

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Neue Therapieansätze bei der Nahrungsmittelallergie und der  
atopischen Dermatitis**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Dölle

aus Chemnitz

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Worm

2. Prof. Dr. med. B. Niggemann

3. Prof. Dr. med. T. Werfel

**Datum der Promotion: 03.06.2012**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Zusammenfassung der Publikationspromotion.....</b>	<b>5</b>
1.1 Titel.....	5
1.2 Autor.....	5
1.3 Abstrakt.....	5
1.4 Einleitung.....	6
1.5 Ziel.....	6
1.6 Methodik.....	7
1.6.1 Patienten, Untersuchungsplanung und Genehmigungen.....	7
1.6.2 Untersuchungen.....	7
1.6.3 Statistische Auswertung und Publikation.....	7
1.7 Ergebnisse.....	8
1.7.1 Verminderte Ausprägung allergischer Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien.....	8
1.7.2 Immunmodulatorischer Ansatz bei atopischer Dermatitis.....	10
1.8 Diskussion.....	12
1.9 Literaturverzeichnis.....	15
<b>2 Erklärung über den Anteil der Publikationen als Promotionsleistung....</b>	<b>19</b>
<b>3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....</b>	<b>20</b>
<b>4 Lebenslauf.....</b>	<b>56</b>
<b>5 Publikationsliste.....</b>	<b>58</b>
<b>Selbständigkeitserklärung.....</b>	<b>60</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AD</b>	atopische Dermatitis
<b>AM</b>	arbuskuläre Mykorrhizapilze
<b>BAT</b>	basophil activation test (Basophilenaktivierungstest)
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>CD</b>	cluster of differentiation (Differenzierungscluster)
<b>DBPCFC</b>	double-blind, placebo-controlled, food challenge (doppelblinde, placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation)
<b>EK</b>	Ethikkommission
<b>H&amp;E</b>	Hämatoxylin und Eosin
<b>ICH-GCP</b>	international conference of harmonisation of good clinical practice
<b>Ig</b>	Immunglobulin
<b>LTP</b>	lipid transfer protein
<b>mRNA</b>	messenger ribonucleic acid
<b>MT</b>	Matina
<b>NMA</b>	Nahrungsmittelallergie
<b>PR</b>	pathogenesis-related
<b>RT</b>	Reisetomate
<b>SCORAD</b>	Severity Scoring of Atopic Dermatitis
<b>TEWL</b>	transepidermaler Wasserverlust
<b>TIS</b>	Three Item Severity

# 1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

## 1.1 Titel

Neue Therapieansätze bei der Nahrungsmittelallergie und der atopischen Dermatitis.

## 1.2 Autor

Dipl. troph. Sabine Dölle

## 1.3 Abstrakt

Die Therapie allergischer Erkrankungen wie der Nahrungsmittelallergie und der atopischen Dermatitis ist eine große Herausforderung und steht im Fokus aktueller Forschungsarbeiten. In dieser Promotionsarbeit wurden zwei wissenschaftliche Ansätze verfolgt. Um die Ausprägung einer Nahrungsmittelallergie zu vermindern wurde untersucht, ob es möglich ist, die Allergenität von Tomaten und Karotten durch biotische oder abiotische Umweltfaktoren zu verändern. Zusätzlich wurde die Bedeutung der genetischen Herkunft von Tomaten und Karotten untersucht. Für Tomaten zeigte sich, dass die genetische Herkunft einen signifikanten Einfluss auf die klinische Reaktion von tomatenallergischen Patienten hat. Die Sorten älterer genetischer Herkunft (Landsorten) führten im Vergleich zu Sorten, die züchterisch für den konventionellen Anbau (biologischen Anbau und Intensivanbau) selektiert wurden, zu einer deutlichen verminderten Reaktion im Hauttest. Darüber hinaus löste die Landsorte (Reisetomate) schwächere bis keine klinischen Symptome in der oralen Nahrungsmittelprovokation bei Tomatenallergikern im Vergleich zu Tomaten des konventionellen Anbaus (Matina) aus.

Zur Frage eines immunmodulatorischen Ansatzes wurde das *lipid raft* Molekül Miltefosin im Vergleich zu Hydrokortison (aktive Kontrolle) bei Patienten mit atopischer Dermatitis über einen Behandlungszeitraum von 3 Wochen untersucht. Miltefosin akkumuliert in der Zellmembran, beeinflusst damit physiologische Signalwege und kann so die Immunantwort modulieren. Beide Substanzen wurden in ihrer zugelassenen Form als Lösung auf ein definiertes Hautareal aufgetragen und im intraindividuellen Vergleich untersucht. Es zeigte sich eine Verbesserung des klinischen Hautbildes für beide Behandlungen (Mildefosin und Hydrokortison). Ein anhaltender Effekt über eine Nachbeobachtungszeit (4 Wochen) konnte nur für die Miltefosin-Behandlung nachgewiesen werden. Thermographische Messungen und histologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Miltefosin, nicht aber Hydrokortison antientzündliche Prozesse begünstigt.

Diese Untersuchungen zeigen, dass sowohl die Verminderung der Allergenität von Nahrungsmitteln als auch die Immunmodulation vielversprechende therapeutische Strategien zur Behandlung allergischer Erkrankungen darstellen.

## 1.4 Einleitung

Allergische Erkrankungen stellen ein wachsendes Problem unserer Bevölkerung dar [1]. In Deutschland sind mindestens 20% der Bevölkerung von einer Allergie betroffen. Neben allergischem Asthma und Heuschnupfen sind Nahrungsmittelallergien (NMA) und die atopische Dermatitis (AD) Erkrankungen, die sozioökonomisch relevant sind und mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Die existierenden Therapien sind derzeit nicht immer zufriedenstellend, beruhen primär auf der Vermeidung des entsprechenden Auslösers [2] und der transienten Unterdrückung der Immunantwort [3]. Zu Recht steht die Suche nach neuen Behandlungsstrategien im Fokus aktueller Forschungsvorhaben. Die Ausprägung einer NMA könnte z. B. durch den Einsatz „allergenreduzierter“ Nahrungsmittel vermindert werden. Dabei könnte man sich gentechnische Veränderungen zunutze machen (zusammengefasst in [4]). Alternativ wäre mit einer gezielten Veränderung abiotischer und biotischer Umweltfaktoren das allergene Potential von Nahrungsmitteln modulierbar. Die Identifizierung und Charakterisierung von Nahrungsmittelallergenen stellen hierfür eine wichtige Voraussetzung dar.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz zur Behandlung allergischer Erkrankungen ist die Immunmodulation. Dabei werden z. B. selbstregulierende Prozesse angestoßen, die bei allergischen Erkrankungen ins Ungleichgewicht geraten sind. Bei der AD liegt der Fokus unter anderem in der Immunmodulation wichtiger Schlüssel-moleküle und Signalwege, die im Pathomechanismus eine Rolle spielen [5, 6].

