

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und
Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

IgG to 91 allergenic molecules in early childhood by route of
exposure and current and future IgE sensitization:
Analyses of the Multicentre Allergy Study birth cohort data.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alina Henrike Nikola Schwarz

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

1 Abstrakt.....	3
1.1 Englischs Abstrakt.....	3
1.2 Deutsches Abstrakt.....	4
2 Eidesstattliche Versicherung.....	5
3 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	6
4 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge).....	10
5 Ausgewählte Publikation.....	11
6 Lebenslauf.....	32
7 Publikationsliste.....	34
8 Danksagung.....	35

1 Abstrakt

1.1 Englischs Abstrakt

BACKGROUND: The role of immunoglobulin G (IgG) antibodies in allergic reactions is still a subject of discussion. Moreover, information on the presence and concentration of IgG antibodies to allergens in allergic and non-allergic children is sporadic and includes only a limited number of allergens.

OBJECTIVE: To systematically test the IgG responses to a broad array of allergenic molecules in 2 year old children and the hypothesis that these responses are influenced by the route of allergen exposure and the children's propensity to produce immunoglobulin E (IgE).

METHODS: The data of sera of 148 children participating in the Multicentre Allergy Study (MAS), a birth cohort born in 1990, were examined. Specifically, the IgG prevalences and levels of 2 year old children to allergenic molecules, sources and categories were calculated and compared between IgE-sensitized and nonsensitized 2 and 7 year old children by statistical analyses. IgE sensitization at age 2 and 7 years was defined by the presence of IgE in at least one of 8 or 9 extracts from common allergenic sources, respectively.

RESULTS: The prevalences and levels of IgG responses in 2 year old children to the 91 examined molecules were very heterogeneous. They were highest for the category of animal food, intermediate for vegetable food and lowest for the airborne category (P for trend < .001 [for prevalences and levels]). Thereby, IgE-sensitized 2 year old children showed a statistically significant higher percentage of IgG responses to the allergenic molecules at 2 years of age than their nonsensitized peers (45% vs 36%, $P < .001$). Whereas in 7 year old children the IgG responses at 2 years of age were only slightly more frequent in children with IgE sensitization than in those without (40% vs 36%, $P > .05$).

CONCLUSION: The children's repertoire of IgG antibodies at 2 years of age to a broad array of allergenic molecules is profoundly affected by the route of allergen exposure and the child's status of IgE sensitization.

1.2 Deutsches Abstrakt

HINTERGRUND: Die genaue Rolle von Immunglobulin G (IgG) Antikörpern im Rahmen von allergischen Reaktionen ist nach wie vor Inhalt von Diskussionen. Die vorhandenen Informationen über das Vorkommen und die Konzentration von IgG Antikörpern gegenüber Allergenen in allergischen und nicht-allergischen Kindern sind zudem sporadisch und auf einzelne Allergengruppen beschränkt.

ZIELSETZUNG: Ziel dieser Studie ist es, die IgG Antworten gegen ein breites Spektrum an Allergenen in zwei Jahre alten Kindern systematisch zu untersuchen und die Hypothese zu testen, dass diese von der Expositionsroute der Allergene sowie von der Neigung der Kinder, Immunglobulin E (IgE) zu bilden, abhängen.

METHODEN: Untersucht wurden Daten aus Seren von 148 Kindern, welche an der Multizentrischen Allergiestudie (MAS), eine Geburtenkohorte aus dem Jahr 1990, teilnahmen. Dabei wurden Prävalenz und Konzentration von IgG Antikörpern in zwei Jahre alten Kindern gegen allergene Moleküle, Quellen und Kategorien bestimmt und zwischen IgE sensibilisierten und nicht sensibilisierten zwei- und siebenjährigen Kindern verglichen. IgE Sensibilisierung mit zwei und sieben Jahren wurde definiert als das Vorhandensein von IgE Antikörpern gegen mindestens eins von acht bzw neun Extrakten aus verbreiteten allergenen Quellen.

