

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

## **Neue Aspekte der serologischen Diagnostik in der Allergologie**



Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt von  
Dr. med. Donata E. H. Gellrich  
München 2020

*Meiner Familie*

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung
2. Fragestellungen
3. Zusammenfassung der Teilprojekte
  - 3.1. Der Einsatz von komponentenbasierter molekularer Diagnostik in der Allergologie zur Verbesserung der Diagnosefindung
    - 3.1.1. Die Untersuchung der klinischen Bedeutung neu identifizierter und kommerziell erhältlicher Allergenkomponenten
    - 3.1.2. Die Anwendbarkeit komponentenbasierter molekularer Diagnostik bei der Bewertung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung
  - 3.2. Die Identifizierung longitudinaler Veränderungen der Sensibilisierungsmuster im Wandel der Zeit seit Implementierung serologischer Allergiediagnostik in der klinischen Routine
  - 3.3. Der Einsatz serologischer Multiplex Array Diagnostik zur Abschätzung möglicher (unerwünschter) Therapieeffekte bei spezifischer Immuntherapie
4. Zusammenfassung und Ausblick
5. Literatur
6. Danksagung
7. Schriftenverzeichnis
  - 7.1. Übersicht
  - 7.2. Sonderdrucke der Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

## **1. Einleitung**

In Deutschland tritt bei fast jedem Dritten im Laufe seines Lebens eine allergische Erkrankung auf (Langen et al. 2013). Besteht der Verdacht auf eine Allergie, kommt umfangreiche Diagnostik zum Einsatz, vornehmlich durch Fachärzte für Dermatologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Pädiatrie und Pulmologie. Die Verwendung serologischer Diagnostik hat in der Allergologie in den letzten Jahrzehnten eine immer größere Verbreitung gefunden. Insbesondere bei der Überprüfung eines ersten Verdachts auf eine allergische Erkrankung gehört serologische *in vitro*-Diagnostik neben dem *in vivo*-Verfahren des Hautpricktests mittlerweile zum diagnostischen Standard.

Als das Immunglobulin E (IgE) im Jahr 1967 als letzte humane Immunglobulinklasse und Vermittler einer Typ-I-Allergie entdeckt worden war, begann die rasche Entwicklung serologischer Allergiediagnostik (Ishizaka et al. 1967; Johansson und Bennich 1967; Wide et al. 1967). Wenige Jahre später, 1972, gelang die Etablierung einer sehr sensitiven Messmethode zum Nachweis allergenspezifischer IgE, die als Radio-Allergo-Sorbent-Test und auch unter dem Akronym RAST bekannt geworden ist (Ceska und Lundkvist 1972), und, in verschiedenartiger Modifikation, vor allem als Enzyme-Allergo-Sorbent-Test (EAST), bis heute angewendet wird.

In den ersten Jahrzehnten der Anwendung des RAST und EAST wurden allergenspezifische IgE nahezu ausschließlich gegenüber Allergenextrakten, die aus natürlichen Allergenquellen gewonnen werden und eine Mischung von Einzelallergenen enthalten, nachgewiesen. In den letzten Jahren konnten zunehmend Einzelallergenkomponenten identifiziert, charakterisiert und hergestellt werden, sodass komponentenbasierte molekulare Allergiediagnostik zunehmend Anwendung in der klinischen Routinediagnostik findet. Neben dieser Weiterentwicklung erfuhr auch das Nachweisverfahren allergenspezifischer IgE im Verlauf einige Veränderungen, sowohl den Allergenträger als auch die Messmethodik und den Grad der Automatisierung betreffend. So kann heute auf der Basis der Biochip-Technologie ein umfassendes Sensibilisierungsprofil erstellt werden, indem spezifische IgE gegen ein großes Panel an verschiedenen Allergenextrakten und Einzelkomponenten quantifiziert werden.

Ziel des vorliegenden Habilitationsprojektes ist es, neue Aspekte der serologischen Diagnostik in der Allergologie zu evaluieren. Vor dem Hintergrund, dass Allergien in Deutschland inzwischen als Volkskrankheit mit weiterhin steigender Prävalenz zu

werten sind, ist gemäß dem Positionspapier der Kommission Umweltmedizin am Robert-Koch-Institut „insbesondere auch aus der Sicht der Verantwortung gegenüber der jungen Generation, zu fordern, dass in allen Ebenen (Forschung, Versorgung, Administration) die Anstrengungen verstärkt werden, das „Allergieproblem in Deutschland“ als ernstes Problem unseres Gesundheitswesens zu begreifen und zu handeln“ (Bergmann et al. 2016). Die Studien des vorliegenden Habilitationsprojekts sollen einen kleinen Beitrag dazu leisten, die serologische Diagnostik von Allergien zu verbessern.

## **2. Fragestellungen**

Im Rahmen der Habilitation soll der Einsatz der serologischen Diagnostik in der Allergologie aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden:

- 1) Der Einsatz von komponentenbasierter molekularer Diagnostik in der Allergologie zur Verbesserung der Diagnosefindung:
  - 1.1. Die Untersuchung der klinischen Bedeutung neu identifizierter und kommerziell erhältlicher Einzelallergenkomponenten
  - 1.2. Die Anwendbarkeit komponentenbasierter molekularer Diagnostik bei der Bewertung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung
- 2) Die Identifizierung longitudinaler Veränderungen der Sensibilisierungsmuster im Wandel der Zeit seit Implementierung serologischer Allergiediagnostik in der klinischen Routine
- 3) Der Einsatz serologischer Multiplex Array Diagnostik zur Abschätzung möglicher (unerwünschter) Therapieeffekte bei spezifischer Immuntherapie

### **3. Zusammenfassung der Teilprojekte**

#### **3. 1. 1.**

#### **Der Einsatz komponentenbasierter molekularer Diagnostik in der Allergologie zur Verbesserung der Diagnosefindung: Die Untersuchung der klinischen Bedeutung neu identifizierter und kommerziell-erhältlicher Allergenkomponenten**

##### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung**

In jüngerer Zeit wird der Nachweis allergenspezifischer IgE gegen natürliche Allergenextrakte zunehmend verlassen zugunsten des Nachweises allergenspezifischer Antikörper gegen einzelne Allergenkomponenten. Diese Vorgehensweise hat verschiedene Vorteile: In vielen Fällen gelingt es, das die Sensibilisierung auslösende Einzelallergen zu identifizieren, wodurch erkennbar wird, ob die Sensibilisierung genuin auf die betroffene Allergenquelle zurückzuführen ist oder einer Kreuzreaktion, beispielsweise auf Panallergene oder Strukturhomologe einer anderen Allergenquelle, entspricht. Dies erlaubt eine molekulare Einschätzung und Bewertung von polyvalenten Sensibilisierungen und ermöglicht, die Therapieaussichten einer allergenspezifischen Immuntherapie im Vorfeld besser einzuschätzen. Ferner erlaubt Komponentendiagnostik eine Risikoabschätzung von Sensibilisierungen, insbesondere bei Nahrungsmittelallergien. Bei zunehmender Verbreitung der sehr vorteilhaften komponentenbasierten Allergiediagnostik werden weiterhin fortlaufend neue Einzelallergene identifiziert. Obwohl die neu identifizierten Allergenkomponenten häufig nur in kleinen Fallzahlen charakterisiert sind, werden teilweise Testverfahren zum Nachweis einer Sensibilisierung kommerziell angeboten. So steht dem allergologisch tätigen Arzt eine wachsende Vielzahl verschiedener Testmöglichkeiten im Bereich der komponentenbasierten Allergiediagnostik zur Verfügung, ohne dass die klinische Bedeutung eines potentiellen Sensibilisierungsnachweises immer bekannt ist. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl die Prävalenz als auch die klinische Relevanz der Sensibilisierung gegenüber Einzelkomponenten geographisch unterschiedlich ausfallen, sodass Studienergebnisse aus anderen Ländern nicht ohne Weiteres auf die eigene Patientenpopulation übertragen werden können.

Daher werden in unserer Arbeitsgruppe seit einigen Jahren die Prävalenz und klinische Relevanz von allergenspezifischen IgE gegenüber Einzelallergenen untersucht: Beispielsweise wurde der Nutzen der Diagnostik mit Einzelkomponenten bei der Katzenallergie überprüft (Eder et al. 2016). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die IgE-Titer auf das native Gesamtextrakt der Katze sowie auf Fel d 1 die klinische Relevanz der Sensibilisierung zuverlässiger vorhersagen konnten als ein Hautpricktest, wohingegen der Einsatz der Komponenten Fel d 2 und Fel d 4 keinen Mehrwert in der klinischen Routinediagnostik ergab und somit ganz bestimmten, am ehesten wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten bleiben dürfte.

In dem vorliegenden Habilitationsprojekt wurde die klinische Bedeutung einzelner Allergenkomponenten der Birke und der Esche in unserem Patientenkollektiv untersucht – insbesondere mit der Fragestellung, ob der Nachweis spezifischer IgE gegenüber diesen Einzelkomponenten in die allergologische Routinediagnostik integriert werden sollte.

### **3.1.1. a) The clinical impact of Bet v 6 in birch pollen sensitized patients.**

**Gellrich D** et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017

Das Repertoire an Birkenallergenkomponenten, die zur Testung in der klinischen Routine kommerziell erhältlich sind, ist überschaubar, verglichen mit der großen Anzahl an längst identifizierten Allergenkomponenten. Vor wenigen Jahren kam ein Testallergen zum Nachweis von allergenspezifischen IgE gegen Bet v 6, einem Minorallergen der Birke, auf den Markt. Bislang existierte nur eine einzige Studie weltweit zur Prävalenz von Bet v 6-Sensibilisierung, die je nach Studienarm mit 32% bzw. 12% angegeben wurde (Karamloo et al 1999), allerdings bei einem erheblichem Selektionsbias, wie von den Autoren selbst eingeräumt wird.