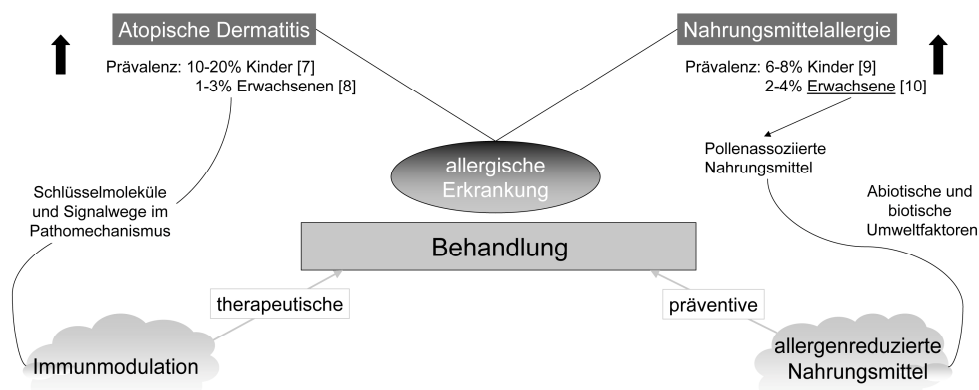


Abbildung 1: Einleitung und Überblick des bearbeiteten Themas der Promotionsarbeit [7-10].

## 1.5 Ziel

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, neue Therapieansätze zur Behandlung allergischer Erkrankungen zu untersuchen. Um die Ausprägung einer Allergie durch Reduktion der Allergenität des Auslösers zu vermindern, wurden Tomaten und Karotten verschiedener genetischer Herkunft gezielt mit abiotischen und biotischen Umweltfaktoren kultiviert und deren Allergenität an definierten Patientenkollektiven im Hauttest und oralen Provokationstests untersucht. Des Weiteren wurde die Wirkung des immunmodulatorisch wirksamen *lipid raft* Moleküls Miltefosin bei Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu einer antientzündlichen Standardbehandlung untersucht.

## 1.6 Methodik

### 1.6.1 Patienten, Untersuchungsplanung und Genehmigungen

Die klinisch wissenschaftlichen Untersuchungen wurden ausgearbeitet und mit den erforderlichen Unterlagen bei der zuständigen Ethikkommission (EK) bzw. bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingereicht. Beide Untersuchungen wurden genehmigt (EK der Charité – Universitätsmedizin Berlin, EK-Nr.: 1832/Si.258 [11-13]; EK des Landes Berlin EK-Nr.: 6 311/07 [14], BfArM, Vorlage-Nr.: 4033188 [14]). Patienten mit einer Nahrungsmittelallergie (NMA) gegenüber Tomaten und/oder Karotten oder mit einer atopischen Dermatitis (AD) wurden im Allergie-Centrum-Charité rekrutiert. Die Durchführung erfolgte gemäß der Prinzipien der ICH-GCP Leitlinie [15] und der Deklaration von Helsinki [16].

### 1.6.2 Untersuchungen

Folgende Untersuchungen wurden im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführt:

- Hautpricktests
- IgE Bestimmungen<sup>1</sup>
- orale Nahrungsmittelprovokationstests (doppelblind, placebokontrolliert)<sup>2</sup>
- Basophilenaktivierungstests (BAT)<sup>3</sup>
- klinische Beurteilung der Haut (SCORAD, TIS Score)<sup>4</sup>
- Thermographie
- Hautphysiologie
- Immunhistochemie der Hautbiopsate<sup>5</sup> (H&E, Epidermisdicke, CD4, CD8, Mastzellen, FoxP3, Ki67)

### 1.6.3 Statistische Auswertung und Publikation

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS. Dabei kamen nicht-parametrische Testmethoden, wie Mann Whitney U Test für ungepaarte Daten oder Wilcoxon Test für gepaarte Daten zur Anwendung. Als statistisch signifikant wurden *P*-Werte von <0,05 angesehen.

Die finalen Manuskripte wurden bei internationalen Fachzeitschriften eingereicht, von Experten begutachtet (*peer-reviewed*) und akzeptiert.

---

<sup>1</sup> Die Blutentnahmen wurden selbstständig durchgeführt. Die IgE-Bestimmungen erfolgten in dem Routine- und Forschungslabor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

<sup>2</sup> Die oralen Nahrungsmittelprovokationstestungen wurden zusätzlich durch ärztliches Personal begleitet.

<sup>3</sup> Der Basophilenaktivierungstests wurde durch den Biologielaboranten Dennis Ernst durchgeführt.

<sup>4</sup> SCORAD und TIS Score wurden vom mitbetreuenden Arzt erhoben.

<sup>5</sup> Die Hautprobenentnahme erfolgte durch den mitbetreuenden Arzt. Probenasservierung, Immunhistochemie und Auswertung wurden selbstständig durchgeführt. Immunhistochemie für FoxP3 und Ki67 erfolgten in Kooperation mit Prof. Loddenkemper, Immunpathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

## 1.7 Ergebnisse

### 1.7.1 Verminderte Ausprägung allergischer Reaktionen bei Nahrungsmittelallergien

#### ***Einfluss von Umweltfaktoren auf das allergische Potential von Tomaten und Karotten***

Für die Untersuchung verschiedener Umweltfaktoren (Stickstoffdüngung, Lichtintensität, Pflanzenernährung, Inokulation mit arbuskulären Mykorrhizapilzen) wurden die Tomaten und Karotten unter definierten Bedingungen angebaut (Gewächshaus, Leibniz-Institut für Gemüse- und Zierpflanzen, Großbeeren, Deutschland).

Die gewonnenen Daten ergaben, dass keine Form der Stickstoffdüngung (Ammonium  $\text{NH}_4^+$ , Nitrat  $\text{NO}_3^-$ , organischer Stickstoff) - weder als Überschuss noch als Mangel - die Hautreaktivität von tomatenallergischen Patienten gegenüber diesen Tomaten veränderte [12]. Auch die unterschiedliche Lichtintensität (100% und 50%) und unterschiedliche Ansätze im Salzgehalt der Pflanzenernährung (niedriger und hoher Salzgehalt) führten zu keinen signifikanten Veränderungen in der Hautreaktivität [12]. Die Ergebnisse der Kolonisierung der Tomatenpflanzen mit arbuskulären Mykorrhizapilzen (AM-Pilzen) zeigten im Vergleich mit den Kontrollpflanzen, dass die Expression von allergenkodierenden Genen in den inokulierten Früchten signifikant höher war. Allerdings fand sich keine nennenswerte Auswirkung auf die Hautreaktion [11].