ERGEBNISSE: Prävalenz und Konzentration der IgG Antworten in zwei Jahre alten Kindern gegen die 91 untersuchten Moleküle waren sehr heterogen. Sie waren am höchsten in der Kategorie der tierischen Nahrungsmittel, mäßig in der der pflanzlichen Nahrungsmittel und am niedrigsten in der Kategorie der luftübertragenen Allergene (P für Trend <0.001 [für Prävalenz und Konzentration]). Dabei zeigten IgE sensibilisierte zweijährige Kinder einen signifikant höheren Anteil an IgG Antworten mit zwei Jahren als ihre nicht sensibilisierten Altersgenossen (45% vs 36%, $P < .001$). Wohingegen bei siebenjährigen Kindern die IgG Antworten mit zwei Jahren nur etwas häufiger bei jenen mit IgE Sensibilisierung als bei jenen ohne waren (40% vs 36%, $P > .05$).

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Repertoire an IgG Antikörpern in zwei Jahre alten Kindern gegen ein breites Spektrum an Allergenen stark von der Expositionsroute und der IgE Sensibilisierung des Kindes beeinflusst wird.

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alina Henrike Nikola Schwarz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „IgG to 91 allergenic molecules in early childhood by route of exposure and current and future IgE sensitization: Analyses of the Multicentre Allergy Study birth cohort data.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

3 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation :

Schwarz A, Panetta V, Cappella A, Hofmaier S, Hatzler L, Rohrbach A, Tsilochristou O, Bauer CP, Hoffmann U, Forster J, Zepp F, Schuster A, D'Amelio R, Wahn U, Keil T, Lau S, Matricardi PM.

IgG and IgG4 to 91 allergenic molecules in early childhood by route of exposure and current and future IgE sensitization: Results from the Multicentre Allergy Study birth cohort.

J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr 26. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.057. [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen:

Allgemein

Die für meine Promotion ausgewählte Publikation entstand in der AG Molekulare Allergologie und Immunmodulation unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. Paolo Matricardi. Die Basis für die durchgeführte Datenauswertung bildeten die Daten aus der Multizentrischen Allergiestudie (MAS). Bei der MAS handelt es sich um eine prospektive Geburtskohortenstudie, bei der im Jahre 1990 1314 Kinder aus fünf deutschen Städten rekrutiert wurden. Im Rahmen der MAS erfolgten mehrere Blutabnahmen und deren laborchemische Untersuchungen sowie die Erhebung von klinischen Daten anhand standardisierter Fragebögen.

Mein Aufgabenbereich lag insbesondere in der Auswertung der allergenspezifischen IgG-Antikörper-Antworten im Kindesalter und baute in gewisser Weise auf die zuvor von Stephanie Hofmaier publizierte Arbeit zur Rolle des Expositionsweges und der Allergendosis in der Entwicklung von IgG- und IgE-Antworten gegen rekombinante PR-10 Moleküle auf. Das Besondere und Neue an meinem Paper ist, dass es die IgG-Antworten gegenüber einem großen Spektrum an Allergenen, nämlich 91 Molekülen, untersucht und nicht auf bestimmte Allergengruppen beschränkt bleibt.

Vorbereitung

Zu Beginn wurde mir von Herrn Dr. Matricardi genügend Zeit und Freiraum gelassen, um mich ausführlich in die Thematik der Allergologie einzuarbeiten. Hierzu führte ich eine sorgfältige Literaturrecherche zum aktuellen Stand der Forschung in der Molekularallergologie durch. Dabei konzentrierte ich mich unter anderem auf die verschiedenen Herangehensweisen der laborchemischen Tests, welche ich mir beispielhaft auch im Labor zeigen ließ, die Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Allergenen, die

Rolle der IgG-Antikörper, den Wechsel zwischen den verschiedenen Antikörper-Klassen und die Entwicklung des Antikörperprofils im Laufe der Kindheit. Die Erkenntnisse aus der Recherche führte ich in einem Text zusammen, auf dessen Grundlage Herr Dr. Matricardi und ich gemeinsam verschiedene Forschungsfragen formulierten. Durch diesen Prozess gelangten wir letztendlich zu der Fragestellung, wie abhängig die IgG-Antworten von der Expositionsrouten sind und in welchem Zusammenhang sie zur IgE-Sensibilisierung der Kinder stehen. Das enge Betreuungsverhältnis ermöglichte mir während des gesamten Prozesses der Themenfindung eigene Ideen, Vorschläge und Interpretationen einzubringen und ausführlich zu diskutieren.