Bei etwa 5% unserer Patienten mit Birkenpollensensibilisierung ist das auslösende Allergen unklar, da trotz positiven Hautpricktests und nachweisbarer IgE auf Birkenpollenextrakt keine Sensibilisierung gegenüber den Einzelkomponenten Bet v 1, Bet v 2 oder Bet v 4 noch gegenüber kreuzreagierenden Kohlenhydrat-Determinanten (CCDs) feststellbar ist. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass ein Teil dieser Patienten auch allergische Beschwerden bei Birkenpollenexposition aufweist, stellte sich die Frage, ob der Nachweis allergenspezifischer IgE auf Bet v 6 die diagnostische Lücke schließen könnte. Bei 57 Patienten, die trotz

nachweislicher IgE gegenüber natürlichem Birkenpollenextrakt keine Sensibilisierung gegenüber Bet 1, Bet v 2, Bet v 4 und CCDs zeigten, konnten nur in zwei Fällen (4%) IgE gegenüber Bet v 6 nachgewiesen werden. In einer Kontrollgruppe von 57 Patienten, die unabhängig des Sensibilisierungsprofils aus einem Gesamtkollektiv von 1064 Birkensensibilisierten zufällig ausgewählt wurden, waren drei Patienten (5%) gegenüber Bet v 6 sensibilisiert. Somit schließen wir auf eine Prävalenz der Bet v 6-Sensibilisierung unter Birkenpollensensibilisierten hierzulande von nur 4-5%. Keiner der insgesamt fünf Patienten mit IgE-Nachweis gegenüber Bet v 6 hatte bei Birkenpollenexposition allergische Beschwerden, allerdings war die Asthmaprävalenz unter diesen fünf Patienten höher als in der restlichen Studienpopulation, ebenso auch die Rate an polyvalenter Sensibilisierung. Bei deutlich breiterem IgE-Repertoire und zugleich deutlich höherem Alter der Patienten mit Bet v 6-Sensibilisierung ist anzunehmen, dass eine Bet v 6-Sensibilisierung erst im Rahmen des sog. Allergic spreading im Laufe des Lebens auftritt. Da die Sensibilisierung gegenüber Majorallergenen üblicherweise derjenigen gegenüber Minorallergenen vorangeht und da zwei Patienten isoliert IgE nur gegen Bet v 6 zeigten, erscheint denkbar, dass diese Bet v 6-Sensibilisierung nicht genuin durch Birkenpollenexposition ausgelöst worden ist. Möglicherweise ist Bet v 6 ein Panallergen und die Sensibilisierung als Folge einer Kreuzreaktion zu betrachten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Sensibilisierung gegenüber Bet v 6 hierzulande eine Prävalenz von 4-5% aufweist und häufig mit asthmatischen Beschwerden assoziiert ist. Vermutlich tritt eine Bet v 6-Sensibilisierung vor allem im Rahmen eines allergic spreading als Ausdruck einer Kreuzreaktion auf. Unabhängig dieser Charakterisierung von Bet v 6 als mögliches Panallergen erlauben unsere Ergebnisse die klare Aussage, dass eine Integration von Bet v 6 in das Repertoire unserer klinischen Routinediagnostik nicht sinnvoll ist.



### 3.1.1. b) **Component Resolved Analysis of Ash Pollen Allergy in Bavaria**

Eder K, Gellrich D et al. *Allergy, Asthma and Clin Immunol.* 2018

In Deutschland sind etwa 9,4% der Erwachsenen gegenüber Eschenpollen sensibilisiert (Haftenberger et al. 2013). Tatsächlich ist aber von einer großen Dunkelziffer auszugehen, da die Pollensaison der Esche mit derjenigen der frühblühenden Bäume überlappt und allergische Beschwerden durch eine Eschenallergie somit häufig übersehen werden (Hemmer et al. 2000). Zudem gehört der Sensibilisierungsnachweis gegenüber Esche hierzulande vielfach nicht zur Routinediagnostik.

Anders als bei dem Olivenbaum, der wie die Esche zur Familie der Ölbaumgewächse (*Oleaceae*) gehört, stehen zum Nachweis einer Eschensensibilisierung kaum kommerziell erhältliche rekombinante Testallergene zur Verfügung. Da das Majorallergen der Esche, Fra e 1, eine hohe Strukturähnlichkeit mit dem Majorallergen des Olivenbaums, Ole e 1, aufweist, besteht eine starke Kreuzreaktivität zwischen den beiden Glykoproteinen. Die vorliegende Studie hatte daher das Ziel zu untersuchen, ob es im klinischen Alltag sinnvoll wäre, eine Eschensensibilisierung durch komponentenbasierte Serologie auf Basis der rekombinanten Testallergene für den Olivenbaum, Ole e 1, Ole e 7 und Ole e 9, zu untersuchen.

66 Eschenallergiker sowie 47 Patienten, die eine klinisch stumme Sensibilisierung auf Esche aufwiesen, wurden hinsichtlich ihres Sensibilisierungsprofils auf das Majorallergen Ole e 1 sowie die Minorallergene Ole e 7 und Ole e 9 sowie das native Eschenpollenextrakt untersucht. Hierbei zeigten die IgE-Titer auf das native Gesamtextrakt der Esche sowie der Hautpricktest die klinische Relevanz der Sensibilisierung zuverlässiger an als der IgE-Titer auf das Majorallergen Ole e 1. Anders als in Studien aus anderen Breitengraden publiziert (Moreno-Aguilar 2008; Quiralte et al. 2007), waren allergenspezifische IgE gegenüber den Minorallergenen Ole e 7 und Ole e 9 in unserer Studienpopulation nur in Einzelfällen nachweisbar. Alle fünf Patienten, die gegenüber Ole e 7 und/oder Ole e 9 sensibilisiert waren, hatten Asthma. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus anderen Ländern, in denen eine Sensibilisierung gegenüber Ole e 7 und Ole e 9 ebenfalls mit einer höheren Prävalanz asthmatischer Beschwerden assoziiert ist (Barber et al. 2007a, Barber et al. 2007b). Bei allen Patienten mit Sensibilisierung gegenüber Ole e 7 und/oder Ole

e 9 waren jeweils auch IgE auf Ole e 1 und das native Eschenpollenextrakt vorhanden. Somit trat klar zutage, dass der Einsatz der Komponenten Ole e 7 und Ole e 9 hierzulande in der klinischen Routinediagnostik nicht sinnvoll ist.

Bezogen auf andere Allergene finden sich in der Literatur Hinweise, dass ein hoher Wert im Hautpricktest oder ein hoher IgE-Titer gegenüber Allergenextrakten ein Indikator dafür darstellen können, dass die Sensibilisierung klinisch relevant ist (Eder et al. 2016). Daher wurden in der vorliegenden Studie die Ergebnisse des Pricktests und die IgE-Titer gegenüber Eschenextrakt oder Ole e 1 bei Eschenallergikern und den klinisch stumm Eschensensibilisierten verglichen. Allerdings ließ sich bei keinem einzigen Parameter ein signifikanter Unterschied nachweisen, sodass bei unklarer klinischer Relevanz immer ein Provokationstest notwendig ist.

Es lässt sich zusammenfassen, dass der Nachweis von IgE gegenüber Allergenkomponenten des Olivenbaums eine Eschensensibilisierung weniger zuverlässig anzeigt als Diagnostik mit extraktbasierten Testallergenen, die im Rahmen eines Hautpricktests verwendet werden und auch bei serologischen Nachweisverfahren zur Anwendung kommen können. Die Prävalenz von IgE gegenüber Ole e 7 und Ole e 9 hierzulande ist niedrig, eine Sensibilisierung ist mit einer hohen Rate von Asthma assoziiert. Weder die Quaddelgröße im Hautpricktest noch irgendein IgE-Titer gegenüber Eschenallergenextrakt oder Olivenbaumallergenkomponenten erlauben eine Aussage über die klinische Relevanz einer Eschensensibilisierung.

### **Teilprojekt 3.1.2.**

#### **Der Einsatz komponentenbasierter molekularer Diagnostik in der Allergologie zur Verbesserung der Diagnosefindung: Die Anwendbarkeit komponentenbasierter molekularer Diagnostik bei der Bewertung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung**

##### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung**

Nach der allgemeinen Lehrmeinung erlaubt eine positive serologische Testung noch keine Aussage über die klinische Relevanz der nachgewiesenen Sensibilisierung. Einfach formuliert, kann ein Mensch trotz nachgewiesener Sensibilisierung auf Birke im Frühjahr völlig beschwerdefrei sein, wohingegen ein anderes Individuum mit vergleichbarem Sensibilisierungsnachweis massive allergische Beschwerden während der Pollenflugsaison aufweist. Daher ist eine Allergenprovokationstestung nach wie vor als Goldstandard zur Bewertung der klinischen Relevanz anzusehen. Auch die AWMF-Leitlinien zur allergenspezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen empfehlen (Pfaar et al. 2014), insbesondere bei perennialen Allergenen, die Durchführung von Provokationstestungen zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung. Allerdings ist der zeitliche und personelle Aufwand der Provokationstestungen so hoch, dass im praktischen Alltag häufig darauf verzichtet und nach Alternativen zur Provokationstestung gesucht wird.

In letzter Zeit ergaben mehrere Studien, dass anhand der Höhe des Titers spezifischer IgE Rückschlüsse auf die klinische Relevanz der Sensibilisierung möglich sind (Ciprandi et al. 2015; Comite et al. 2015; Minami et al. 2015), vereinzelt sogar unter Nennung von Cut-off-Werten mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität. Die klinische Erfahrung innerhalb unserer Sprechstunde sprach nicht dafür, dass aus der Titerhöhe spezifischer IgE eine Aussage über die klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Ferner ist kritisch zu erwähnen, dass die Ergebnisse o.g. Studien zumeist nicht auf Provokationstestbefunden basieren, sondern anamnestische Angaben zur Differenzierung zwischen klinisch stummer Sensibilisierung und Allergie zugrunde legten. Allerdings ist die Anamnese bezogen auf allergische Beschwerden nicht immer zuverlässig, insbesondere bei Hausstaubmilben-sensibilisierung (Murray et al. 1995), was noch unveröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe im eigenen Patientenkollektiv bestätigen konnten. Daher initiierten

wir die folgende Studie an 232 hausstaubmilbensensibilisierten Patienten, bei denen allen ein Provokationstest zur sicheren Unterscheidung zwischen klinisch relevanter und stummer Sensibilisierung durchgeführt wurde.

### 3.1.2. Is sIgE serology suitable to distinguish silent sensitization and allergic rhinitis to *D. pteronyssinus*?

**Gellrich D**, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019

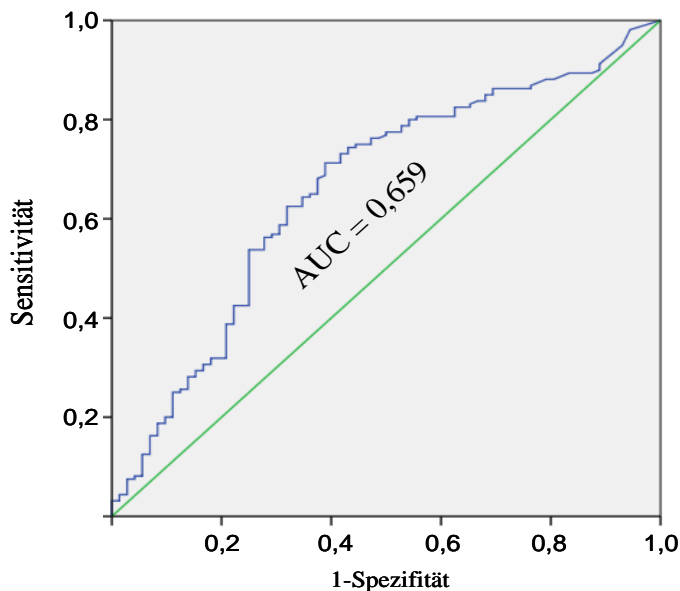
Die Ergebnisse serologischer Diagnostik bei 232 Milbensensibilisierten wurden mit dem Befund der Provokationstestung korreliert. Von den 232 Patienten, die alle auf IgE gegenüber natürlichem Hausstaubmilbenextrakt, Der p 1 und Der p 2 untersucht worden waren, hatten 72 einen negativen Provokationstest mit Milbe, bei den restlichen 160 Patienten war der Provokationstest positiv im Sinne einer klinisch relevanten Hausstaubmilbensensibilisierung, also einer Allergie. In verschiedenen Konstellationen wurde die Korrelation der IgE-Titer und des Provokationstestbefunds untersucht: Hierbei wurden sowohl einzelne IgE-Titer auf Der p 1, Der p 2 und Milbenextrakt als auch Summen verschiedener Einzel-IgE-Titer mit dem Provokationstestergebnis korreliert. Des Weiteren wurde die Korrelation mit den Provokationstestbefunden auch berechnet, nachdem die Einzel-IgE-Titer oder deren Summen in Relation zum Gesamt-Serum-IgE gesetzt worden waren. Auch wenn die 160 Milbenallergiker in allen Messungen signifikant höhere IgE-Titer aufwiesen als die 72 klinisch stumm Sensibilisierten (siehe Abbildung 1, modifiziert nach Gellrich et al. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019), erlaubte keiner der IgE-Titer eine zuverlässige Differenzierung zwischen klinisch relevanter und stummer Sensibilisierung.

