- Werfel T. Food allergy. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(7):573-583
- Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Anaphylaktische Reaktion auf Cefazolin bei guter Verträglichkeit von Penicillin, Amoxicillin und einzelnen anderen Cephalosporinen. *Aktuelle Dermatologie* 2008;34(1-2):22-25
- Zeitvogel J, Werfel T, Wittmann M. Keratinocytes enriched for epidermal stem cells differ in their response to IFN-gamma from other proliferative keratinocytes. *Exp.Dermatol.* 2008;17(12):998-1003

Übersichtsarbeiten

Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Spezifische Immuntherapie bei atopischem Ekzem. *Allergo J* 2008;17(3):233-236

Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. S1 Leitlinie: Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergologie* 2008;31(7):274-280

- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. S1-Leitlinie: Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. *Allergologie* 2008;31(8):333-342
- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008;17(5):401-406
- Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T, German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Physicians' Association of German Allergologists (ADA), Society of Pediatric Allergology (GPA), Swiss Society of Allergology. Skin testing with food allergens. Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ADA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology. *J.Dtsch.Dermatol. Ges.* 2008;6(11):983-988
- Möhrenschlager M, Kapp A, Kleine-Tebbe J, Bachert C, Ring J, Wustenberg E. Lyophilisierte Graspollenallergie: aktueller Wissensstand und Ergebnisse des Entwicklungsprogramms eines neuen Präparats. *Allergologie* 2008;31(1):23-35
- Niebuhr M, Kapp A, Werfel T. Spezifische Immuntherapie (SIT) bei atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie. *Hautarzt* 2008;59(7):544-550
- Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Brockow K, Dickel H, Fuchs T, Hertl M, Mockenhaupt M, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Vieluf D, Wedi B, Worm M, Zuberbier T, Merk HF. Allergological approach to drug hypersensitivity reactions. *J.Dtsch. Dermatol.Ges.* 2008;6(3):240-243
- Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Brockow K, Dickel H, Fuchs T, Hertl M, Mockenhaupt M, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Vieluf D, Wedi B, Worm M, Zuberbier T, Merk HF. Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J* 2008;17(1):90-94
- Raap U, Wardlaw AJ. A new paradigm of eosinophil granulocytes: neuroimmune interactions. *Exp. Dermatol.* 2008;17(9):731-738
- Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2009;7(1):70-77
- Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, Vieths S, Werfel T. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe. *Allergologie* 2008;31(12):514-523
- Scolyer RA, Murali R, Satzger I, Thompson JF. The detection and significance of melanoma micrometastases in sentinel nodes. *Surg.Oncol.* 2008;17(3):165-174
- Wedi B. Urticaria. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(4):306-317
- Wedi B. Stellenwert und Indikation der SLIT im Vergleich zur SCIT. *Hautarzt* 2008;59(7):537-543
- Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S,

Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm. Venereol.* 2008;88(3):234-239

Werfel T, Wittmann M. Regulatory role of T lymphocytes in atopic dermatitis. *Chem. Immunol. Allergy* 2008;94:101-111

Buchbeiträge, Monografien

Ottens S, Breuer K, Alter M, Kapp A, Werfel T. More than 50% of positive challenges with foods are associated with late eczematous reactions in atopic dermatitis. In: Holgate S, Marone G, Ring J. [Hrsg.]: *Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology.*-Cambridge u.a.: Hogrefe, 2008.-S.118-120

Raap U, Kapp A. Die Rolle von Entzündungsmediatoren bei der kutanen Entstehung und Chronifizierung von Pruritus. In: Ständer S. [Hrsg.]: *Pruritus.*-1. Aufl.-Bremen u.a.: UNI-MED Verl., 2008.-S.40-42

Wedi B. Allergic contact dermatitis. In: Mahmoudi M. [Hrsg.]: *Allergy and asthma : practical diagnosis and management.*-New York u.a.: McGraw-Hill Med., 2008.-S.107-114-(A Lange medical book)

Wedi B, Kapp A. Urticaria and Angioedema. In: Mahmoudi M. [Hrsg.]: *Allergy and asthma : practical diagnosis and management.*-New York u.a.: McGraw-Hill Med., 2008.-S.84-94-(A Lange medical book)

Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Anti-IgE treatment overcomes intolerance of honeybee venom ultra-rush immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. In: Holgate S, Marone G,

Ring J. [Hrsg.]: *Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology.*-Cambridge u.a.: Hogrefe, 2008.-S.182-183

Wittmann M, Purwar R, Werfel T. Impact of IL-13 on epidermal inflammation in atopic dermatitis. In: Holgate S, Marone G, Ring J. [Hrsg.]: *Cellular and Molecular Targets in Allergy and Clinical Immunology.*-Cambridge u.a.: Hogrefe, 2008.-S.342-344

Abstracts

2008 wurden 41 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreise

Niebuhr, Margarete; Serono Forschungspreis Dermatologie.