Pflege der Sekundärdatenbank

Nach der theoretischen Einarbeitung in das Feld folgte die Erstellung der Sekundärdatenbank für die Studie. Hierzu wurden in Zusammenarbeit mit unserer Statistikerin Valentina Panetta Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt und die relevanten Daten der eingeschlossenen Studienteilnehmer in einer Datenbank für die folgenden Auswertungen zusammengefügt. Im Laufe der Studie war es meine Aufgabe, die Datenbank zu pflegen und für aufkommende Studienfragen zu erweitern bzw zu optimieren. Am Ende setzte sich die Datenbank aus 13468 Zeilen (148 Kinder X 91 Moleküle) und etlichen Spalten zusammen. Dabei wurden unter anderem die Moleküle in Quellen und Kategorien eingeteilt, die Eigenschaften der Probanden aufgeführt und die IgG- und IgE-Konzentrationen der einzelnen Probanden gegenüber den 91 Molekülen mit verschiedenen Cut-Off-Werten und im Falle von IgE in verschiedenen Altersgruppen festgehalten. Die Datenbank diente als Grundlage für die Analysen, die ich unter der Supervision von Herrn Dr. Matricardi und in Rücksprache mit Frau Panetta durchführte.

Analyse der Daten

Mit der erstellten Datenbank konnte ich nun den Zusammenhang zwischen IgG- und IgE-Antworten genauer untersuchen. Zunächst ermittelte ich mithilfe von SPSS die Prävalenz von IgG-Antworten bei zweijährigen Kindern gegenüber den 91 Molekülen in IgE sensibilisierten und nicht sensibilisierten zwei- bzw siebenjährigen Kindern und verglich diese mit dem Chi-Quadrat-Test bzw, wenn nötig, mit dem exakten Fisher-Test miteinander. Diese Analyse führte ich mit den verschiedensten Cut-Off-Werten durch. Im Verlauf legten wir anhand dieser Analysen die zu nutzenden Cut-off-Werte für unsere Studie fest. Genauso war ich dafür verantwortlich, mir Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Moleküle auf Quellen- und Kategorienebene zu überlegen und festzustellen, ob es je nach Auswahl signifikante Unterschiede gäbe. Anhand dieser Analysen entschieden wir daraufhin gemeinsam, welche Kriterien in unserer Studie gelten sollten.

Sobald dies geschehen war, konnte ich mit den Analysen zur Beantwortung unserer

Forschungsfrage beginnen. Dabei führte ich zum Beispiel die oben genannte Analyse erneut auf Quellenebene durch. Außerdem schaute ich mir den Zusammenhang zwischen IgG- und IgE-Antworten gegenüber der gleichen Quelle an, wenn IgE-Sensibilität also nicht allgemein mit dem Vorhandensein von IgE gegen mindestens ein Extrakt aus verbreiteten allergenen Quellen definiert ist.

Für die durchzuführenden Analysen überlegte ich mir die Vorgehensweise, führte sie durch und erstellte daraus mögliche Tabellen und Graphen für das Manuskript. Diese stellte ich Herrn Dr. Matricardi und Frau Panetta in regelmäßigen Abständen in Form von Powerpointpräsentationen vor und diskutierte sie mit ihnen. In diesen Gesprächen legten wir sodann die weiteren Strategien des Vorgehens gemeinsam fest, welche ich daraufhin eigenverantwortlich bis zum nächsten Gespräch umsetzte.

Vorstellung der Ergebnisse

Im Verlauf stellte ich die Ergebnisse unseres Projektes in Form einer Posterpräsentation im Rahmen des European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2015 in Barcelona vor. Hierfür erhielt ich ein Stipendium sowie einen Posterpreis in der Junior Member and Affiliates (JMA) Poster Session.

Außerdem präsentierte ich die Ergebnisse der Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Immunologie im Rahmen des wöchentlichen Journal Clubs. Hierbei wurden die Daten ausführlich diskutiert und zusätzliche Fragestellungen erörtert. Änderungs- und Verbesserungsvorschläge der Kollegen, die hierbei aufkamen, setzte ich um. Auch führte ich zusätzliche Analysen durch, um weiterreichende Fragen zu beantworten.

Erarbeitung und Veröffentlichung des Manuskripts

Zusammen mit Herrn Dr. Matricardi legte ich aus der Fülle der Ergebnisse den genauen Inhalt fest und erarbeitete nach und nach das gesamte Manuskript, inklusive der Literaturrecherche. Die einzelnen Abschnitte besprach ich ausführlich mit Herrn Dr. Matricardi und baute seine Änderungs- und Verbesserungsvorschläge sowie im Anschluss die der Co-Autoren ein.