Bei den Untersuchungen zur Allergenität der Karotten führte nur der Umweltfaktor Licht zu signifikanten Unterschieden im Hauttest (schattiert > ungeschattiert) [Manuskript in Vorbereitung]. Um diesen Unterschied näher zu untersuchen, wurde eine Sorte (Nantaise) weiter verfolgt. So zeigte die schattierte Nantaise (50% Licht:  $5,8 \pm 2,4$  mm Quaddeldurchmesser) eine deutlich stärkere Reaktion im Hautpricktest als die ungeschattierte Nantaise (100% Licht:  $4,7 \pm 2,4$  mm Quaddeldurchmesser,  $P = 0,033$ ) [17].

#### ***Einfluss der genetischen Herkunft von Tomaten- und Karottensorten auf das allergische Potential***

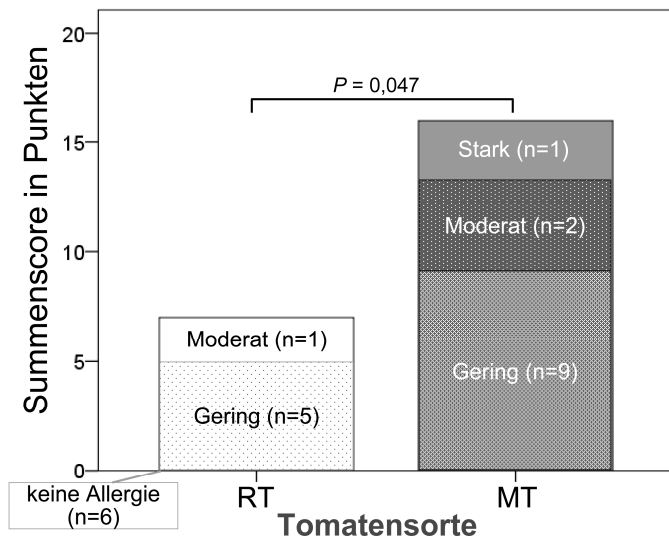
Neben den Umweltfaktoren wurden verschiedene Tomaten- und Karottensorten verglichen. Hierfür wurden 3 unterschiedliche Gruppen untersucht: Landsorten mit älterem genetischen Hintergrund, für den konventionellen biologischen Anbau selektierte Sorten und für den Intensivanbau genutzte Hybridsorten.

Je nach genetischer Herkunft wiesen die Tomatensorten signifikant unterschiedliche Hautreaktionen auf [12]. Die für den konventionellen biologischen Anbau selektierten Sorten und die modernen Hybridsorten führten zu einer deutlich stärkeren Hautreaktion im Vergleich zu den Landsorten. Detaillierter analysiert fanden sich die größten Unterschiede zwischen der Landsorte Reisetomate (RT:  $2,8 \pm 2,1$  mm Quaddeldurchmesser) und der für



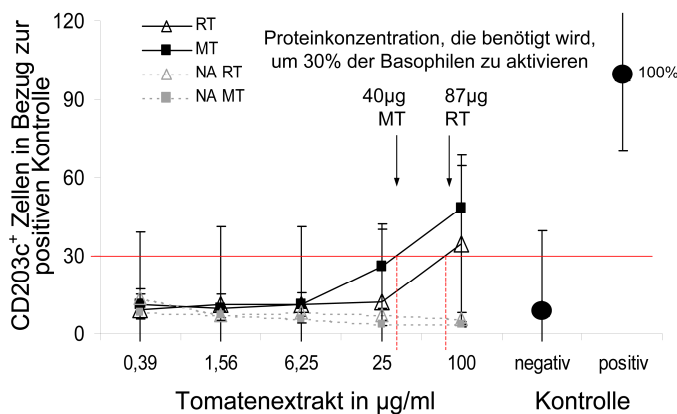
den konventionellen biologischen Anbau selektierten Matina (MT:  $3,5 \pm 2,2$  mm Quaddel-durchmesser,  $P = 0,045$ ) [13].

Um diese Beobachtungen auf ihre klinische Bedeutung zu überprüfen, wurden mittels doppelblinder, placebokontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) tomatenallergische Patienten identifiziert und mit den Tomatensorten RT und MT oral provoziert [13]. Um den Schweregrad der klinischen Reaktion zwischen den zwei Sorten zu spezifizieren wurde ein Symptomscore entwickelt. Tatsächlich war es möglich, signifikante Unterschiede in dem Reaktionsmuster der beiden Tomatensorten RT und MT zu finden (Abbildung 2). Nach der oralen Tomatenprovokation hatten alle Patienten eine mindestens milde Reaktion auf MT, hingegen haben 6 Patienten auf RT gar nicht reagiert. Zudem reagierten mehr Patienten mit objektiven Symptomen auf MT ( $n=12$ , Summenscore = 17 Punkte) als auf RT ( $n=6$ , Summenscore = 7 Punkte,  $P = 0,047$ ).



**Abbildung 2: Tomatensorten genetisch unterschiedlicher Herkunft führen zu unterschiedlichen klinischen Reaktionen.** Die Schwere der Symptome wird als Summenscore dargestellt (y-Achse). Der Summenscore wurde mit folgendem Multiplikationsfaktor berechnet: Anzahl der Patienten (Zahl in Klammern) mit keiner Allergie  $\times 0$ , geringer Allergie  $\times 1$ , moderater Allergie  $\times 2$  und starker Allergie  $\times 3$ ;  $n=12$ , RT – Reisetomate, MT – Matina.

Dieses Ergebnis konnte *in vitro* durch den Basophilenaktivierungstest (BAT) bestätigt werden [13]. Beide Tomatensorten führten zu einer konzentrationsabhängigen Basophilenaktivierung bei tomatenallergischen Patienten ( $n=6$ ; Abbildung 3). Die Basophilenaktivierungskurve zeigte eine Linksverschiebung für den MT-Extrakt und deutet auf eine stärkere Aktivierung der Basophilen durch den MT-Proteinextrakt im Vergleich zur RT hin.

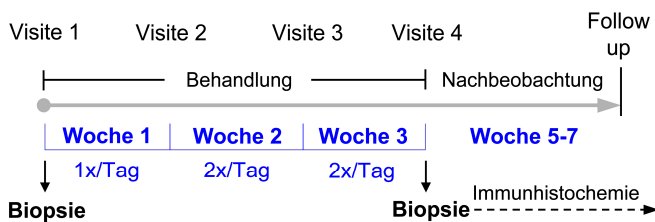


**Abbildung 3: Basophilenaktivierungstest (BAT) mit Reisetomate (RT) und Matina (MT).** Dosis-Wirkungs-Kurve der Tomatenproteinextrakte;  $n=6$ , RT (Dreiecke), MT (Vierecke), NA – nicht-allergische Kontrollprobanden ( $n=3$ ); rote Linie – 30% Basophilenaktivierung.

Bei den Karotten wurden 4 verschiedene Karottensorten (DAU 126/98, DAU 125/02, Nantaise, Flaaway) untersucht. Zwischen den Sorten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [Manuskript in Vorbereitung].

