Thieme

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck: Interaktion von Forschung und klinischer Versorgung

Department of Dermatology, Allergology and Venerology of the University of Lübeck: Interaction of Research and Clinical Management

Autoren
W. Anemüller, H. Busch, M. Fleischer, J. E. Hundt, S. Ibrahim, B. Kahle, R. J. Ludwig, A. Recke, A. L. Recke, E. Rose, C. D. Sadik, E. Schmidt, N. Schumacher, D. Thaçi, P. Terheyden, H. H. Wolff, D. Zillikens

Institut
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/a-1066-5392 |
Akt Dermatol 2020; 46: 11–40
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Detlef Zillikens, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
detlef.zillikens@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ursprünge der Lübecker Universitäts-Hautklinik reichen in die 30er-Jahre des letzten Jahrhunderts zurück. Die Klinik hat in den letzten Jahrzehnten eine konsequente bauliche und inhaltliche Weiterentwicklung erfahren und verfügt heute über 85 Betten auf 2 Stationen und in einer Tagesklinik. Ein modernes Weiterbildungsprogramm, das auf einem Rotationsprinzip durch 5 verschiedene stationäre und ambulante Teams beruht, vermittelt alle wesentlichen Lerninhalte der Dermatologie. Die Erweiterung der Klinik in den letzten Jahren beruhte auf einer engen Interaktion von Grundlagenforschung und klinischer Tätigkeit, insbesondere auf dem Gebiet kutaner Autoimmunerkrankungen und entzündlicher Dermatosen. Die wissenschaftliche Entwicklung der Hautklinik profitierte seit 2007 insbesondere von der Förderung durch die Exzellenzinitiative des Bundes (Exzellenzcluster *Inflammation at Interfaces*). Daneben wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2011 unter Federführung der Hautklinik ein Graduiertenkolleg *Modulation of Autoimmunity* gefördert, das zur Entwicklung des wissenschaftlichen Nachwuchses und zur Ausbildung zahlreicher naturwissenschaftlicher und medizinischer Doktoranden/Doktorandinnen[1] beitrug. Seit 2015 besteht an der Klinik auch eine Klinische Forschungsgruppe der DFG zum Thema *Pemphigoid Diseases – Molecular Pathways and their Therapeutic Potential*. Im Jahr 2018 haben Mitarbeiter der Klinik wesentlich zur Einwerbung eines *Clinician Scientist*-Programms der DFG beigetragen, das die wissenschaftliche Ausbildung forschender Kliniker verbessern soll. In den letzten Jahren haben sich aus der Lübecker Hautklinik heraus 2 eigenständige Institute neu etabliert. Hierzu zählen das Institut für Entzündungsmedizin unter der Leitung von Prof. Diamant Thaçi, in dem klinische Studien zu entzündlichen Hauterkrankungen initiiert und koordiniert werden und die Versorgung von Patienten mit entzündlichen Dermatosen stattfindet. Daneben ist aus der Hautklinik heraus das Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) entstanden, in dem derzeit 5 Professoren mit ihren jeweiligen Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Themen der Entzündung an der Haut forschen. Die interdisziplinären wissenschaftlichen Aktivitäten zur Entzündung an der Haut am Lübecker Campus werden seit 2015 in einem *Center for Research on Inflammation of the Skin* (CRIS) gebündelt. CRIS erhielt kürzlich die Zusage für ein eigenständiges Forschungsgebäude, das nach § 91 Grundgesetz durch Bund und Land finanziert wird und derzeit im Zentrum des Lübecker Campus entsteht. Der Ausbau der Forschungsstrukturen der Klinik ging mit der Einrichtung von Spezialambulanzen für verschiedene entzündliche Hauterkrankungen, aber auch für die Versorgung von Hautkrebs und chronischen Wunden einher. Die Klinik verfügt über ein zertifiziertes Hautkrebszentrum und ist Teil der Lübecker universitären Gefäß- und Krebszentren. Weitere wichtige Pfeiler der klinischen Versorgung sind zertifizierte diagnostische Einsendelabore für Dermato-Histopathologie und kutane Autoimmunerkrankungen.