Aufgrund des Copyrights kann Abbildung 1 hier nicht wiedergegeben werden, ist aber als Figure 1 unter dem folgenden Link der Fachzeitschrift einsehbar:  
[http://www.jiaci.org/revistas/vol29issue2\\_6.pdf](http://www.jiaci.org/revistas/vol29issue2_6.pdf)

**Abb. 1: Allergenspezifische IgE-Titer gegen die Milbenallergene Der p 1 und Der p 2 sowie gegen Milbenextrakt**, links im Kollektiv mit negativem Provokationstest (klinisch stumm Sensibilisierte) und rechts im Kollektiv mit positivem Provokationstest (Allergiker).

\*p<0,05

Exemplarisch dargestellt ist die ROC-Kurve für den Mittelwert aus Der p 1- und Der p 2-Titer (siehe Abbildung 2).



**Abb. 2: ROC-Kurve zur Ermittlung der Effizienz des Mittelwerts aus sIgE-Titer gegen Der p 1 und gegen Der p 2 zur Differenzierung zwischen klinisch stummer Sensibilisierung und Allergie. AUC (=area under the curve) von 0,659 (95% Konfidenzintervall: 0,583-0,736)**

Wie in Abbildung 2 dargestellt, verlief die Grenzwertoptimierungskurve zwar nicht auf der Diagonalen, was auf einen Zufallsprozess hingedeutet hätte, aber mit einer AUC (area under the curve) von 0,659 dennoch weit entfernt von einer idealen ROC-Kurve. Konsekutiv waren weder die Sensitivität noch die Spezifität akzeptabel. Dies gilt für alle in der Studie berechneten Konstellationen (sIgE-Titer gegen Der p 1, sIgE-Titer gegen Der p 2, Mittelwert des sIgE-Titers gegen Der p 1 und gegen der p 2, Quotienten aller genannten Größen und des Gesamt Serum-IgEs). Somit geht aus der vorliegenden Studie klar hervor, dass der Provokationstest als Goldstandard zur Bewertung der klinischen Relevanz bei Hausstaubmilbensensibilisierung weiterhin unabdingbar ist.

In einer noch unveröffentlichten Studie unserer Arbeitsgruppe zum Hausstaubmilbenallergen Der p 23 wurde ebenfalls untersucht, ob aus dem IgE-Titer gegenüber Der p 23 eine Aussage zur klinischen Relevanz der Sensibilisierung gefolgert werden kann. Bei insgesamt 117 Patienten mit IgE-Nachweis auf Der p 23 war ein Provokationstestergebnis verfügbar, und in diesem Kollektiv war der IgE-Titer gegenüber Der p 23 ebenfalls ungeeignet, die klinische Relevanz der Milbensensibilisierung vorherzusagen. Immerhin war – ähnlich zu den Ergebnissen bezüglich Der p 1 und Der p 2 - auch bezogen auf Der p 23 eine Korrelation zwischen

der Höhe des IgE-Titers und den allergischen Beschwerden nachzuweisen. In der unter Teilprojekt 3.1.1.b) genannten Studie über komponentenbasierte Diagnostik bei Eschensensibilisierten hingegen zeigte sich überhaupt keine Korrelation zwischen der Höhe des IgE-Titers gegen Eschenallergen und klinischer Symptomatik.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben und Eschenpollen keine Vorhersage der klinischen Relevanz anhand der untersuchten allergenspezifischen IgE-Titer möglich ist. Somit bleibt die Durchführung von Provokationstestungen weiterhin der Goldstandard zur sicheren Beurteilung der klinischen Relevanz.

### **Teilprojekt 3.2.**

#### **Die Identifizierung longitudinaler Veränderungen der Sensibilisierungsmuster im Wandel der Zeit seit Implementierung serologischer Allergiediagnostik in der klinischen Routine**

##### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung**

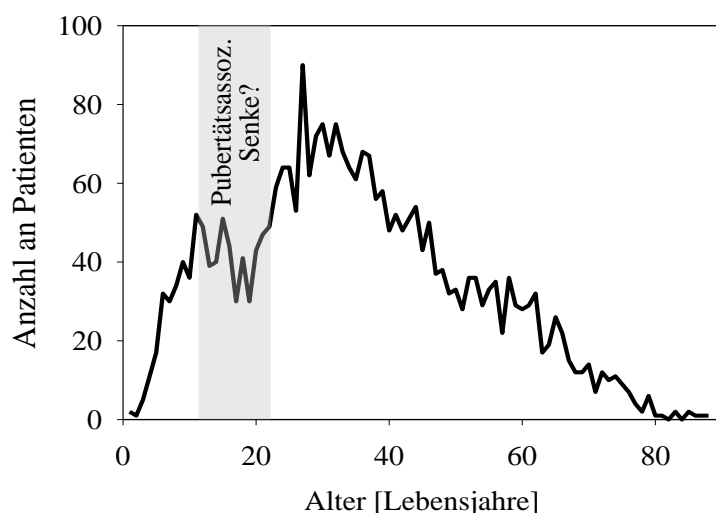
Durch die Nutzung serologischer Diagnostik als Standarddiagnostikum in unserer Allergiesprechstunde seit den 90er Jahren liegen nunmehr seit 20 Jahren standardisierte und somit vergleichbare Testbefunde vor. Vor Einführung der serologischen Diagnostik erfolgte die Testung vornehmlich mittels Hautpricktest, der jedoch bei unterschiedlichen Anwendern und wechselnden Extraktzusammensetzungen keine ausreichend zuverlässige Standardisierung über viele Jahre hinweg erlaubt (Werther et al. 2012). Durch die flächendeckende Anwendung der serologischen Diagnostik können nun vergleichende Analysen über die letzten 20 Jahre hinweg erfolgen. Wir werteten daher serologische Daten, die zwischen 1999 und 2019 an unserer Klinik erhoben worden sind, aus, um potentielle Veränderungen der Sensibilisierungsmuster zu ermitteln. Hierbei stand eine Subgruppenanalyse der Patienten nach Patientenalter im Vordergrund: Ähnlich der zahlreichen Geburtskohortenstudien, die - wie beispielsweise die German Multicenter Allergy Study (Posa et al. 2017) - in jüngerer Vergangenheit einen segensreichen Einblick in die Entwicklung atopischer Erkrankungen über die ersten Lebensjahre gewährten, sollten etwaige altersabhängig Veränderungen in Sensibilisierungen jenseits der Jugend erkennbar gemacht werden. Um auszuschließen, dass es sich bei Trends um Geburtskohorteneffekte handelt, wurde zudem eine Subgruppenanalyse der Patienten nach Geburtsjahrgang durchgeführt. Insbesondere vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz von Allergien, die auch bereits den Terminus einer allergischen Epidemie geprägt hat, erscheint es als sinnvoll, Trends in Sensibilisierungen frühzeitig zu detektieren.

### 3.2. Trends in aeroallergen sensitization in Germany – an analysis of 2,919 serological data sets of a university ENT department

Gellrich D. et al. *Acta Otolaryngol.* 2020

Innerhalb der letzten zwanzig Jahre wurden in unserer Allergiesprechstunde 17.051 Patienten untersucht, wovon 2.919 Patienten einen positiven serologischen Befund zeigten und somit in die weitere Analyse einbezogen wurden.

Die Altersverteilung des aus 2.919 Patienten bestehenden Kollektivs glich weitgehend einer Gauss'schen Verteilung mit Ausnahme einer Senke während der Pubertät (siehe Abbildung 3, modifiziert nach Gellrich et al. *Acta Oto-Laryngologica.* 2020):



**Abb. 3: Altersverteilung der 2.919 Patienten,** weitgehend entsprechend einer Gauss'schen Verteilung mit Senke während des Teenager-Alters.

Copyright © Acta Oto-Laryngologica AB (Ltd), reprinted mit Genehmigung von Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>, Acta Oto-Laryngologica AB (Ltd).

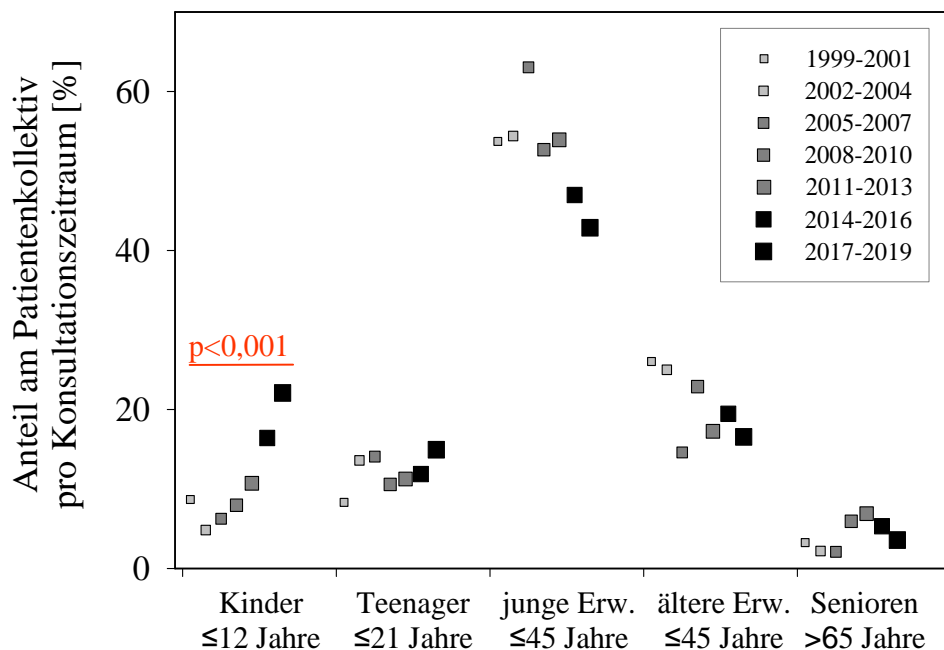
Da die Prävalenz atopischer Erkrankungen unter Jugendlichen nicht niedriger einzuschätzen ist als bei Kindern oder Erwachsenen, ist davon auszugehen, dass Jugendliche in unserem Kollektiv unterrepräsentiert sind – vermutlich da sie seltener einen Arzt aufsuchen, wie auch in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS; Hagen et al. 2011) beobachtet worden war.