### 1.7.2 Immunmodulatorischer Ansatz bei atopischer Dermatitis

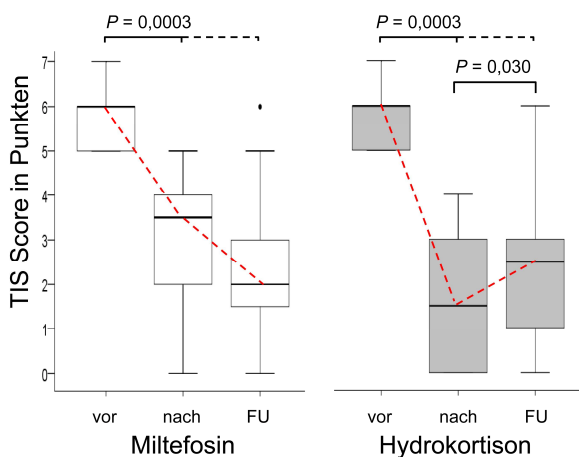
Um die Wirkung eines immunmodulatorisch wirksamen *lipid raft* Moleküls zu untersuchen, wurde die atopische Dermatitis (AD) gewählt [14]. Der Untersuchungsablauf ist exemplarisch in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4: Ablauf der klinischen Untersuchung mit dem *lipid raft* Molekül Miltefosin.** Topische Anwendung von 6% Miltefosin und 1% Hydrokortison, jeweils zwei Tropfen (50 µl) pro Anwendung, erst 1x, dann 2x täglich über 3 Wochen auf eine von atopischer Dermatitis (AD) befallenen Hautstelle im intraindividuellen Vergleich.

### Reduktion der lokalen Entzündung der Haut mittels *lipid raft*

Die klinische Wirksamkeit des *lipid raft* Moleküls Miltefosin wurde anhand des TIS (Three Item Severity) Scores vor und nach der Behandlung erhoben (Abbildung 5). Der mediane TIS Score lag bei allen Patienten und Läsionen vor der Behandlung bei 6 Punkten (Minimum: 5, Maximum: 7). Alle Patienten zeigten nach Behandlung mit Miltefosin (6%-ige Lösung) eine Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes der Haut und 10 von 16 Patienten eine Verbesserung von >1,5 Punkten, wodurch der primäre Endpunkt der Studie erfüllt wurde. Interessanterweise konnte durch die Miltefosin-Behandlung eine persistierende Wirkung nach Absetzen der Therapie beobachtet werden. Die klinische Verbesserung der Hautläsionen während der Behandlung mit Hydrokortison (1%-ige Lösung) war stärker ausgeprägt, zeigte aber eine schnelle und deutliche Rückkehr nach dem Absetzen, im Sinne eines für diese Substanzklasse bekannten *Rebound*-Phänomens.



**Abbildung 5: Klinische Wirksamkeit des *lipid raft* Moleküls Miltefosin,** dargestellt anhand des Three Item Severity (TIS) Scores vor und nach, sowie 4 Wochen nach (FU) 3-wöchiger Behandlung; n=16, schwarzer Punkt – Ausreißer.

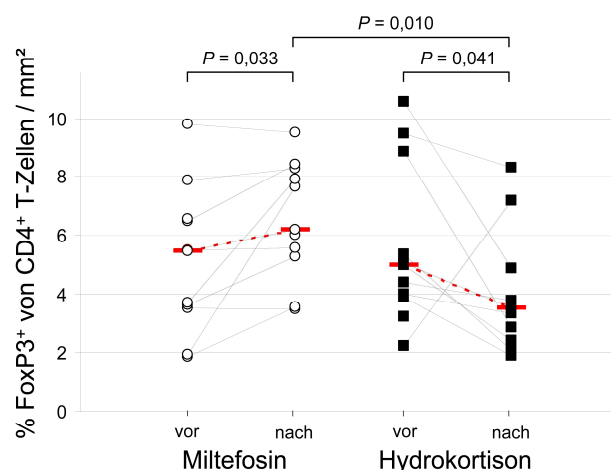
Neben der klinischen Erhebung mittels TIS Score wurden auch thermographische Messungen durchgeführt. Die Thermographie ist eine neuere Methode zur objektiven Messung entzündlicher Vorgänge [18, 19]. Auch hier konnte eine deutliche Reduktion der Ma-

ximaltemperatur in den mit Miltefosin behandelten Hautläsionen detektiert werden, was eine Verringerung der Entzündungsvorgänge vermuten ließ. Hingegen zeigten sich keine Veränderungen in den mit Hydrokortison behandelten Hautläsionen.

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) verminderte sich während der 3-wöchigen Behandlung. Allerdings gab es hier keine signifikanten Unterschiede zwischen Miltefosin und der aktiven Kontrolle (Hydrokortison).

### **Veränderung des Entzündungsinfiltrates in der Haut durch die Behandlung mit einem lipid raft Molekül**

Für die Untersuchung der antientzündlichen Wirkung von Miltefosin auf zellulärer Ebene wurden von 12 Patienten Hautproben vor und nach der Behandlung aus den betroffenen Hautstellen entnommen. Die CD4<sup>+</sup> T-Zellinfiltrate sind unter Miltefosin-Behandlung nur gering, unter Hydrokortison-Behandlung jedoch signifikant zurückgegangen [14]. Im Hinblick der regulatorischen FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-Zellen zeigte sich eine signifikante Steigerung der Anzahl dieser Zellen in den mit Miltefosin behandelten Läsionen bei gleichzeitigem Verlust dieser Zellpopulation unter Hydrokortison-Behandlung (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Anstieg regulatorischer FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T-Zellen nach Miltefosin-Behandlung, jedoch nicht nach Hydrokortison-Behandlung; n=11, roter Strich – Median.**

### **Das lipid raft Molekül Miltefosin löst keine Hautverdünnung aus**

Eine typische Nebenwirkung topischer Kortisonpräparate ist die Hautverdünnung (Atrophie) [20]. Neben der reduzierten Epidermisdicke und der herabgesetzten Zellproliferation, ist v.a. die Schrumpfung der individuellen Zellgröße in der Epidermis ein früher Marker für die Atrophie [21]. Eine Verringerung der Epidermisdicke mit gleichzeitig herabgesetzter Zellproliferation und begleitender Zellschrumpfung konnte nur in den mit Hydrokortison behandelten Läsionen gemessen werden [14]. Alle 3 Marker waren in den mit Miltefosin behandelten Läsionen unverändert, was einerseits atrophogene Eigenschaften von Miltefosin ausschließt, andererseits zusätzlich ein Hinweis sein kann, dass Miltefosin die epidermale Hautbarriere wieder aufbaut, da die Zellproliferation auch für die Neubildung der Haut wichtig ist.