Im Juni 2015 reichten wir das Manuskript bei dem Journal „Journal of Allergy and Clinical Immunology“ ein, hierbei übernahm ich die Kontrolle über die Einhaltung der Formalien.

Von September bis Dezember 2015 koordinierte ich die Ermittlung der von den Reviewern gewünschten weiteren Daten und fügte die zusätzlichen Ergebnisse in Form von Text, Tabellen und Graphen in das Manuskript ein. Hierbei handelte es sich hauptsächlich um Informationen über den IgG4-Anteil am Gesamt-IgG. Zusätzlich fertigte ich eine umfangreiche Antwort an die Reviewer an, in der ich auf jeden Punkt einzeln und wenn nötig mit zusätzlichen Tabellen und Graphen einging.

Daraufhin wurde unser Manuskript im Januar 2016 zur Veröffentlichung als Hauptartikel

angenommen. Hiernach organisierte ich die Einreichung der benötigten Dokumente und die nötigen formalen Änderungen an den Tabellen und Graphen. Am 26. April 2016 erschien der Artikel zunächst als Online-Publikation des „Journal of Allergy and Clinical Immunology“. Im Mai 2016 nahm ich schließlich die letzten Änderungen an der Druckprobe vor. Die Veröffentlichung in der Zeitschrift ist für die November-Ausgabe geplant und wird voraussichtlich von einem Leitartikel begleitet.

4 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP MARKED LIST

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories ALLERGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Impact Factor** [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 25)

Navigation icons: Home, Previous, Next, Page 1 of 25, End

Page 1 of 2

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J ALLERGY CLIN IMMUN	0091-6749	41392	12.485	11.476	3.270	311	6.5	0.08527	3.522
<input type="checkbox"/>	2	ALLERGY	0105-4538	13752	6.335	5.746	1.479	192	6.9	0.02405	1.634
<input type="checkbox"/>	3	CONTACT DERMATITIS	0105-1873	5514	5.692	4.644	1.020	99	9.0	0.00551	0.889
<input type="checkbox"/>	4	CLIN EXP ALLERGY	0954-7894	10350	5.587	4.658	1.697	152	7.7	0.01587	1.330
<input type="checkbox"/>	5	J ALLER CL IMM-PRACT	2213-2198	1062	5.429	5.429	1.903	93	1.8	0.00445	1.806
<input type="checkbox"/>	6	CLIN REV ALLERG IMMUN	1080-0549	2031	5.313	4.202	1.133	60	4.5	0.00492	1.153
<input type="checkbox"/>	7	PEDIAT ALLERG IMM-UK	0905-6157	3510	3.947	3.262	0.612	98	5.5	0.00799	0.929
<input type="checkbox"/>	8	ANN ALLERG ASTHMA IM	1081-1206	6345	3.475	3.281	0.679	137	7.7	0.01010	0.915
<input type="checkbox"/>	9	CURR ALLERGY ASTHM R	1529-7322	1745	3.127	2.865	0.439	82	4.6	0.00467	0.848
<input type="checkbox"/>	10	CURR OPIN ALLERGY CL	1528-4050	2591	2.771	3.088	0.772	79	5.5	0.00606	0.927
<input type="checkbox"/>	11	ALLERGY ASTHMA PROC	1088-5412	1707	2.709	2.408	1.583	84	4.7	0.00348	0.617
<input type="checkbox"/>	12	INT ARCH ALLERGY IMM	1018-2438	4772	2.677	2.389	0.277	83	8.5	0.00788	0.695
<input type="checkbox"/>	13	ALLERGOL INT	1323-8930	1175	2.355		1.115	52	4.9	0.00273	
<input type="checkbox"/>	14	IMMUNOL ALLERGY CLIN	0889-8561	1225	2.352	2.289	0.533	45	6.4	0.00293	0.861
<input type="checkbox"/>	15	ALLERGY ASTHMA IMMUN	2092-7355	798	2.309	2.612	0.658	76	3.0	0.00267	0.636
<input type="checkbox"/>	16	ALLERGY ASTHMA CL IM	1710-1484	563	2.283		0.081	37	4.2	0.00203	
<input type="checkbox"/>	17	J INVEST ALLERG CLIN	1018-9068	1751	2.131	2.564	0.234	47	6.0	0.00338	0.667
<input type="checkbox"/>	18	J ASTHMA	0277-0903	2720	1.854	1.827	0.233	150	5.6	0.00588	0.498
<input type="checkbox"/>	19	ALLERGOL IMMUNOPATH	0301-0546	780	1.689	1.484	0.284	81	5.0	0.00155	0.367
<input type="checkbox"/>	20	POSTEP DERM ALERGOL	1642-395X	313	1.342	0.692	0.197	66	2.5	0.00076	0.135

[Acceptable Use Policy](#)
Copyright © 2016 [Thomson Reuters](#).