[1] Im Folgenden wird zur besseren Lesbarkeit nur die männliche Form verwendet. Diese schließt aber jeweils auch die weibliche Form mit ein.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ABSTRACT

The origins of the Lübeck University Department of Dermatology date back to the 30s of the last century. Over the past few decades, the department has undergone consistent structural development and today has 85 beds on two wards and a day-care clinic. A modern residency training program, based on rotations between 5 different inpatient and outpatient teams, conveys all essential topics of clinical dermatology. The extension of the department in recent years has been based on a close interaction of basic research and clinical activities, in particular in the field of cutaneous autoimmune and inflammatory diseases. Since 2007, the scientific development of the department has benefited in particular from funding by the Federal Excellence Initiative (Cluster of Excellence *Inflammation at Interfaces*). In addition, the German Research Foundation (DFG) has been funding a Research Training Group *Modulation of Autoimmunity* since 2011 under the auspices of the Dermatology Department. This greatly contributed to the development of young scientists and to the training of numerous PhD and MD students. Since 2015, several scientists of the Department have been funded through a DFG Clinical Research Group entitled *Pemphigoid Diseases – Molecular Pathways and their Therapeutic Potential*. In 2018, researchers of the department also contributed to the acquisition of a Clinician Scientist program of the DFG, which aims to improve the basic scientific training of clinicians. In recent years, as a spin-off from the Dermatology Department, two additional and independent institutes have been established. These include the Institute of Inflammation Medicine, led by Prof. Diamant Thaçi, which initiates and coordinates clinical trials on inflammatory skin diseases and provides care to patients with inflammatory dermatoses. In addition, the Lübeck Institute for Experimental Dermatology (LIED) has emerged from the Department of Dermatology, in which currently 5 professors with their respective research groups work on different topics of inflammation on the skin. Since 2015, the interdisciplinary scientific activities on skin inflammation on the Lübeck campus have been bundled in a *Center for Research on Inflammation of the Skin* (CRIS). CRIS recently received a commitment for an independent research building, which is funded by both the Federal Government and the State of Schleswig-Holstein in accordance with § 91 of the German constitution, and is currently being built in the center of the Lübeck campus. The expansion of the department's research structures has been accompanied by the establishment of special outpatient clinics for various inflammatory skin diseases, but also for the treatment of skin cancer and chronic wounds. The department has been certified as a Skin Cancer Center and is part of the Lübeck University Vascular and Cancer Centers. Other important pillars of the department's clinical care include certified diagnostic laboratories for dermatopathology and cutaneous autoimmune diseases.

Von der Vergangenheit zur Gegenwart

Die Ursprünge der Behandlung von Hautkrankheiten reichen in Lübeck weit zurück. Sie fokussierten, wie auch an anderen Orten, zunächst auf Infektionen, insbesondere Krätze, Lepra und Geschlechtskrankheiten. Wir wissen von entsprechenden Quarantäne-Bestimmungen und vom Bestehen eines Leprosoriums in den Lübecker Stadtteilen St. Jürgen und Grönau seit 1260 [1].

Eine Hautklinik im modernen Sinne als Vorläuferin der heutigen Universitätsklinik bestand in Lübeck im städtischen Krankenhaus Süd seit 1936. Erster (nebenamtlicher) Leiter war Dr. Wilhelm Schneider-Horn, dem 1942 Dr. Heinrich Bredow nachfolgte. Letzter nebenamtlicher Leiter der Hautklinik war Dr. Alfons Stierhoff von 1945 – 1947.