## 1.8 Diskussion

Die Ursachen für die Entstehung allergischer Erkrankungen sind bis heute nicht vollständig bekannt. Sowohl die genetische Prädisposition als auch zahlreiche Umwelteinflüsse spielen für die Manifestation der Erkrankungen eine wichtige Rolle. Auch Nahrungsmittel können durch Umweltfaktoren in ihrer Allergenität verändert werden. So kann z. B. abiotischer als auch biotischer Stress während des Pflanzenwachstums zu Veränderungen qualitativer Eigenschaften der Pflanze führen [22]. Die Expression bestimmter Einzelallergene, sogenannter PR-Proteine (*pathogenesis-related proteins*), kann unter spezifischen Bedingungen modifiziert werden [23-25]. Im Bezug auf Tomaten scheint es jedoch, dass in den durchgeführten Experimenten die Veränderungen von Umweltfaktoren (wie Stickstoffdüngung, Lichtintensität und Salzgehalt) nicht ausreichend waren, um Veränderungen zu verursachen, die klinisch detektiert werden können [12]. Stickstoff ist ein Hauptnährelement der Pflanzen und wichtig für die Biosynthese von Proteinen, somit auch für die Biosynthese von Allergenen. Folglich könnte ein verändertes Angebot von Stickstoff Proteine und dadurch das Allergenprofil einer Pflanze verändern. In den präsentierten Untersuchungen konnte dies nicht nachgewiesen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Versuch, den Einfluss der Stickstoffdüngung (Form und Menge des Stickstoffs) festzustellen, nur an einer geringen Patientenzahl (n=10) untersucht wurde. Etwaige biologische Effekte der unterschiedlichen Stickstoffbehandlung konnten dadurch möglicherweise nicht herausgearbeitet werden.

Als biotischer Einflussfaktor wurde die Inokulation der Tomatenpflanze mit arbuskulären Mykorrhizapilzen (AM-Pilzen) untersucht. Mehr als 80% der Landpflanzen gehen für eine optimale Mineralstoffversorgung eine Symbiose mit diesen Pilzen ein [26, 27]. AM-Pilze können aber auch systemische Reaktionen in der Pflanze hervorrufen, die zu einer erhöhten Expression von Proteinen führen, die für die Abwehr von Pathogenen verantwortlich sind, wie den bereits erwähnten PR-Proteinen [28-30]. Sechs Tomatenallergene sind PR-Proteine: Lyc e 3, Lyc e 4, Lyc e chitinase, Lyc e peroxidase, Lyc e glucanase, Lyc e PR23 ([www.allergome.org](http://www.allergome.org)). So lässt sich vermuten, dass Tomaten von Pflanzen mit einer symbiotischen Beziehung zu AM-Pilzen ein anderes allergenes Potential besitzen als Tomaten von nicht in dieser Symbiose lebenden Pflanzen. Genau dieser Einfluss wurde untersucht [11]. Es konnte nachgewiesen werden, dass die mRNA Expression von allergenkodierenden Genen in den Früchten von Pflanzen mit AM-Pilz-Symbiose heraufreguliert ist. Allerdings waren diese Veränderungen in der mRNA Expression ohne Einfluss auf die Intensität der Hautreaktion. Dies lässt vermuten, dass eine kontrollierte Translation oder ein post-translationaler Prozess die erhöhte mRNA Expression dieser Gene kompensiert [31, 32].

Bei den Tomaten scheint eher der Sortenunterschied einen Einfluss auf die biologische Aktivität zu haben [12, 13]. In einer umfassenden Hauttestung führten die älteren, züchte-

risch kaum veränderten Landsorten zu deutlich geringeren Hautreaktionen als die Tomatensorten, die für den konventionellen Anbau selektiert wurden [12]. Weiterführende Untersuchungen konnten den Unterschied in der Hautreaktivität bestätigen und durch orale Nahrungsmittelprovokationen (DBPCFC) die klinische Bedeutung dieser Befunde bei tomatenallergischen Patienten belegen [13]. Hierzu wurde eine Kohorte von Patienten mit nachgewiesener Tomatenallergie mit jeweils einer der alten Landsorten (Reisetomate – RT) und einer Sorte des konventionellen Anbaus (Matina – MT) oral provoziert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten auf die Landsorte RT gar nicht oder mit mildereren Symptomen reagierten, als auf die konventionelle Sorte MT. Um die Ergebnisse der oralen Tomatenprovokationen quantitativ zu vergleichen, wurde im Rahmen dieser Untersuchung ein Symptomscore entwickelt. Bis jetzt gibt es keinen validierten und standardisierten Symptomscore für die NMA. In dem entwickelten Symptomscore wurden die Symptome unterschiedlich gewichtet. Auch subjektive Symptome wurden berücksichtigt, da diese sich weiter zu objektiven Symptomen entwickeln können [33-35]. Es ist jedoch gewährleistet, dass kein Patient mit ausschließlich subjektiven Symptomen den Status "Allergie" erreicht. Weitere Untersuchungen mit großen Kohorten und mit anderen NMA sind notwendig, um den Symptomscore zu validieren.

Die klinischen Unterschiede zwischen RT und MT konnten auch mit einem *in vitro* Test, dem Basophilenaktivierungstest (BAT), bestätigt werden. Die Dosis-Wirkungskurven von RT und MT wiesen deutliche Unterschiede auf. So führte der MT-Extrakt zu einer Linksverschiebung der Kurve, d.h. zu einer stärkeren Aktivierung der Basophilen bei geringerer Tomatenproteinmenge. Eine unspezifische Basophilenaktivierung wurde ausgeschlossen, da die Basophilen von nicht-allergischen Kontrollen keine Aktivierung zeigten. Zu erwähnen ist, dass die untersuchte Patientenzahl mit  $n=6$  klein war. In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob es mit Hilfe des BATs möglich ist den Schweregrad der klinischen Reaktion zu bestimmen [36]. Dennoch konnte bereits in mehreren Untersuchungen gezeigt werden, dass der BAT eine gute Sensitivität und Spezifität bezüglich des Nachweises wichtiger Nahrungsmittelallergene besitzt [37-39].

Eine molekulare Begründung für die klinischen Unterschiede konnte mit Hilfe des Immunoblots nicht gefunden werden. Die IgE-Bindungsprofile der beiden Proteinextrakte der untersuchten Tomatensorten waren miteinander vergleichbar. Möglicherweise scheinen hierfür molekulare Methoden, mit denen die Epitope der Allergene untersucht werden, sinnvoller zu sein, z. B. mit einem Scan überlappender Peptide [40].

Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur Therapie allergischer Erkrankungen ist die Immunmodulation. Hier werden wichtige Moleküle und Signalwege, die in der Pathogenese allergischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen, beeinflusst. In dieser Promotionsarbeit wurde die Wirksamkeit des *lipid raft* Moleküls Miltefosin bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) untersucht und eine klinische Wirksamkeit nach der topischen

Applikation aufgezeigt [14]. Obwohl Miltefosin innerhalb der 3-wöchigen Behandlung der aktiven Kontrolle (Hydrokortison) nicht überlegen war, zeigte es im Gegensatz zu Hydrokortison einen anhaltenden klinischen Effekt über die 4-wöchige Nachbeobachtungszeit. Dass es sich bei der Verbesserung des klinischen Hautbildes durch Miltefosin um antientzündliche Vorgänge zu handeln scheint, unterstützen die Daten der Thermographie. Hierbei kam es zu einer Verminderung der Maximaltemperatur in den mit Miltefosin behandelten Hautläsionen. Keine messbaren Veränderungen zeigten sich in den mit Hydrokortison behandelten Läsionen. Dies lässt vermuten, dass keine antientzündlichen Prozesse eingeleitet werden, sondern durch Hydrokortison lediglich das entzündungsfördernde Milieu in der Haut transient gehemmt wird. Der hautphysiologische Parameter TEWL konnte durch beide Behandlungen positiv verändert werden und unterstützt die Daten des verbesserten Hautbildes. Der TEWL ist allerdings kein Marker, um die Unterschiede in der Wirkungsweise von Miltefosin und Hydrokortison zu präsentieren. Die Pathomechanismen in der Haut von Patienten mit AD werden vorrangig durch T-Helferzellen gesteuert [41]. Die Behandlung mit Miltefosin führte zu einer Umverteilung der CD4<sup>+</sup> T-Zellen, genauer gesagt zu einer gesteigerten Zahl FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Zellen [14], was durch andere etablierte Therapiemethoden (wie UVA1-Lichttherapie oder Tacrolimus) nicht erzielt werden kann [42]. Ob die Zunahme dieser Zellpopulation in der Haut durch eine verlängerte Überlebensrate hervorgerufen wird, durch eine gesteigerte lokale Proliferation aufgrund des veränderten Zytokinmilieus ausgelöst wird oder durch eine gesteigerte Einwanderung dieser Zellen erfolgt, bleibt offen. Mit Miltefosin eröffnet sich möglicherweise eine neue Option für die topische Therapie der AD. Neben der bereits beschriebenen lokalen immunmodulatorischen Wirkung scheint Miltefosin nicht zur Hautatrophie (eine typische Nebenwirkung topischer Steroide) zu führen. Möglicherweise kann Miltefosin die gestörte Hautbarriere durch eine Normalisierung der Epidermisdicke verbessern, ausgelöst durch eine reduzierte, jedoch nicht vollständig unterdrückte Zellproliferation [14].

Zusammenfassend zeigt die vorgelegte Arbeit, wie neue Behandlungsstrategien allergischer Erkrankungen zukünftig aussehen könnten. Die Vermeidung des allergenen Auslösers trotz Zufuhr der allergenen Quelle (Tomaten essen trotz Tomatenallergie) ist eine Vision, mit der die Lebensqualität der Betroffenen gesteigert werden kann. Mit Hilfe von immunmodulatorisch wirksamen Molekülen werden Krankheitsprozesse nicht einfach nur unterdrückt, sondern können gezielt verändert werden und das Immunsystem zur Selbstregulation stimulieren.

## 1.9 Literaturverzeichnis

1. Ring J, Bachert C, Bauer CP, Czech W. Weißbuch Allergie in Deutschland. 2010. München: Springer Medizin © Urban&Vogel GmbH.
2. Lepp U, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Henzgen M, Heratizadeh A, Huttegger I, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Schäfer C, Szépfalusi Z, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. Leitlinie: Therapiemöglichkeiten bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie. *Allergo J* 2010; 19:187–95.
3. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U, Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitter H, Staab D, Szczepanski R, Vieluf I, Voigtmann I, Worm M. Neurodermitis. *AWMF-Leitlinien-Register* 2008; Nr.013/027.
4. Singh MB, Bhalla PL. Genetic engineering for removing food allergens from plants. *Trends Plant Sci* 2008; 13:257-60.
5. Dahten A, Koch C, Ernst D, Schnoller C, Hartmann S, Worm M. Systemic PPARgamma ligation inhibits allergic immune response in the skin. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2211-8.
6. Koch C, **Dölle S**, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Ruhl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2008.
7. Abramovits W. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:S86-93.
8. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151-60.
9. Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S540-7.
10. Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:261-6.
11. Schwarz D, Welter S, George E, Franken P, Lehmann K, Weckwerth W, **Dölle S**, Worm M. Impact of arbuscular mycorrhizal fungi on the allergenic potential of tomato. *Mycorrhiza* 2011; 21:341-9. [Epub 2010 Nov 10].
12. **Dölle S**, Schwarz D, Lehmann K, Weckwerth W, George E, Worm M, Franken P. Tomato allergy: Impact of genotype and environmental factors on the biological response. *J Sci Food Agric* 2011; 91:2234-40. [Epub 2011 Jul 18]
13. **Dölle S**, Lehmann K, Schwarz D, Welter S, George E, Weckwerth W, Scheler C, Franken P, Worm M. Allergenic activity of different tomato cultivars in tomato allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2011; 41:1643-52. [Epub 2011 Aug 22]

14. **Dölle S**, Hoser D, Rasche C, Loddenkemper C, Maurer M, Zuberbier T, Worm M. Long-term reduction in local inflammation by a lipid raft molecule in atopic dermatitis. *Allergy* 2010; 65:1158-65.
15. ICH-GCP Leitlinie, ICH-GCP guideline "Leitlinie zur guten klinischen Praxis" (CPMP/ICH/135/95). 17. Januar 1997.
16. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *World Medical Association. As revised in Somerset West, Republic of South Africa* October 1996.
17. **Dölle S**, Schwarz D, Roß D, Ernst D, Lehmann K, Scheler C, Franken P, George E, Worm M. Impact of abiotic environmental factors on the allergenicity of carrots. *XXVIII. EAACI Congres in Warsaw* 2009; Poster.
18. Clark AT, Mangat JS, Tay SS, King Y, Monk CJ, White PA, Ewan PW. Facial thermography is a sensitive and specific method for assessing food challenge outcome. *Allergy* 2007; 62:744-9.
19. Larbig M, Burtin B, Martin L, Stamm H, Luettig B, Hohlfeld JM, Krug N. Facial thermography is a sensitive tool to determine antihistaminic activity: comparison of levocetirizine and fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62:158-64.
20. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1-15; quiz 16-8.
21. Delforno C, Holt PJ, Marks R. Corticosteroid effect on epidermal cell size. *Br J Dermatol* 1978; 98:619-23.
22. Dorais M, Papadopoulos AP, Gosselin A. Greenhouse tomato fruit quality. *Hort Rev* 2001; 26:239-319.
23. Akiyama T, Arumugam Pillai M. Molecular cloning, characterization and in vitro expression of a novel endo-1,3-beta-glucanase up-regulated by ABA and drought stress in rice (*Oryza sativa* L.). *Plant Sci* 2001; 161:1089-1098.
24. Gao CQ, Wang YC, Liu GF, Wang C, Jiang J, Yang CP. Cloning of ten peroxidase (POD) genes from *Tamarix hispida* and characterization of their responses to abiotic stress. *Plant Mol Biol Rep* 2010; 28:77-89.
25. Wu XF, Wang CL, Xie EB, Gao Y, Fan YL, Liu PQ, Zhao KJ. Molecular cloning and characterization of the promoter for the multiple stress-inducible gene BjCHI1 from *Brassica juncea*. *Planta* 2009; 229:1231-1242.
26. Marschner H, Dell B. Nutrient uptake in mycorrhizal symbiosis. *Plant Soil* 1994; 159:89-102.