Die Altersverteilung in unserem Patientengut war weitgehend konstant über die letzten 20 Jahre mit Ausnahme der Anzahl der von Sensibilisierungen betroffenen



Kinder, die über den Zeitverlauf signifikant stieg (siehe Abbildung 4, modifiziert nach Gellrich et al. *Acta Oto-Laryngologica*. 2020).

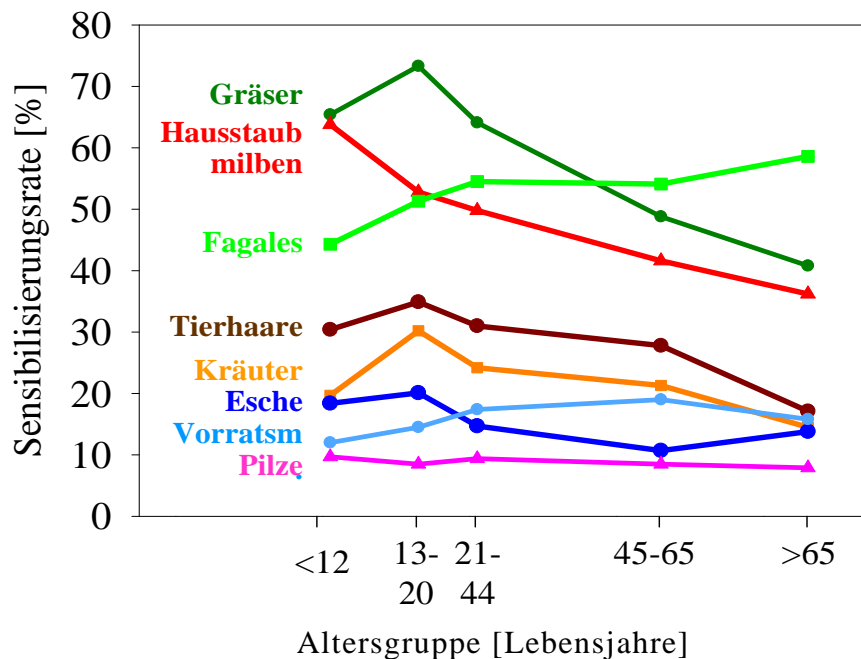
**Abb. 4: Altersverteilung der 2.919 Patienten in Abhängigkeit vom Konsultationszeitraum.** Die Quadrate entsprechen mit zunehmender Größe jüngeren Konsultationszeiträumen. Die einzige statistisch signifikante Veränderung findet sich bei den Kindern, deren Anteil an allen sensibilisierten Patienten über die letzten zwanzig Jahre signifikant zunahm.



Copyright © Acta Oto-Laryngologica AB (Ltd), reprinted mit Genehmigung von Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>, Acta Oto-Laryngologica AB (Ltd).

Zwar nahm der Anteil an Kindern am Patientengut unserer Allergiesprechstunde von 1999 zu 2019 allgemein um 4% zu, doch stieg der Anteil der Kinder, die von positiven serologischen Ergebnissen betroffen waren, im gleichen Zeitraum von 9% auf 22%. Dieser Zuwachs lässt befürchten, dass die Allergieepidemie, die als solche bereits seit einigen Jahren international diskutiert wird, auch unser Patientengut betrifft. Jenseits der epidemiologischen Ergebnisse zeigte die Auswertung unserer Daten einen allgemeinen altersabhängigen Trend im Sensibilisierungsmuster, wie in Abbildung 5 (modifiziert nach Gellrich et al. *Acta Oto-Laryngologica*. 2020) dargestellt.

**Anb. 5: Sensibilisierungsraten in Abhängigkeit vom Lebensalter.** Die Sensibilisierungsraten gegenüber den meisten Allergenquellen nahmen von Kindheit zur Jugend zu und mit fortschreitendem Alter wieder ab.



Copyright © Acta Oto-Laryngologica AB (Ltd), reprinted mit Genehmigung von Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>, Acta Oto-Laryngologica AB (Ltd).

Die Prävalenz der meisten Sensibilisierungen zeigte von der Kindheit zum Jugendalter eine Zunahme, ehe sie ab dem jungen Erwachsenenalter wieder abnahm. Mit weiter zunehmendem Alter setzte sich der abnehmende Trend der Sensibilisierungsraten gegenüber den meisten Allergenquellen weiter fort, begleitet von einer parallelen Abnahme des Gesamt-IgE-Serumtiters. Ursache hiervon ist am ehesten das Phänomen der Immunoseneszenz (Sansoni et al. 2008): Die altersbedingte, natürliche Involution des Thymus führt zu einer verringerten Produktion thymischer T- und B-Zellen (Haynes et al. 2000), die ihrerseits an der IgE-Produktion beteiligt sind (Geha et al. 2003).

Ausnahmen dieses allgemeinen altersabhängigen Sensibilisierungsmusters betreffen allerdings die beiden Allergenquellen Hausstaubmilbe und frühblühende Bäume. Die Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilbe zeigte bereits in der frühen Kindheit ihre maximale Prävalenz und nahm bereits ab dem Jugendalter ab, gut passend zur kürzlich veröffentlichten Studie von Howard und Kollegen (Howard et al. 2018). Eine denkbare Ursache hierfür liefert die zunehmend diskutierte Hypothese einer

transkutanen Sensibilisierung in frühester Kindheit, insofern als Kinder sehr frühzeitig über die Haut gegenüber Hausstaubmilben exponiert sind. Eine weitere Ausnahme von den beobachteten allgemeinen Sensibilisierungstrends stellt die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber frühblühenden Bäumen dar, die bis in das hohe Alter konstant zunahm. Über die Ursache hiervon kann nur spekuliert werden. Denkbar wäre unter anderem, dass Stressfaktoren wie die Umweltverschmutzung durch Aktivierung verschiedener Stoffwechselreaktionen zu einer erhöhten Immunogenität der Birkenpollen führt (D'Amato et al. 2007). Bei Birkenpollen, deren Majorallergen Bet v 1 als Pathogenesis-Related Protein (PR10-Protein) in Stressstoffwechselprozesse involviert ist, erscheint eine solche umweltbedingte Verstärkung der Immunogenität gut denkbar (Ackaert et al. 2014) und könnte einem frühzeitigen Verlust der Sensibilisierung entgegenwirken.

Um auszuschließen, dass altersbedingte Trends in Sensibilisierungsmustern nur Folge eines Geburtsjahr-Kohorteneffekts sind, führten wir auch eine Subgruppenanalyse auf Basis des Geburtsjahrgangs durch: Hierbei zeigte sich, dass die Sensibilisierung gegenüber den meisten Allergenquellen in jüngeren Generationen konstant war oder sogar gegenüber älteren Generationen abnahm. Somit konnte bestätigt werden, dass der allgemeine Trend niedrigerer Sensibilisierungsraten mit zunehmendem Alter tatsächlich altersbedingt ist. Eine Ausnahme stellten die *Urticaceae* Pollen dar: Gegenüber Ragweed und Glaskraut nahm die Sensibilisierungsrate in den jüngeren Generationen zu, was vermutlich durch eine zunehmende Pollenbelastung durch *Urticaceae* in Mitteleuropa bedingt ist (Buters et al. 2015).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Prävalenz von Sensibilisierungen gegenüber Aeroallergenen zumeist von Kindheit an zunehmen und im Jugendalter oder frühen Erwachsenenalter ihr Maximum finden. Mit weiter zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz von Sensibilisierungen gegenüber Inhalationsallergenen in der Regel wieder konstant ab, parallel zum ebenfalls sinkenden Gesamt-IgE-Titer im Serum. Beide Phänomene sind am ehesten als Folge der Immunoseneszenz mit natürlicher Thymusinvolution im Alter zu interpretieren. Nur gegenüber Hausstaubmilben ist die maximale Sensibilisierungsrate bereits in der Kindheit nachzuweisen, möglicherweise aufgrund transkutaner Sensibilisierung in frühester Kindheit. Dies zeigt, dass Ansätze zur Primärprävention von Hausstaubmilben-

sensibilisierungen bereits im Säuglingsalter beginnen müssten. Eine weitere Ausnahme von den allgemeinen Trends bestand in der stetigen Zunahme der Sensibilisierungsrate gegenüber frühblühenden Bäumen bis in das hohe Lebensalter. Nicht zuletzt angesichts des demographischen Wandels sollte hinterfragt werden, ob die weiterhin zu beobachtende Neuanpflanzung von frühblühenden Bäumen in der Gestaltung von Grünflächen nahe Wohnräumen sinnvoll ist. Auch wenn Kindheit und Jugend zweifelsohne die interessanteste Lebensspanne bezogen auf Sensibilisierungen darstellen, wären gerade auch angesichts des demographischen Wandels, der eine Zunahme an älteren Patienten erwarten lässt, weitere allergologisch-epidemiologische Studien mit Fokus auf das fortgeschrittene Lebensalter wünschenswert.

### **Teilprojekt 3.3:**

#### **Der Einsatz serologischer Multiplex Array Diagnostik zur Abschätzung möglicher (unerwünschter) Therapieeffekte bei spezifischer Immuntherapie**

##### **Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung**

Die allergenspezifische Immuntherapie ist die einzige kausale, immunmodulierende Therapie von Allergien. Hierbei wird das auslösende Allergen als natürliches Extrakt der Allergenquelle in aufsteigender Dosierung dem Patienten verabreicht mit dem Ziel einer Immunmodulation zur Reduktion der Sensibilisierung. Für die genauen Mechanismen sei auf Fachliteratur verwiesen. Da die Therapielösungen, ähnlich vieler im EAST verwendeter Testallergene, aus natürlichem Allergenextrakt gewonnen werden, enthalten diese ebenfalls eine Mischung aus verschiedenen Einzelallergenen. In erster Linie bezogen auf den Gehalt der Majorallergene werden die Therapielösungen von den Herstellern standardisiert. Welche Art und welche Menge weiterer Allergenkomponenten enthalten sind, bleibt dem Anwender unbekannt. So werden dem Patienten nicht nur die Einzelkomponenten, gegen die eine Sensibilisierung nachweisbar ist, zugeführt. Stattdessen werden mutmaßlich weitere Allergene, gegen die der Patient prätherapeutisch keine allergenspezifischen IgE aufweist, appliziert. Dies lässt insbesondere durch die parallele Applikation von Adjuvantien befürchten, dass die Therapie Neusensibilisierungen gegen prätherapeutisch nicht erkannte Allergene induziert. Bereits 1972 hatten Marsh und Kollegen zeigen können, dass die wiederholte subkutane Injektion von an Aluminiumgel-gebundenen Grasallergenen Sensibilisierungen bei Gesunden induzieren kann (Marsh et al. 1972). Dieser Sachverhalt ist bislang nicht in einer größeren Studie für eine subkutane allergenspezifische Immuntherapie (SCIT) unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe untersucht. Daher wurde im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojektes mittels Multiplex Array untersucht, ob vor und nach SCIT unterschiedliche Sensibilisierungsmuster vorliegen. Diese Daten wurden in Vergleich gesetzt mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe an Patienten, die lediglich eine symptomatische Therapie, beispielsweise in Form oraler Antihistaminikagabe, erfuhren.