Mattern, Anika u. Küttler, Uta: Posterpreis des 4. deutschen Hautkrebskongresses, Berlin.

Stipendien

Raap, Ulrike: International Forum for the Study of Itch.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, Fachgutachter für die Bayerische Forschungstiftung, Fachgutachter für die Landesstiftung Baden-Württemberg, Gutachter für das OAO der Schweizerischen Hochschulen, das Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, den Schweizerischen Nationalfond, den Österreichischer Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung; Mitherausgeber der Zeitschriften *Hautarzt* und *Allergo Journal*; Mitglied des Editorial Boards von *Allergologie*, *J Invest Allergol Clin Immunol*, *Int Arch Allergy Immunol.*; Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Thomas Werfel (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin. Gutachtertätigkeiten für Hochschulforschungsprogramme in Düsseldorf, Hohenheim und München. Stellvertretender Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Mitglied des Editorial Boards von Hautarzt, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol. Section Editor Dermatology 2008 in Curr Opin Allergy Clin Immunol; Secretary der IG Food Allergy der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Raap, Ulrike (Dr. med.): Scientific Editor European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der EAACI; Board Member der Section Dermatology der EAACI.

Wittmann, Miriam (Prof. Dr. med.): Fachgutachterliche Tätigkeit bei der DFG; Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin, Mitglied des Gutachtergremiums zu „Integrierte Forschungs- und Behandlungszentren (IFB)“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung seit Herbst 2008.

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie; Leiter Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; Gutachtertätigkeit für medizinische Promotionsarbeiten an der Charité Berlin; Mitglied des Advisory Boards von Allergologie, Allergo J; Mitglied des Web Editorial Boards der World Allergy Organisation (WAO).

Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511/9246-450 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/immundermatologie.html>

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) derzeit im Mittelpunkt der meisten Untersuchungen. Die Forschungsabteilung wurde erst im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Normalverfahren, im Sonderforschungsbereich (SFB) 566 und im 2006 gegründeten DFG-Graduiertenkolleg (GRK) „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ gefördert werden, als auch in Bezug auf die klinisch-wissenschaftlichen Projekte. In diesem Forschungsbericht wird eine ausgewählte Thematik dargestellt und eine Auswahl von weiteren Projekten, die im Fokus der Forschungsabteilung stehen, aufgelistet. Um Redundanzen zu vermeiden, wird bei den Publikationen ansonsten auf den Bericht der Klinik für Dermatologie und Venerologie verwiesen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Untersuchungen zu pathogenetischen Funktionen von *Staphylococcus aureus* bei atopischer Dermatitis

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) stellt einen bekannten Schubfaktor der atopischen Dermatitis dar. In einer früheren Studie war die Haut bei 88 Prozent aller Patienten mit atopischer Dermatitis aus Hannover mit diesem Keim kolonisiert – die Kolonisationsrate bei Hautgesunden liegt bei etwa 5 Prozent. Ein Grund für die hohe Anfälligkeit der Hautkolonisierung mit *S. aureus* in atopischer Dermatitis (AD) ist wahrscheinlich ein relativer Mangel an antimikrobiellen Peptiden, die durch TH2-assoziierte Zytokine (IL-4, IL-13) herunterreguliert werden. Auch funktionelle Unterschiede von TLR2-Polymorphismen, die wir bei atopischer Dermatitis kürzlich charakterisiert haben (Mrabet-Dahbi, *J Allergy Clin Immunol* 2008 und Niebuhr et al., *Allergy* 2008), können mit zur erhöhten Suszeptibilität von Patienten mit atopischer Dermatitis gegenüber *S. aureus* beitragen.

TLR2-Liganden wie Lipoteichonsäure oder Peptidoglykane zählen zu den staphylogenen Faktoren, die zur verstärkten Entzündung der Haut bei atopischer Dermatitis beitragen können. Weiterhin können staphylogene Enterotoxine, die primär als Superantigene, bei atopischer Dermatitis aber auch sekundär als IgE-induzierende Allergene fungieren können, die Entzündung in der Haut triggern oder verstärken. Wir konnten zeigen, dass die Hautbesiedlung mit *S. aureus* Stämmen, die staphylogene Superantigene produzieren, mit einem höheren Ekzemscore assoziiert ist und dass die Eradikation von *S. aureus* zu einer Besserung der atopischen Dermatitis führt.