27. Smith SE, Read DJ. Mycorrhizal symbiosis. 2008. London: Academic.
28. Liu J, Maldonado-Mendoza I, Lopez-Meyer M, Cheung F, Town CD, Harrison MJ. Arbuscular mycorrhizal symbiosis is accompanied by local and systemic alterations in gene expression and an increase in disease resistance in the shoots. *Plant J* 2007; 50:529-44.
29. Lingua G, D'Agostino G, Massa N, Antosiano M, Berta G. Mycorrhiza-induced differential response to a yellows disease in tomato. *Mycorrhiza* 2002; 12:191-8.
30. Fritz M, Jakobsen I, Lyngkjaer MF, Thordal-Christensen H, Pons-Kuhnemann J. Arbuscular mycorrhiza reduces susceptibility of tomato to *Alternaria solani*. *Mycorrhiza* 2006; 16:413-9.
31. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wuthrich B, Luttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, Kastner M, Vieths S. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy* 2002; 57:228-35.
32. Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142:99-115.
33. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987; 17:33-42.
34. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, Incorvaia C, Zanussi C. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy* 1993; 71:470-6.
35. Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:215-9.
36. Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, MacGlashan DW, Jr., Poulsen LK, Gibbs BF. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141:79-90.
37. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow cytometric analysis of in vitro activated basophils, specific IgE and skin tests in the diagnosis of pollen-associated food allergy. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 64:28-33.
38. Erdmann SM, Heussen N, Moll-Slodowy S, Merk HF, Sachs B. CD63 expression on basophils as a tool for the diagnosis of pollen-associated food allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:607-14.
39. Erdmann SM, Sachs B, Schmidt A, Merk HF, Scheiner O, Moll-Slodowy S, Sauer I, Kwiecien R, Maderegger B, Hoffmann-Sommergruber K. In vitro analysis of birch-

- pollen-associated food allergy by use of recombinant allergens in the basophil activation test. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:230-8.
40. Ruppel E, Ay B, Boisguerin P, **Dölle S**, Worm M, Volkmer R. Identification of IgE binding to Api g 1-derived peptides. *Chembiochem* 2010; 11:2283-93.
41. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1878-91.
42. Caproni M, Torchia D, Antiga E, Volpi W, del Bianco E, Fabbri P. The effects of tacrolimus ointment on regulatory T lymphocytes in atopic dermatitis. *J Clin Immunol* 2006; 26:370-5.

## 2 Erklärung über den Anteil der Publikationen als Promotionsleistung

Die Promovendin Sabine Dölle hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

**Dölle S**, Lehmann K, Schwarz D, Weckwerth W, Scheler C, George E, Franken P, Worm M. Allergenic activity of different tomato cultivars in tomato allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2011 Nov; 41:1643-52. [Epub 2011 Aug 22] Impact-Factor: 4.084

- Patientenrekrutierung und klinische Durchführung der Untersuchung	70%
- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik	85%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes	80%
<u>Gesamtanteil</u>	<u>79%</u>

**Dölle S**, Schwarz D, Lehmann K, Weckwerth W, George E, Worm M, Franken P. Tomato allergy: Impact of genotype and environmental factors on the biological response. *J Sci Food Agric* 2011 Sep; 91:2234-40. [Epub 2011 Jul 18] Impact-Factor: 1.386

- Patientenrekrutierung, Hautpricktestung	70%
- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik	80%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes	75%
<u>Gesamtanteil</u>	<u>75%</u>

Schwarz D, Welter S, George E, Franken P, Lehmann K, Weckwerth W, **Dölle S**, Worm M. Impact of arbuscular mycorrhizal fungi on the allergenic potential of tomato. *Mycorrhiza* 2011 Jul; 21:341-9. [Epub 2010 Nov 10] Impact-Factor: 2.650

- Patientenrekrutierung, Hautpricktestung, Patientenkontakt, Nachbetreuung	40%
- RNA Analysen	0%
- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik	40%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes	40%
<u>Gesamtanteil</u>	<u>30%</u>

**Dölle S**, Hoser D, Rasche C, Loddenkemper C, Maurer M, Zuberbier T, Worm M. Long-term reduction in local inflammation by a lipid raft molecule in atopic dermatitis. *Allergy* 2010 Sep; 65:1158-65. Impact-Factor: 6.380

- Erarbeitung Studienprotokoll und Anmeldung der klinischen Studie	80%
- Durchführung der klinischen Studie	70%
- Immunhistochemie humaner Hautbiopsate (H&E, CD4, CD8, FoxP3, Ki67)	70%
- Thermographie und Hautphysiologie	100%
- Datenauswertung, graphische Darstellung und Statistik	90%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes	80%
<u>Gesamtanteil</u>	<u>85%</u>

### **3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

**Dölle et al. Allergenic activity of different tomato cultivars in tomato allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2011 (11 Seiten)**

**Dölle et al. Tomato allergy: Impact of genotype and environmental factors on the biological response. *J Sci Food Agric* 2011 (7 Seiten)**

**Schwarz et al. Impact of arbuscular mycorrhizal fungi on the allergenic potential of tomato. *Mycorrhiza* 2011 (9 Seiten)**

**Dölle et al. Long-term reduction in local inflammation by a lipid raft molecule in atopic dermatitis. *Allergy* 2010 (8 Seiten)**

## **4 Lebenslauf**

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



## 5 Publikationsliste

### Originalarbeiten (peer-reviewed):

**Dölle S**, Lehmann K, Schwarz D, Weckwerth W, Scheler C, George E, Franken P, Worm M. Allergenic activity of different tomato cultivars in tomato allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 2011 Nov; 41:1643-52. [Epub 2011 Aug 22]

**Dölle S**, Schwarz D, Lehmann K, Weckwerth W, George E, Worm M, Franken P. Tomato allergy: Impact of genotype and environmental factors on the biological response. *J Sci Food Agric* 2011 Sep; 91:2234-40. [Epub 2011 Jul 18]

Schwarz D, Welter S, George E, Franken P, Lehmann K, Weckwerth W, **Dölle S**, Worm M. Impact of arbuscular mycorrhizal fungi on the allergenic potential of tomato. *Mycorrhiza* 2011 Jul; 21:341-9. [Epub 2010 Nov 10]

Ruppel E, Aÿ B, Boisguerin P, **Dölle S**, Worm M, Volkmer R. Identification of IgE binding to Api g 1-derived peptides. *Chembiochem*. 2010 Nov 2; 11:2283-93.