Da die Anzahl der untersuchten Einzelallergene die Wahrscheinlichkeit, ob eine Neusensibilisierung zu finden ist, beeinflussen können, entschieden wir, in der dazu

geplanten Studie Biochip-Technologie anzuwenden: Der verwendete Multiplex Array untersucht ein Panel von 282 Einzelallergenen und Allergenextrakten.

Neben der Anzahl der untersuchten Einzelallergene hat auch der Beobachtungszeitraum der Studie einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, ob Neusensibilisierungen nachzuweisen sind. Studien mit einem kurzen Beobachtungszeitraum bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis oder kürzer zeigen gemäß der Literatur zumeist keine Neusensibilisierungen, möglicherweise da verzögerte immunologische Prozesse, die erst nach längerer wiederholter Allergenexposition auftreten, nicht erfasst werden (Rossi et al. 2004; Aberer et al. 2007). Studien mit Nachweis von Neusensibilisierungen unter SCIT hatten hingegen längere Beobachtungszeiträume (Ball et al. 1999; van Ree et al. 1997), mit Ausnahme einer Publikation durch Baron-Bodo und Kollegen, die schon nach vier Monaten einer sublingualen gräser-spezifischen Immuntherapie Neusensibilisierungen in 10% der Fälle beschrieben (Baron-Bodo et al. 2013).

Um keine verzögerten immunologischen Prozesse zu übersehen und auch um realistische Umstände zu untersuchen, sollte in unserer Studie ein längerer Beobachtungszeitraum, möglichst über die gesamte, gemäß Fachinformation mehrjährige Therapie, Voraussetzung sein.

### **3.3. *De novo* sensitization during subcutaneous allergen specific immunotherapy - an analysis of 51 cases of SCIT and 33 symptomatically treated controls**

**Gellrich D** et al. *Sci Rep.* 2020

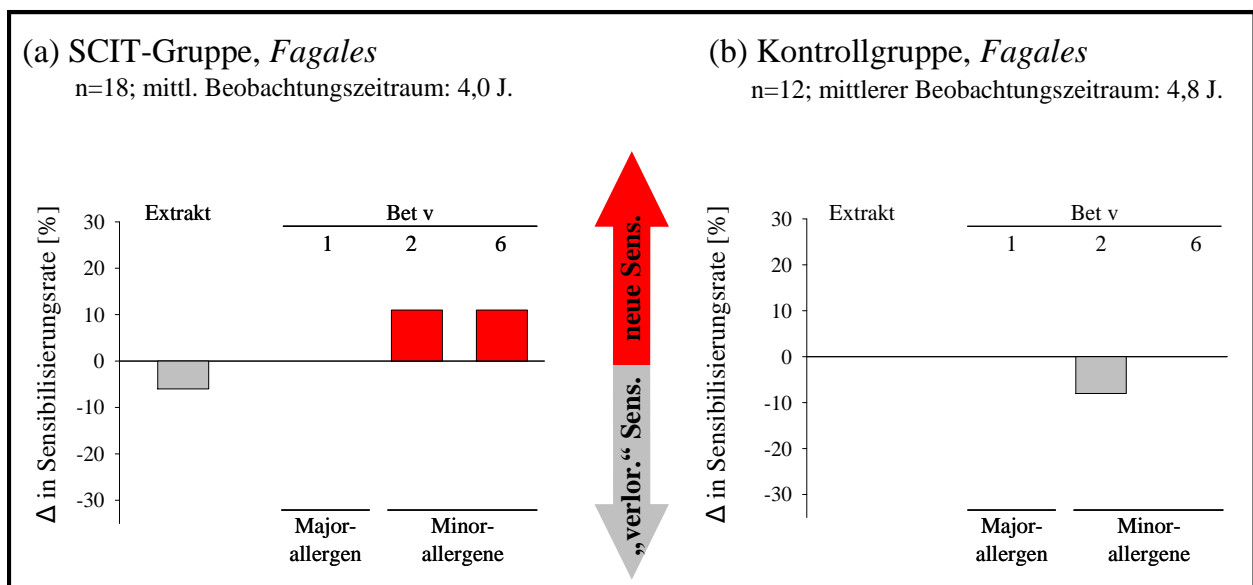
Das IgE-Sensibilisierungsmuster von 51 Patienten wurde vor und nach SCIT (mit Gräsern, frühblühenden Bäumen oder Hausstaubmilben) mittels moderner Chipdiagnostik retrospektiv untersucht und mit dem IgE-Profil von 33 symptomatisch therapierten Allergikern verglichen: Bei 12 der 51 SCIT-Patienten, vier Kindern und acht Erwachsenen, waren nach Ende der Therapie „neue“ IgE gegenüber zu Beginn der Studie noch nicht erkannten Komponenten der Allergenquelle, die in der SCIT enthalten war, nachweisbar. Die Neusensibilisierungen betrafen SCIT mit frühblühenden Bäumen, Gräsern und Hausstaubmilbe. Somit waren *De novo* Sensibilisierungen während SCIT unabhängig der therapierten Allergenquelle zu beobachten. Unter den 33 Kontrollpatienten

zeigten sich nur in zwei Fällen Neusensibilisierungen, und diese betrafen ausschließlich Kinder mit Allergie gegen Hausstaubmilben. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko einer Neusensibilisierung während einer SCIT (p-Wert 0,036). Da Kinder im Rahmen ihrer Entwicklung naturgemäß neue Sensibilisierungen ausbilden können, wurden die Raten an Neusensibilisierungen auch unter Ausschluss von Kindern <12 Jahren aus beiden Kohorten berechnet; hierdurch ergab sich ein noch höher signifikanter Unterschied in der Rate an Neusensibilisierungen (p=0,013).

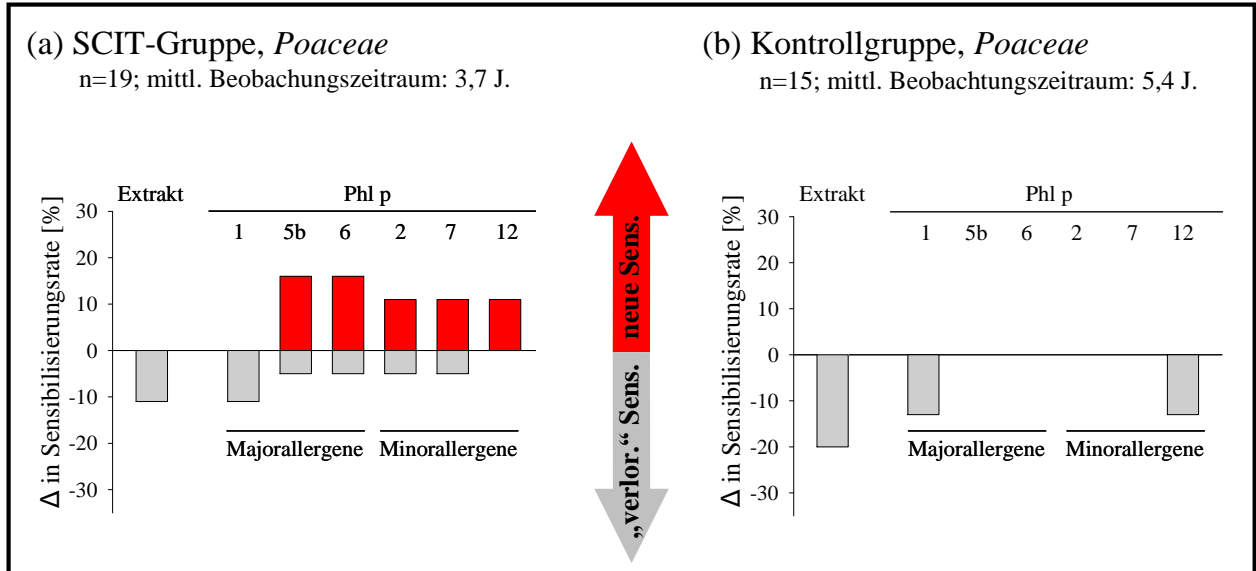
Details der neu aufgetretenen und auch verlorenen Sensibilisierungen der SCIT-Gruppen und der Kontrollgruppen sind den folgenden Abbildungen 6-8 (jeweils modifiziert nach Gellrich et al. *Sci Rep.* 2020) zu entnehmen:

**Abb. 6: Rate an Neusensibilisierungen (rote Balken) und nicht mehr nachweisbaren Sensibilisierungen (graue Balken) gegen Frühblüherallergene** a) nach 4,0 Jahren SCIT mit Frühblüherern sowie b) bei Frühblüherallergikern nach 4,8 Jahren symptomatischer Therapie.