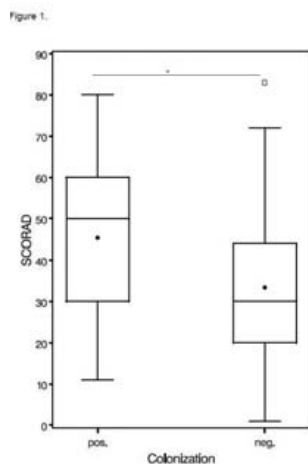


Abb. 1: Schweregrad der atopischen Dermatitis in *S. aureus*-positiven und -negativen Patienten. Mit *S. aureus* hautbesiedelte Patienten mit atopischer Dermatitis hatten eine signifikant höhere Krankheitsaktivität, gemessen mittels SCORAD (Median \pm IQR; n=127, *: $p < 0,001$, t-test).

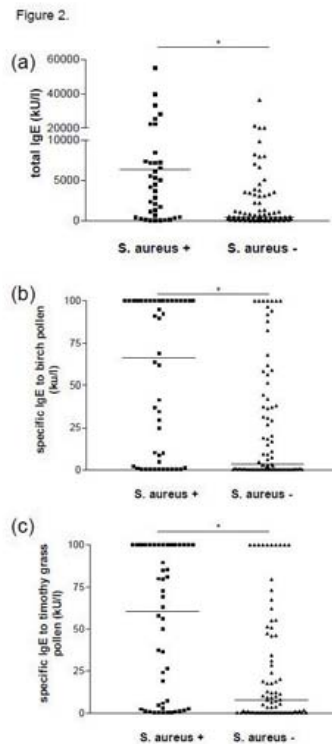


Abb. 2: Gesamt- bzw. spezifisches IgE in *S. aureus*-positiven- bzw. -negativen Patienten. Mit *S. aureus* besiedelte Patienten zeigten signifikant höhere Gesamt-IgE-Spiegel (a) und spezifische IgE-Spiegel gegen Birkenpollen (b) und Lieschgraspollen (c) (Median \pm 25% / 75% quartile; *: $p < 0,001$, Mann-Whitney U-Test).

Jedoch kam es auch unter den Patienten, die *S. aureus*-Stämme auf der Haut hatten, die keine Superantigene produzierten, zu einer Besserung. Somit ist anzunehmen, dass andere staphylogene Faktoren an der Beeinflussung des Hautzustandes beteiligt sind. Wir detektierten alpha-Toxin, ein staphylogenes Hämolyysin, bei ca. 33 Prozent aller *S. aureus*-Stämme, die von läSIONALER Haut bei atopischer Dermatitis isoliert werden konnten. In vitro hatte alpha-Toxin neben der Fähigkeit der Zell-Lyse in hohen Konzentrationen in sublytischen Konzentrationen zu einer dramatischen Aktivierung von T-Lymphozyten mit Proliferation und Induktion der Produktion inflammatorischer Zytokine geführt.

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie über zwei Jahre zur Identifikation von Provokationsfaktoren der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen wurden daraufhin insgesamt 133 Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht, von denen 127 für die nachfolgend dargestellte Untersuchung eingeflossen sind. Alle Patienten durften die bisherige Therapie fortsetzen, sodass die Erhebungen unter topischer antiseptischer und anti-inflammatorischer Therapie erfolgten. Es wurden Hautabstriche entnommen, um die Hautkolonisierung mit *S. aureus* und

deren Exotoxinproduktion (SEA-D, TSST-1, alpha-Toxin) zu erfassen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis wurde mittels SCORAD erfasst, einem „scoring system“, das objektive Parameter wie Ausdehnung und Intensität der Ekzemmorphen ebenso wie subjektive Parameter wie Juckreiz und Beeinträchtigungen beim Schlafen erfasst. Als Maß für die Atopie wurden Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegenüber ausgewählten inhalativen Allergenen (Birkenpollen, Lieschgraspollen) bestimmt. Unter topischer Therapie war bei 48 von 127 Patienten weiterhin *S. aureus* nachweisbar, von denen 30 Patienten (62,5 Prozent) alpha-Toxin produzierende *S. aureus*-Stämme auf ihrer Haut aufwiesen. Bei keinem dieser Patienten waren Zeichen einer bakteriellen Superinfektion erkennbar. Bei neun dieser

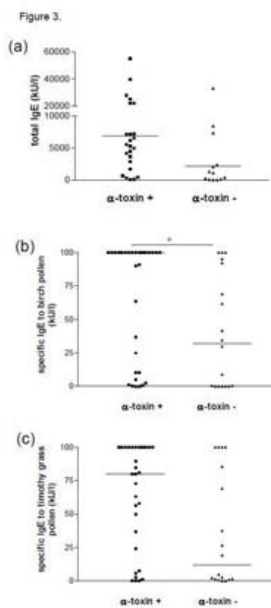


Abb. 3: Gesamt- bzw. spezifisches IgE in alpha-Toxin-positiven bzw. -negativen Patienten. Alpha-Toxin-positive Patienten zeigten höhere Gesamt-IgE-Spiegel (a) und spezifische IgE-Spiegel gegen Birkenpollen (b) und Lieschgraspollen (c) (Median \pm 25% / 75% quartile; *: $p < 0,001$, Mann-Whitney U-Test).