**Dölle S**, Hoser D, Rasche C, Loddenkemper C, Maurer M, Zuberbier T, Worm M. Long-term reduction in local inflammation by a lipid raft molecule in atopic dermatitis. *Allergy* 2010 Sep; 65:1158-65.

Bässler OY, Weiss J, Wienkoop S, Lehmann K, Scheler C, **Dölle S**, Schwarz D, Franken P, George E, Worm M, Weckwerth W. Evidence for Novel Tomato Seed Allergens: IgE-Reactive Legumin and Vicilin Proteins Identified by Multidimensional Protein Fractionation-Mass Spectrometry and in Silico Epitope Modeling. *J Proteome Res*. 2009 Mar; 8:1111-22.

Worm M, Fiedler E-M, **Dölle S**, Schink T, Hemmer W, Jarisch R, Zuberbier T. Exogenous Histamine Aggravates Eczema in a Subgroup of Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Dermato Venereol* 2009 Jan; 89:52-56.

Koch C, **Dölle S**, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2008 Apr; 158:786-92.

### Sonstige Publikationen:

März 2012: **Dölle S**, Hompes S, Grünhagen J, Worm M. Nahrungsmittelassozierte Anaphylaxie: Daten aus dem Anaphylaxie-Register. *Hautarzt* 2012; Mar 21. [Epub ahead of print]

April 2010: Worm M, **Dölle S**. „Klinische Bedeutung der Nahrungsmittelallergene“ Kapitel I.2.1 in *Allergene in Lebensmitteln*, Behr's Verlag

- März 2008: **Dölle S**, Worm M. „Therapie der atopischen Dermatitis“ in *Der Allgemeinarzt* (Heft 5)
- September 2007: Schwarz D, Franken P, George E, Worm M, **Dölle S**, Lehmann K, Scherer C, Weckwerth W, Bäßler O. „Allergisch auf Gemüse?“ in *BMEVL-Forschungsreport* (Heft 2)
- April 2007: **Dölle S**, Worm M. „Nahrungsmittelunverträglichkeiten“ Kapitel 4.7 in *www.derma-net-online.de* (jährlich aktualisiertes Online-Lehrbuch für Dermatologen)
- Dezember 2006: **Dölle S**, Worm M. „Diagnostik und Therapie der Atopischen Dermatitis“ in *Haut* (Heft 6, Band XVII)
- Abstracts:
- September 2011 **„Apathogene *Escherichia coli* Nissle 1917 bei Gräserpollenallergikern – Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus einer placebo-kontrollierten Studie“** Poster und Vortrag, 6. Gemeinsamer Deutscher Allergie-Kongress in Wiesbaden, Deutschland
- Oktober 2010 **„Basophil activation test – a useful tool in food allergy?“** Vortrag, EuroBAT 2010 Meeting in München, Deutschland
- September 2010 **„Häufigkeit positiver Provokationstestungen nicht-IgE-abhängiger Unverträglichkeitsreaktionen“** Poster, 5. Gemeinsamer Deutscher Allergie-Kongress in Hannover, Deutschland
- Juni 2009 **„Impact of abiotic environmental factors on the allergenicity of carrots“** Poster, XXVIII. EAACI-Kongress in Warschau, Polen
- September 2008 **„Allergene Potential zwei verschiedener Tomatensorten in vivo“** Poster, 3. Gemeinsamer Deutscher Allergie-Kongress in Erfurt, Deutschland
- Juni 2008 **„Clinical efficacy of Miltefosine in Atopic Dermatitis - a parallel controlled trial“** Poster, XXVII. EAACI-Kongress in Barcelona, Spanien
- März 2008 **„Identifizierung und Charakterisierung von Gemüse-Allergikern“** Vortrag, 20. Mainzer Allergie-Workshop, Mainz, Deutschland
- März 2007 **„Sesam als Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen“** Vortrag, 19. Mainzer Allergie-Workshop, Mainz, Deutschland
- Juni 2006 **„Impact of Oral Fatty Acid Supplementation on the Allergic Immune Response in Atopic Eczema“** Vortrag und Poster, XXV. EAACI-Kongress in Wien, Österreich



## **Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Sabine Dölle, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Neue Therapieansätze bei der Nahrungsmittelallergie und der atopischen Dermatitis** selbst und ohne Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm für die Bereitstellung der Thematik, für die außergewöhnliche Betreuung und für das Vertrauen in meine wissenschaftlichen Fähigkeiten. Sie hat mir die Möglichkeit gegeben an zahlreichen erstklassigen Konferenzen teilzunehmen und mich mit vielseitigen praktischen und wissenschaftlichen Tipps sehr unterstützt.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. med. Margitta Worm für die Kooperation mit dem IGZ, der Proteome Factory, Wolfram Weckwerth und JADO Technologies GmbH, ohne deren Zusammenarbeit diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Ebenso möchte ich mich bei unseren Kooperationspartnern für die gute Zusammenarbeit bedanken. Dabei gilt mein Dank besonders PD Dr. rer. nat. Philipp Franken, Dr. agr. Dietmar Schwarz, Dr. rer. nat. Karola Lehmann und Saskia Welter, die mir das *Know-how* ihrer wissenschaftlichen Expertise vermittelt haben.

Der gesamten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Margitta Worm und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Allergie-Centrums-Charité möchte ich herzlich für die hilfsbereite und außerordentlich freundliche Arbeitsatmosphäre danken. Mein besonderer Dank gebührt Dr. rer. nat. Christin Weise, Dennis Ernst, Dr. med. Claudia Rasche, Dana Hoser, Stephanie Hompes, Dr. phil. Andrea Schietinger, Anne Wille und Elvira Ruppel, die mir nicht nur fachlich, sondern auch freundschaftlich stets zur Seite standen und stehen.

Ich möchte mich bei Dr. med. Claudia Rasche, Dr. med. Hae-Hyuk Lee, Dr. rer. medic. Eva-Maria Fiedler, Thomas und Andreas Braunsberg für die Unterstützung bei der Patientenbehandlung bedanken. Ebenso möchte ich den Probanden, die an diesen Untersuchungen teilgenommen haben, für ihre Kooperation danken.

Ich danke Prof. Dr. med. Christoph Loddenkemper für die Durchführung der FoxP3 und Ki67 Färbungen und für die fachliche Hilfe bei der Interpretation.

Ich danke meinen Freunden Dr. rer. nat. Henriette Kirchner, Dr. rer. nat. Henrik Potteck und Dr. rer. nat. Antje Fischer-Rosinský für Ihre Hilfe bei unsicheren englischen Formulierungen.

Nicht zu Letzt danke ich meinem Freund Sebastian Bierke für seine bedingungslose Unterstützung und grenzenlose Liebe. Ebenso danke ich meinen Eltern von Herzen, die immer für mich da sind.