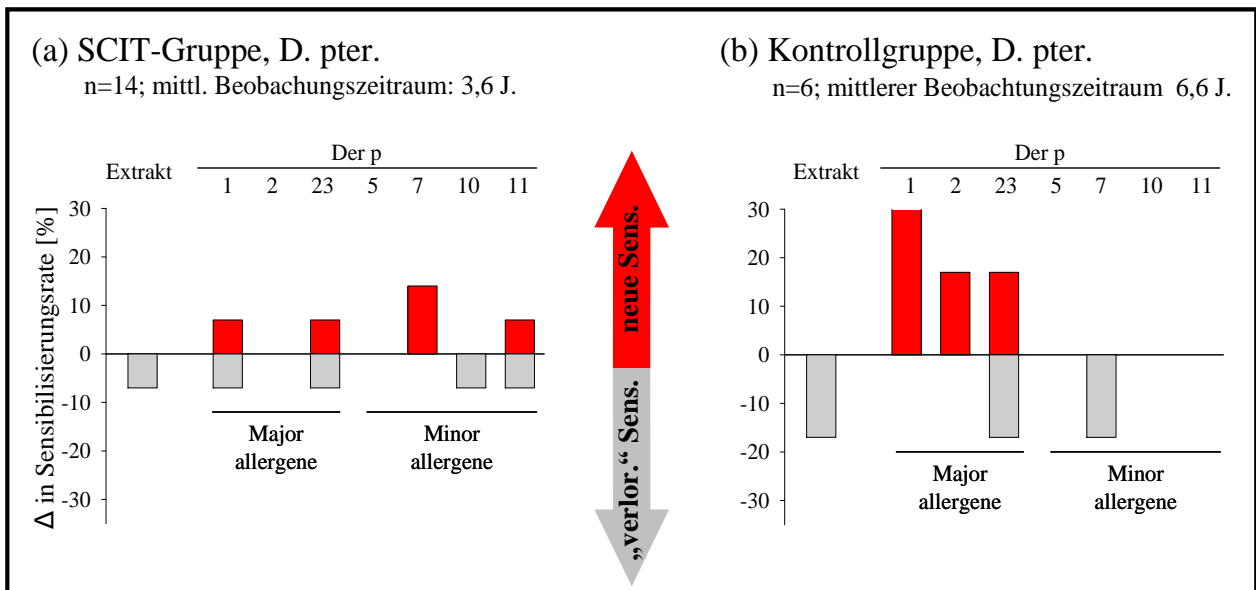
(Abb. modifiziert nach Gellrich et al. *Sci Rep.* 2020)



**Abb. 7: Rate an Neusensibilisierungen (rote Balken) und nicht mehr nachweisbaren Sensibilisierungen (graue Balken) gegen Gräserallergene a) nach 3,7 Jahren SCIT mit Gräsern sowie b) bei Gräserallergikern nach 5,4 Jahren symptomatischer Therapie (Abb. modifiziert nach Gellrich et al. *Sci Rep.* 2020).**



**Abb. 8: Rate an Neusensibilisierungen (rote Balken) und nicht mehr nachweisbaren Sensibilisierungen (graue Balken) gegen Hausstaubmilbenallergene a) nach 3,6 Jahren SCIT mit Hausstaubmilben sowie b) bei Hausstaubmilbenallergikern nach 6,6 Jahren symptomatischer Therapie (Abb. modifiziert nach Gellrich et al. *Sci Rep.* 2020)**



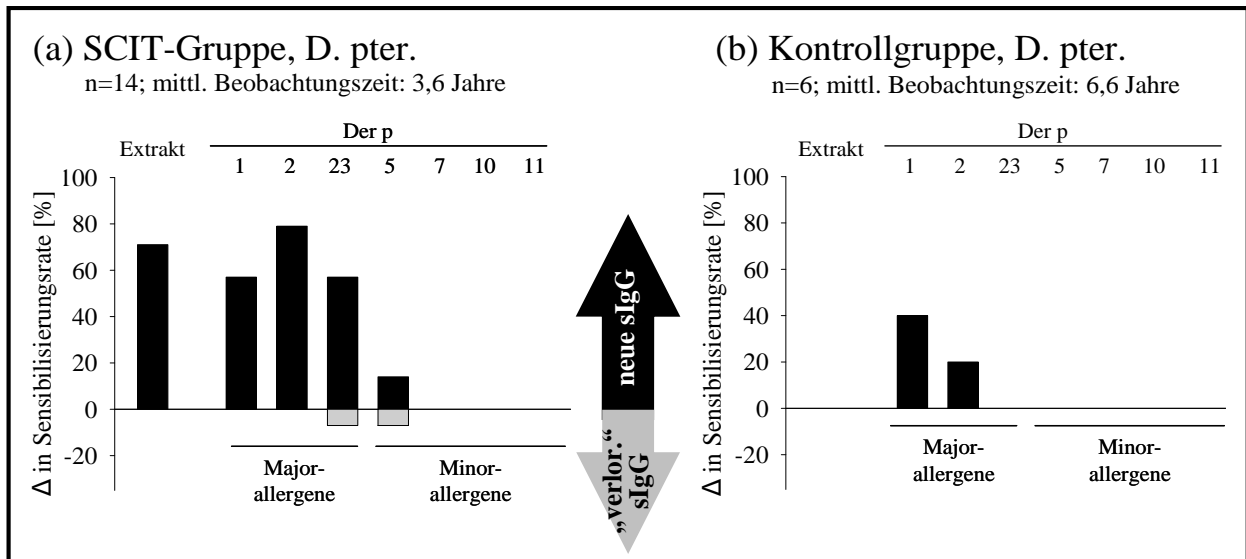


Wie Abbildung 8 darstellt, zeigten die beiden symptomatisch therapierten Kinder nur Neusensibilisierungen gegenüber Majorallergenen der Hausstaubmilben (Der p 1, Der p 2 und Der p 23). Neusensibilisierungen in der SCIT-Gruppe betrafen neben Majorallergenen auch Minorallergene der jeweils applizierten Allergenquelle.

Darüber hinaus war bei den SCIT-Patienten auch die Rate an Neusensibilisierungen gegenüber nicht-therapieassoziierten Allergenquellen deutlich höher als bei den symptomatisch therapierten Allergikern.

Bei Auswertung der Symptomscores vor und nach SCIT zeigte sich, dass die Patienten, die Neusensibilisierungen unter der SCIT erfuhren, weniger von der Therapie profitierten als die Patienten, die unter SCIT keine Neusensibilisierung zeigten. Es stellte sich die Frage, wie Neusensibilisierungen im Rahmen einer SCIT klinisch relevant sein können, wenn jede SCIT darauf abzielt, durch die Allergenapplikation Toleranz, z.B. über neutralisierende allergenspezifische Immunglobuline der Klasse G (IgG), zu induzieren. Zur Klärung des zunächst unerwarteten Ergebnisses einer klinischen Relevanz der Neusensibilisierungen untersuchten wir ebenfalls mittels Multiplex Assay allergenspezifische IgG-Sensibilisierungsmuster vor und nach Therapie: In der Abbildung 6 ist exemplarisch am Beispiel der Hausstaubmilben-Sensibilisierten gezeigt, dass die Patienten, die eine SCIT erfuhren, darunter in deutlich höherem Maß allergenspezifische IgG entwickelten als Kontrollpatienten. Gegen einzelne Minorallergene, Der p 7, Der p 10 und Der p 11, waren jedoch auch nach SCIT keine sIgG nachweisbar (siehe Abbildung 9), obwohl – wie in Abbildung 8 gezeigt – gegen diese Allergene teilweise IgE unter SCIT induziert worden waren.

**Abb. 9: Rate an neu entwickelten allergenspezifischen IgG (schwarze Balken) und nicht mehr nachweisbaren allergenspezifischen IgG (graue Balken) gegen Hausstaubmilbenallergene a) nach 3,6 Jahren SCIT mit Hausstaubmilben sowie b) bei Hausstaubmilbenallergikern nach 6,6 Jahren symptomatischer Therapie (Abb. modifiziert nach Gellrich et al. *Sci Rep.* 2020)**



Diese Diskrepanz in der Induktion von sIgE und sIgG ist vermutlich darin begründet, dass die Therapielösungen nur bezogen auf Majorallergene standardisiert ausreichende Allergendosen enthalten. Bei zu geringer Konzentration an Minorallergenen in Therapielösungen können, insbesondere unter begleitender Applikation von Adjuvanzen, allergenspezifische IgE gebildet werden, ohne dass parallel neutralisierende allergenspezifische IgG induziert werden. Da sogar Intermediate- und Minorallergene, wie Der p 5, allergische Reaktionen auslösen können (Weghofer et al. 2008), könnte das Fehlen neutralisierender sIgG trotz neu induzierter sIgE ein Grund sein, weshalb Patienten mit Neusensibilisierung unter SCIT weniger von der Therapie profitieren als Patienten ohne Neusensibilisierung unter SCIT. Darüber hinaus ist aus verschiedenen Studien zumindest für Hausstaubmilbenallergiker bekannt, dass ein breites Repertoire an sIgE gegenüber Hausstaubmilbenallergenen mit einem schwereren klinischen Beschwerdebild assoziiert ist (Custovic et al. 2015; Posa et al. 2017). Ebenso zeigen Kinder mit allergischem Asthma üblicherweise breiter gefächerte Sensibilisierungen gegenüber einer Allergenquelle als Kinder ohne Asthma (Resch et al. 2015). Vor diesem Hintergrund sind Neusensibilisierungen selbst dann, wenn sie von einer parallelen Induktion von sIgG begleitet sind, kritisch zu sehen, zumal die Konzentration der

sIgG und somit auch die Wirkung einer SCIT bekanntermaßen einige Jahre nach Therapieende häufig abnehmen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine SCIT mit einem signifikant erhöhten Risiko von Neusensibilisierungen assoziiert zu sein scheint, ohne dass in jedem Fall eine begleitende Induktion von sIgG zu beobachten ist. Möglicherweise sind die Neusensibilisierungen somit sogar von direkter klinischer Relevanz. Auch wenn die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten aufgrund der überschaubaren Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren sind, zeigen die Ergebnisse die Notwendigkeit weiterer Studien auf. Grundsätzlich wären längere Beobachtungsstudien über das Ende einer SCIT hinaus wünschenswert. Darüber hinaus wären auch Studien an SCIT-Präparaten mit anderen, nicht aluminiumhaltigen Adjuvanzen sinnvoll, da in der vorliegenden Studie fast ausschließlich aluminiumhaltige Präparate angewendet worden sind, die bekanntermaßen im Gegensatz zu anderen Adjuvanzen zunächst eine Th2-Antwort stimulieren (Jensen-Jarolim et al. 2019).

In jedem Fall lässt die vorliegende Studie den aktuellen Trend hin zu personalisierter Therapie mittels rekombinanter Therapieallergene in neuem Licht erscheinen.

#### **4. Zusammenfassung und Ausblick**

Zusammenfassend hatte das Habilitationsprojekt das Ziel, die Diagnostik allergologischer Erkrankungen unter Einsatz serologischer Testmethodik weiter zu optimieren. Hierbei hat sich gezeigt, dass nicht alle kommerziell erhältlichen Testallergene zur Anwendung in der klinischen Routinediagnostik geeignet sind. Auch wenn komponentenbasierte Diagnostik in der Allergologie von unschätzbarem Wert ist, insbesondere zur Differenzierung von Co- und Kreuzsensibilisierungen oder zur Risikoabschätzung bei Nahrungsmittelallergien, sollte eine Ausweitung der molekularen Diagnostik aufgrund der hohen Kosten nur unter kritischer Beurteilung einer therapeutischen Konsequenz zur Anwendung kommen. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, sollten manche komponentenbasierten Untersuchungen wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten bleiben.

In der Beurteilung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung erwies sich komponentenbasierte serologische Diagnostik als nicht geeignet, sodass die Provokationstestung trotz ihres zeitlichen und personellen Aufwands und trotz ihrer typischen Risiken als *in-vivo*-Testmethode weiterhin als Goldstandard anzusehen ist. Dies ist ein sehr wichtiges Ergebnis in Zeiten einer zunehmenden Einschränkung des Repertoires an *in-vivo*-Testallergenen: Aufgrund einer EU-Richtlinie, in Folge derer alle Testallergene im Anwendungsland zugelassen sein müssen, werden immer weniger *in-vivo*-Testallergene kommerziell erhältlich (Klimek et al. 2015). Diese durch die europäische Gesetzgebung angestoßene Tendenz ist vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten als überaus kritisch zu sehen.