30 Patienten waren zusätzlich staphylogene Superantigene (SEA-D, TSST-1) nachweisbar. Hautkolonisierung mit *S. aureus* war mit einem signifikant höheren Ekzemscore assoziiert ($p=0,0012$) [Fig. 1], wobei Patienten aller Schweregrade in die Studie eingeschlossen worden waren (SCORAD: 1-83; Median 35, IQR 22-25). Außerdem litten 69 Prozent der mit *S. aureus* besiedelten Patienten an einem allergischen Asthma bronchiale im Gegensatz zu nur 44 Prozent der *S. aureus*-negativen Patienten ($p=0,01$, Fisher's exact test). Das Gesamt-IgE der Patienten lag zwischen 4,44 kU/l und 55050,00 kU/l (Median 1151,00; IQR 207,25-7177,25 kU/l). 92 Patienten waren sensibilisiert gegen Birkenpollen und 97 gegen Lieschgraspollen. Patienten mit *S. aureus* auf der Haut zeigten ein statistisch signifikant höheres Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegen Birken- und Lieschgraspollen ($p < 0,0001$) [Fig. 2]. 41/48 Patienten der *S. aureus*-positiven Patienten waren gegen Birkenpollen sensibilisiert gegenüber 51/79 der *S. aureus*-negativen Patienten. Ähnlich verhielt es sich für den Nachweis von spezifischem IgE gegen Lieschgraspollen (44/48 und 53/79).

Im Weiteren differenzierten wir die schwerer betroffenen und höhergradig Sensibilisierten, bei denen *S. aureus* in den Hautabstrichen nachweisbar war, in alpha-Toxin-positive und -negative Patienten. Zwar gab es im Schweregrad und in der Häufigkeit eines allergischen Asthma bronchiale keine

signifikanten Unterschiede, aber auch hier fanden sich höhere Gesamt-IgE-Spiegel und spezifische IgE-Spiegel gegen Birken- und Lieschgraspollen in der Gruppe der mit alpha-Toxin-positiven *S. aureus*-Stämmen besiedelten Patienten [Fig. 3].

In der vorliegenden Studie zeigen wir, dass Patienten mit einer schweren atopischen Dermatitis trotz suffizienter topischer Therapie mit desinfizierenden und anti-inflammatorischen Externa zu einem hohen Anteil (61 Prozent) mit *S. aureus* hautbesiedelt sind. Überraschenderweise war – anders als in nicht-selektionierten Stichproben – ein Großteil der anti-inflammatorisch und antiseptisch vorbehandelten (aber immer noch erkrankten) Patienten mit alpha-Toxin-produzierenden *S. aureus*-Stämmen besiedelt (62,5 Prozent). Laufende Studien fokussieren nun auf eine Rolle von alpha-Toxin als Pathogenitätsfaktor bei atopischer Dermatitis, der zum einen Überlebensvorteile von *S. aureus* unter antiseptischer Therapie erbringt (etwa durch Störung der Hautbarriere durch Schädigung von Keratinozyten), zum anderen die Hautentzündung weiter verstärkt.

■ Projektleitung: Wichmann, Katja (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schnuch, Axel (Professor Dr. med.), Informationsverbund dermatologischer Kliniken (IVDK), Universitäts-Hautklinik Göttingen, Uter, Wolfgang (Professor Dr. med.), Medizinische Informatik an der Univ; Förderung: Dr. Karl-Wilder-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Graduiertenkolleg Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG GRK 1441/1

Autoimmunphänome bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG GRK 1441/1

Keratinozyten-T-Zellinteraktionen bei Ekzemkrankheiten

■ Projektleitung: Professor Dr. Miriam Wittmann, Professor Dr. med. Thomas Werfel; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A6

Role of interaction between infiltrating T-cells and keratinocytes for the development and chronification of allergic eczematous skin diseases

■ Projektleitung: Prof. Dr. Miriam Wittmann; Förderung: DFG GRK 1441/1

Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Prof. Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG Gu434/5-1

The pathogenic role of keratinocytes in cutaneous lupus erythematosus

■ Projektleitung: Prof. Dr. Miriam Wittmann, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: DFG Wi1822/5-1

Entwicklung eines indikationsspezifischen Diagnosesystems bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie

■ Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen (AIF), Projektträger des BMWi und Industrie

Untersuchung zur Rolle von erhitzten birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln bei der atopischen Dermatitis

■ Projektleitung: Dr. Katja Wichmann, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: HiLF

Die Rolle von TLR-Polymorphismen für die häufige bakterielle Hautkolonisierung mit Staph. aureus bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Dr. Margarete Niebuhr, Prof. Dr. Thomas Werfel; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (Nachwuchsstipendium)