5 Ausgewählte Publikation

Schwarz A, Panetta V, Cappella A, Hofmaier S, Hatzler L, Rohrbach A, Tsilochristou O, Bauer CP, Hoffmann U, Forster J, Zepp F, Schuster A, D'Amelio R, Wahn U, Keil T, Lau S, Matricardi PM.

IgG and IgG4 to 91 allergenic molecules in early childhood by route of exposure and current and future IgE sensitization: Results from the Multicentre Allergy Study birth cohort.

J Allergy Clin Immunol. 2016 Nov;138(5):1426-1433.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.057. Epub 2016 Apr 26.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.057>

6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7 Publikationsliste

Erstautorin:

Schwarz A, Panetta V, Cappella A, Hofmaier S, Hatzler L, Rohrbach A, Tsilochristou O, Bauer CP, Hoffmann U, Forster J, Zepp F, Schuster A, D'Amelio R, Wahn U, Keil T, Lau S, Matricardi PM.

IgG and IgG4 to 91 allergenic molecules in early childhood by route of exposure and current and future IgE sensitization: Results from the Multicentre Allergy Study birth cohort.

J Allergy Clin Immunol. 2016 Apr 26. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.057. [Epub ahead of print]

IF

12,485

Co-Autorin:

Comberiati P, Cipriani F, Schwarz A, Posa D, Host C, Peroni DG.

Diagnosis and treatment of pediatric food allergy: an update.

Ital J Pediatr. 2015 Feb 19;41:13. doi: 10.1186/s13052-014-0108-0.

IF

1,614

8 Danksagung

Während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit haben mich viele Menschen mit Interesse begleitet und unterstützt. Ihnen gilt mein Dank.

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Paolo Matricardi danken. Seine Herangehensweise an wissenschaftliche Fragen hat mich von Anfang an geprägt und sein tiefgehendes Interesse an den molekularen Vorgängen hat mir stets eine neue Perspektive verleihen können. So wurde unsere gemeinsame Arbeit zu keiner Zeit eintönig und wurde von immer neuen Aspekten bereichert. Besonders möchte ich mich bei ihm für seine Anerkennung meiner ruhigen Arbeitsweise und sein Vertrauen in mich bedanken, was mich stets gestärkt hat. Auch danke ich ihm dafür, dass er sich vor allem in den intensiven Phasen kurz vor den Abgaben viel Zeit für Beratungen und Überarbeitungen genommen hat, sodass ich mich zu jedem Zeitpunkt gut betreut fühlte.

Meinen AG-Kollegen und Kolleginnen danke ich zutiefst für eine Arbeitsatmosphäre, in der man sich zu keinem Zeitpunkt mit einem Problem allein gelassen fühlte sondern immer ein offenes, verständnisvolles Ohr fand. Besonders durch die außerordentlichen Treffen, bei denen viel besprochen und gelacht werden konnte, wird mir die Zeit immer in guter Erinnerung bleiben.

Ich danke Prof. Dr. med. Thomas Keil, Prof. Dr. med. Susanne Lau und allen weiteren Co-Autoren für die gute Kooperation und dem Team des Journal Clubs für die hilfreichen Hinweise.

Valentina Panetta danke ich für die stete und geduldige Art, mir die statistische Denkweise näherzubringen.

Ein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der MAS Studie, die dieses außergewöhnlich umfangreiche Projekt umsetzten. Ebenso bedanke ich mich bei den Studienteilnehmern und ihren Eltern für die jahrelange Teilnahme an dem Projekt.

Mein größter Dank geht jedoch an meine Eltern und meinen Bruder mit Familie, die zu jedem Zeitpunkt an mich glauben, mich mit großem Interesse begleiten, mich in ratlosen Momenten ermutigen und mir dadurch diesen Weg und das Erreichen von Zielen überhaupt erst ermöglichen. DANKE für diesen Rückhalt!

Außerdem danke ich meinen Freunden für die interessierten Nachfragen und das unermüdlich gezeigte Verständnis bei spontan nach hinten verschobenen Treffen, wenn es wieder hieß: „Dr.-Arbeit...“.