Da serologische Diagnostik in der Allergologie zu einem hohen Maß standardisiert abläuft, kann diese – wie im Rahmen der Habilitation gezeigt werden konnte – dazu genutzt werden, langfristige Trends über Jahrzehnte hinweg einfach zu untersuchen. Prinzipiell sind auch multizentrische Analysen denkbar. Vor dem Hintergrund, dass allergologische Erkrankungen bereits eine Volkskrankheit darstellen und zudem eine weiterhin steigende Prävalenz aufweisen, kann eine solche Auswertung von großen Datenmengen, die im klinischen Alltag standardisiert erhoben wurden, sehr von Nutzen sein.

Darüber hinaus konnte die Habilitation zeigen, dass serologische Diagnostik auch dazu beitragen kann, potentielle Risiken einer Therapie mittels allergenspezifischer Immuntherapie aufzudecken. Mithilfe eingehender komponentenbasierter

serologischer Diagnostik konnte ein signifikant erhöhtes Risiko von Neusensibilisierungen im Laufe einer subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie nachgewiesen werden, das zudem von klinischer Relevanz zu sein scheint. Dieses Therapierisiko ist vermutlich der Herstellung der Therapielösungen aus natürlichen Extrakten mit in Folge einer unzureichend standardisierten Mischung von Einzelallergenen, ggf. auch den verwendeten Adjuvanzen, geschuldet. Dieses Ergebnis unterstreicht die hohe Bedeutung individueller, personalisierter Medizin auch in der Allergologie und bekräftigt die Notwendigkeit weiterer Forschung an Einzelallergenen im diagnostischen, aber auch therapeutischen Bereich.

## **5. Literatur**

Aberer W, Hawranek T, Reider N, Schuster C, Sturm G, Kranke B: Immunoglobulin E and G antibody profiles to grass pollen allergens during a short course of sublingual immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007;17(3):131-136

Ackaert C, Kofler S, Horejs-Hoeck J, Zulehner N, Asam C, von Grafenstein S, Fuchs JE, Briza P, Liedl KR, Bohle B, Ferreira F, Brandstetter H, Oostingh GJ, Duschl A: The impact of nitration on the structure and immunogenicity of the major birch pollen allergen Bet v 1.0101. *PloS one.* 2014;9:e104520

Ball T, Sperr WR, Valent P, Lidholm J, Spitzauer S, Ebner C, Kraft D, Valenta R: Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy. *Eur J Immunol.* 1999;29(6):2026-2036

Barber D, de la Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, Quiralte J, Lombardero M, Villalba M, Salcedo G, Rodríguez R: Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study. *Allergy.* 2008;63(11):1550-1558

Barber D, Moreno C, Ledesma A, Serrano P, Galán A, Villalba M, Guerra F, Lombardero M, Rodríguez R: Degree of olive pollen exposure and sensitization patterns. Clinical implications. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl1:11-6

Baron-Bodo V, Horiot S, Lautrette A, Chabre H, Drucbert AS, Danzé PM, Sénéchal H, Peltre G, Galvain S, Zeldin RK, Horak F, Moingeon P: Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(12):1362-1373

Becker S, Kramer MF, Havel M, Welz C, Markmann S, Gröger M: IgE reactivity profiles among house dust mite allergic patients in Bavaria. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(12):3177-3182

Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H: Aktueller Stand zur Verbreitung von Allergien in Deutschland. Positionspapier der Kommission Umweltmedizin am Robert Koch-Institut. *Allergo J Int.* 2016;25:6-10

Buters J, Alberternst B, Nawrath S, Wimmer M, Traidl-Hoffmann C, Starfinger U, Behrendt H, Schmidt-Weber C, Bergmann KC: Ambrosia artemisiifolia (ragweed) in germany - current presence, allergological relevance and containment procedures. *Allergo J Int.* 2015;24:108-120

Ceska M, Lundkvist U: A new and simple radioimmunoassay method for the determination of IgE. *Immunochemistry.* 1972;9(10):1021-1030

Ciprandi G, Comite P, Ferrero F, Minale P, Voltolini S, Bignardi D, Fontana V, Bruzzone M, Troise C, Mussap M: Can serum white birch (Betula verrucosa) pollen antigen (Bet v 1) immunoglobulin E measurement distinguish between sensitization and allergy? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(12):1151-1155

Comite P, Minale P, Ferrero F, Mussap M, Ciprandi G: Der p 1 IgE measurement for distinguishing between sensitization and allergy. *Immunol Lett.* 2015;166(2):145-146

Comite P, Ferrero F, Mussap M, Ciprandi G: Par j 2 IgE measurement for distinguishing between sensitization and allergy. *Allergol Int.* 2015;64(4):384-385

Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prospero MCF: Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1645-1652

D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, Liccardi G, Popov T, van Cauwenberge P: Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy.* 2007;62:976-990

Eder K, Becker S, San Nicolás M, Berghaus A, Gröger M: Usefulness of component resolved analysis of cat allergy in routine clinical practice. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:58. eCollection 2016

Eder K, **Gellrich D**, Meßmer C, Canis M, Gröger M: Component resolved analysis of ash pollen allergy in Bavaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;8;14:76. eCollection 2018

Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR: The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nature Rev Immunol.* 2003;3:721-732

**Gellrich D**, Eder K, Högerle C, Becker S, Canis M, Gröger M: De novo sensitization during subcutaneous allergen specific immunotherapy – an analysis of 51 cases of SCIT and 33 symptomatically treated patients. *Sci Rep.* 2020;10:6048

**Gellrich D**, Eder K, San Nicolás M, Berghaus A, Gröger M: The Clinical Impact of Bet v 6 in Birch Pollen-Sensitized Patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(1):34-43

**Gellrich D**, Eder K, Enghard AS, Gröger M: Trends in aeroallergen sensitization in Germany – an analysis of 2,919 serological data sets of a university ENT department. *Acta Oto-Laryngol.* 2020,4:1-7

**Gellrich D**, Högerle C, Becker S, Gröger M: Is Quantitative sIgE Serology Suitable for Distinguishing Between Silent Sensitization and Allergic Rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus*? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):124-131

Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, Kalklösch M, Langen U, Schlaud M, Schmitz R, Thamm M: Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz.* 2013; 56:687–697

Hagen B, Strauch S: The J1 adolescent health check-up: Analysis of data from the German KiGGS survey. *Deutsch Arzteblatt Int.* 2011;108:180-186

Haynes BF, Sempowski GD, Wells AF, Hale LP: The human thymus during aging. *Immunol Res.* 2000;22:253-261



Howard R, Belgrave D, Papastamoulis P, Simpson A, Rattray M, Custovic A: Evolution of IgE responses to multiple allergen components throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1322-1330

Ishizaka K, Ishizaka T, Terry WD: Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody. *J Immunol*. 1967;99:849-858

Jensen-Jarolim E, Bachmann M, Bonini S, Jacobsen L, Jutel M, Klimek L, Mahler V, Mösges R, Moingeon P, O Hehir RE, Palomares O, Pfaar O, Renz H, Rhyner C, Roth-Walter F, Rudenko M, Savolainen J, Schmidt-Weber C, Traidl-Hoffmann C, Kündig T: State-of-the-art in marketed adjuvants and formulations in Allergen Immunotherapy: a position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2019 Nov 27. doi: 10.1111/all.14134. [Epub ahead of print]

Johansson SG, Bennich H: Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunol*. 1967;13:381-394

Karamloo F, Schmitz N, Scheurer S, Foetisch K, Hoffmann A, Haustein D, Vieths S: Molecular cloning and characterization of a birch pollen minor allergen, Bet v 5, belonging to a family of isoflavone reductase-related proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(5):991-999

Klimek L, Hammerbacher AS, Hellings PW, Fokkens WJ, Hoffmann HJ, Muraro A, Papadopoulos N: The influence of European legislation on the use of diagnostic test allergens for nasal allergen provocation in routine care of patients with allergic rhinitis. *Rhinology*. 2015;53:260-269

Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, Demoly P, Werfel T, Matricardi PM, Muraro A, Schmid-Grendelmeier P, Cardona V, Papadopoulos NG: Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: A European Perspective. *Allergy*. 2015;70:1329-1331

Langen U, Schmitz R, Steppuhn H: Prevalence of allergic diseases in Germany. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2013;56:698–706

Marsh DG, Lichtenstein LM, Norman PS: Induction of IgE-mediated immediate hypersensitivity to group I rye grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. *Immunology*. 1972;22(6):1013-1028

Minami T, Fukutomi Y, Lidholm J, Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa M, Akiyama K: IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test. *Allergol Int*. 2015;64(1):90-95

Moreno-Aguilar C: Improving pollen immunotherapy: minor allergens and panallergens. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):26-30

Murray AB, Milner RA: The accuracy of features in the clinical history for predicting atopic sensitization to airborne allergens in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(5 Pt 1):588-96

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A: Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of

Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319

Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, Rohrbach A, Hatzler L, Grabenhenrich L, Tsilochristou O, Chen KW, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Keil T, Lau S, Vrtala S, Valenta R, Matricardi PM: Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):541-549

Quiralte J, Palacios L, Rodríguez R, Cárdbaba B, Arias de Saavedra JM, Villalba M, Florido JF, Lahoz C: Modelling diseases: the allergens of *Olea europaea* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 1:24-30

Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S: Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1083-1091

Rossi RE, Monasterolo G: Evaluation of recombinant and native timothy pollen (rPhl p 1, 2, 5, 6, 7, 11, 12 and nPhl p 4)- specific IgG4 antibodies induced by subcutaneous immunotherapy with timothy pollen extract in allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;135(1):44-53

Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, Telera A, Lucchini G, Passeri G, Monti D, Franceschi C, Passeri M: The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008;43:61-65

Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, Thomas WR, Fernández-Caldas E, Kabesch M, Ferrara R, Mari A, Purohit A, Pauli G, Horak F, Keller W, Valent P, Valenta R, Vrtala S: Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013;190(7):3059-3067

Weghofer M, Grote M, Dall'Antonia Y, Fernández-Caldas E, Krauth MT, van Hage M, Horak F, Thomas WR, Valent P, Keller W, Valenta R, Vrtala S: Characterization of folded recombinant Der p 5, a potential diagnostic marker allergen for house dust mite allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:101-109

Werther RL, Choo S, Lee KJ, Poole D, Allen KJ, Tang ML: Variability in skin prick test results performed by multiple operators depends on the device used. *World Allergy Org J.* 2012;5:200-204

Van Ree R, Van Leeuwen WA, Dieges PH, Van Wijk RG, De Jong N, Brewczynski PZ, Kroon AM, Schilte PP, Tan KY, Simon-Licht IF, Roberts AM, Stapel SO, Aalberse RC: Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens (Lol p 1, 2, 3 and 5) during immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(1):68-74

Wide L, Bennich H, Johansson SG: Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet.* 1967; 2:1105-1107

## **6. DANKSAGUNG**

Viele Menschen haben mich auf dem Weg zur Habilitation unterstützt – ihnen allen danke ich von Herzen.

Sehr großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Canis, der als Klinikdirektor die Geschäftsführung des Fachmentorats übernommen und mich in der Fertigstellung der Habilitation sehr unterstützt hat.

Entstanden ist ein Großteil der Forschungsprojekte noch unter der Klinikleitung von Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus, dem ich ebenfalls sehr dankbar bin – zum einen für die hervorragende klinische Ausbildung während meiner ersten Facharztweiterbildung und zum anderen für den Freiraum, meine eigenen Forschungsinteressen fortentwickeln zu dürfen.

Ebenfalls sehr danke ich Frau Prof. Dr. med. Franziska Ruëff für Ihre Zeit und Mühe, mich als Fachmentorin aus der Universitätsklinik heraus in der Habilitation zu begleiten und zu unterstützen. In vielen Veranstaltungen unseres interdisziplinären Allergiezentrum, oft organisiert durch Frau Prof. Dr. med. Franziska Ruëff, durfte ich meine Ergebnisse präsentieren. Die konstruktive Diskussion der Projekte mit Allergologen anderer Fachgebiete empfinde ich immer als große Bereicherung.

Größter Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Moritz Gröger, der seine Begeisterung für das Fach Allergologie auf mich übertragen hat. Er ist mir – weit über das Fachmentorat der Habilitation hinaus – ein wichtiger Mentor in meinem klinischen und wissenschaftlichen Werdegang. Ohne seine unermüdliche Unterstützung und die Zeit, die er trotz der hohen Arbeitsbelastung immer für mich fand, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Die Ideen und Denkanstöße aus unseren Diskussionen haben mein wissenschaftliches und klinisches Denken in der Allergologie nachhaltig beeinflusst und werden mich auch zukünftig begleiten.

Innerhalb unserer allergologischen Arbeitsgruppe danke ich sehr Frau Gabi Bähr, CTA, für ihre großartige Unterstützung in der Sprechstunde und im Labor. Auch danke ich unserer früheren leitenden MTA, Frau Elisabeth Pfrogner, für die Einführung in die Komplexität unserer Datenbank, welche eine unerlässliche Basis meiner Forschungsarbeit darstellt.

Ferner gilt innerhalb unserer allergologischen Arbeitsgruppe großer Dank meiner Kollegin, Frau Dr. med. Katharina Eder. Die kritischen und konstruktiven Diskussionen unserer Projekte haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

In Dankbarkeit verbunden bin ich weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Strieth, der mich als Doktorandin in den Jahren 2003-2008 wissenschaftliches Arbeiten streng und zugleich sehr wohlwollend gelehrt hat, was mein wissenschaftliches Tun bis heute prägt.

Ohne einzelne Namen zu nennen, danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der HNO-Klinik, die durch ihr kollegiales, vielfach auch freundschaftliches Miteinander dazu beitragen, dass ich meiner Tätigkeit in der Universitätsklinik trotz zunehmender Arbeitsbelastung weiterhin mit viel Freude nachgehe.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und meinen Freunden für das Verständnis dafür, dass ich durch meine berufliche Tätigkeit nur wenig Zeit für sie finde. Besonders danke ich meinem Ehemann, Dr. rer. pol. Stephan Gellrich, und unserem Sohn Justus für ihren großen Rückhalt im Alltag, der durch meinen Beruf seit vielen Jahren von morgendlichem Aufstehen zu Unzeiten, 24-Stundendiensten und durchgearbeiteten Wochenenden geprägt ist.

Mein unermesslich großer Dank gilt meinen Eltern, Dorothee und Dr. phil. Nikolaus Strelczyk: Mit ihrer Erziehung legten sie den Grundstein für meinen akademischen Werdegang. Darüber hinaus ist ihrem alltäglichen liebevollen Einsatz als Großeltern zu verdanken, dass ich auch als Mutter weiterhin an der Universitätsklinik tätig sein kann. Herzlichen Dank!

## 7. SCHRIFTENVERZEICHNIS

### 7.1. Übersicht

Die für die kumulative Habilitationsleistung herangezogenen Publikationen sind an den Seitenrändern gekennzeichnet.

#### Originalia, Erstautorenschaften:

- |    |   |                   |
|----|---|-------------------|
| 1. | <b>Gellrich D</b> , Eder K, Högerle C, Becker S, Canis M, Gröger M:<br>De novo sensitization during subcutaneous allergen specific immunotherapy. An analysis of 51 cases of SCIT and 33 symptomatically treated controls<br><i>Sci Rep.</i> 2020;10(1):6048  | IF 3,99<br>(2019) |
| 2. | <b>Gellrich D</b> , Eder K, Englhard AS, Gröger M:<br>Trends in aeroallergen sensitization in Germany – an analysis of 2,919 serological data sets of an university ENT department<br><i>Acta Otolaryngol.</i> 2020;140(5):406-412  | IF 1,16<br>(2019) |
| 3. | <b>Gellrich D</b> , Bichler M, Reichel CA, Schrötzlmair F, Zengel P:<br>Salivary gland disorders in children and adolescents: A 15-year experience.<br><i>Int Arch Otorhinolaryngol.</i> 2020;24(1):e31-e37   | IF --<br>(2019)   |
| 4. | <b>Gellrich D</b> , Högerle C, Becker S, Gröger M:<br>Is sIgE serology suitable to distinguish silent sensitization and allergic rhinitis to <i>D. pteronyssinus</i> ?<br><i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2019;29(2):124-131   | IF 5,17           |
| 5. | <b>Gellrich D</b> , Schmidtmayer U, Eckrich J, Hagemann J, Becker S, Strieth S:<br>Modulation of Exposure to Static Magnetic Field Affects Targeted Therapy of Solid Tumors In Vivo.<br><i>Anticancer Res.</i> 2018;38(8):4549-4555   | IF 1,93           |
| 6. | <b>Gellrich D</b> , Eder K, San Nicolò M, Berghaus A, Gröger M:<br>The clinical impact of Bet v 6 in birch pollen sensitized patients<br><i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2017;173(1):34-43   | IF 2,43           |
| 7. | Kretzschmann VK*, <b>Gellrich D</b> *, Ullrich A, Zahler S, Vollmar AM, Kazmaier U, Fürst R:<br><b>*contributed equally to this study</b><br>The novel tubulin antagonist pretubulysin exhibits profound tumor vessel disrupting properties in vitro and in vivo.<br><i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2014;34(2):294-303 | IF 6,0            |
| 8. | <b>Gellrich D</b> , Becker S, Strieth S:<br>Static magnetic fields increase tumor microvessel leakiness and improve antitumoral efficacy in combination with paclitaxel.<br><i>Cancer Lett.</i> 2014;343(1):107-14  | IF 5,62           |

9. **Strelczyk D**, Eichhorn ME, Luedemann S, Brix G, Dellian M, Berghaus A, Strieth S: Static magnetic fields impair angiogenesis and growth of solid tumors in vivo. *Cancer Biol Ther* 2009;8(18):1756-1762 IF 3,29

### **Originalia, Co-Autorenschaften**

10. Eder K, Becker S, **Gellrich D**, Zieglmayer P, Gröger M: The role of Der p 23 Sensitization: An Analysis of 474 Patients Sensitized to Mite *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(9);689-698 IF 2,92 (2019)
11. San Nicolás M, Högerle C, **Gellrich D**, Eder K, Pfrogner E, Gröger M: The time course of nasal cytokine secretion in patients with Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) undergoing Aspirin desensitization - preliminary data *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(2):445-452 IF 1,80 (2019)
12. Eder K, **Gellrich D**, Meßmer C, Canis M, Gröger M: Component Resolved Analysis of Ash Pollen Allergy in Bavaria *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:76 IF 2,66
13. Reichel CA, Vincek T, **Gellrich D**, Schrötzlmair F, Clevert D, Zengel P. Ultrasound elastography in diagnosis and follow-up for patients with sialolithiasis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47(7):20170424. IF 1,85
14. Strieth S, Dunau C, Michaelis U, Jäger L, **Gellrich D**, Wollenberg B, Dellian M: Phase I/II clinical study on safety and antivascular effects of paclitaxel encapsulated in cationic liposomes for targeted therapy in advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2014;36(7):976-84. IF 2,83
15. Strieth S, Dunau C, Kolbow K, Knuechel R, Michaelis U, Ledderose H, Eichhorn M, **Strelczyk D**, Tschiesner U, Wollenberg B, Dellian M: Phase I clinical study of vascular targeting fluorescent cationic liposomes in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1481-7 IF 1,46
16. Strieth S, **Strelczyk D**, Eichhorn ME, Dellian M, Luedemann S, Griebel J, Bellemann M, Berghaus A, Brix G: Static magnetic fields induce blood flow decrease and platelet adherence in tumor microvessels. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(4):814-819 IF 3,29
17. Brix G, Strieth S, **Strelczyk D**, Dellian M, Griebel J, Eichhorn ME, Andrä W, Bellemann ME: Static magnetic fields affect capillary flow of red blood cells in striated skin muscle. *Microcirculation.* 2007;15(1):15-26 IF 2,76



**Kasuistiken:**

18. Ledderose GJ, **Gellrich D**, Holtmannspötter M, Leunig A: IF -  
 Endoscopic Resection of Sinonasal Hemangiopericytoma  
 following Preoperative Embolisation: A Case Report and  
 Literature Review.  
*Case Rep Otolaryngol.* 2013;2013:796713

**Reviews:**

- 19 **Gellrich D**, Wechtenbruch J, Echternach M: IF -  
 Swallowing disorders in the elderly.  
*MMW Fortschr Med.* 2019;161(17):45-48

**Weitere (nicht gelistete) Veröffentlichungen:**

20. **Gellrich D**, Zengel P: IF -  
 Juvenile chronisch-rezidivierende Parotitis: Eine diagnostische  
 Herausforderung.  
*HNO-Nachrichten*, Ausgabe 06/2017

## **7.2. Sonderdrucke der habilitationsrelevanten Publikationen**

Aus Gründen des Copyrights kann kein Abdruck der Publikationen an dieser Stelle erfolgen. Die Veröffentlichungen sind aber über die folgenden Links zugänglich.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142136/>

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-63087-4>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32129121/>

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016489.2020.1721559?journalCode=ioto20>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017109/>

[http://www.jiaci.org/revistas/vol29issue2\\_6.pdf](http://www.jiaci.org/revistas/vol29issue2_6.pdf)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494455/>

<https://www.karger.com/Article/Abstract/470843>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30455718/>

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222990/pdf/13223\\_2018\\_Article\\_291.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6222990/pdf/13223_2018_Article_291.pdf)