Am 1. Mai 1947 wurde Prof. Willy Leipold mit dem Aufbau einer dermatologischen Klinik betraut, damals im sog. „Krankenhaus Ost" auf dem Gelände des heutigen Universitäts-Campus. Der klinische Fokus lag v. a. bei der Syphilis-Behandlung mit Salvarsan und der Behandlung der Gonorrhö. In der Ära vor der allgemeinen Verfügbarkeit von Sulfonamiden und Penicillin wurden diese Behandlungen unter stationären Bedingungen durchgeführt und begründeten die damalige Anzahl von 180 Betten in der Lübecker Hautklinik. Inzwischen hochbetagte Zeitzeugen erinnern sich noch an die tägliche stationäre Aufnahme von 8 – 12 jungen Patientinnen und Patienten mit akuter Gonorrhö oder frischer Syphilis nach den täglichen gemeinsamen Razzien der englischen Besatzungstruppen und deutschen Polizei in der Lübecker Hafengegend während der ersten Nachkriegsjahre. Die Betten der Hautklinik waren in Haus 10, dem benachbarten Behelfsbau 23a und im Keller der damaligen Chirurgischen Klinik untergebracht. Die therapeutischen Möglichkeiten waren bescheiden und man war froh, wenn die Beschaffung einiger Liter Öl das Anrühren von Zinkpaste ermöglichte. 1958 wurde Prof. Hans Koehler aus Gießen zum Nachfolger von Leipold ernannt. Im Jahr 1964 erhielt das „Krankenhaus Ost" den Status einer Medizinischen Akademie und wurde zur 2. Medizinischen Fakultät der Kieler Universität. Koehler wurde dadurch zum ersten Ordinarius für das Fach Dermatologie und Venerologie in Lübeck. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt waren die Hautphysiologie und Berufsdermatosen. Nach Koehlers plötzlichem Tod im Juni 1973 übernahm die inzwischen aus Tübingen gekommene Leitende Oberärztin PD Frowine Leyh die kommissarische Leitung [1].

Am 1. November 1974 wurde Prof. Detlef Petzoldt aus der von Otto Braun-Falco geführten Hautklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München als neuer Lehrstuhlinhaber berufen. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt lag auf dem Gebiet der Infektiologie, insbesondere der sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die entsprechenden diagnostischen Labormöglichkeiten wurden auf den modernsten Stand gebracht und neue immunologische und fluoreszenzmikroskopische diagnostische Verfahren eingeführt. Petzoldt erreichte einen wesentlichen Um- und Ausbau der Hautklinik; z. B. wurde ein Anbau

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

(heute Haus 10b) für die Männerstation als Ersatz für den Behelfsbau 23a errichtet. Bereits 1979 folgte Petzoldt einem Ruf auf den Lehrstuhl für Dermatologie und Venerologie der Universität Heidelberg; Frowine Leyh wurde wiederum kommissarische Leiterin der Klinik.

Zum 1. November 1980 übernahm Prof. Helmut H. Wolff, wie Detlef Petzold aus der Hautklinik der LMU in München, die Klinikleitung. Der wissenschaftliche Schwerpunkt von Helmut Wolff lag auf dem Gebiet der Dermato-Histopathologie und Elektronenmikroskopie. Im Zuge der Berufung wurde ein modernes elektronenmikroskopisches Labor im Gebäudeteil 10a eingerichtet. Die Zahl der histologischen Untersuchungen (in domo und von extern zugesandt) stieg von zunächst 500 auf 17 000 im Jahr 2003. Weitere wissenschaftliche Schwerpunkte entwickelten sich in der Auflichtmikroskopie (Jürgen Kreusch), der optischen Kohärenztomografie (Julia Welzel), der allergologischen Diagnostik (Jürgen Grabbe) und der Phlebologie (Yvonne Gaber). Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie von Hauttumoren wurde etabliert und später auch die Sentinel-Lymphknoten-Operation (Wilfried Schmeller). In den Jahren bis 1995 wurde die Klinik unter Helmut Wolff in wesentlichen Teilen umgebaut und erweitert. Für die stationäre Behandlung standen fortan ausschließlich Ein- und Zweibettzimmer mit eigenen Nasszellen zur Verfügung, und es wurde eine moderne Tagesklinik eingerichtet; beides zum damaligen Zeitpunkt sehr fortschrittliche Entwicklungen. Im Jahr 1973 wurde aus der Medizinischen Akademie Lübeck die von der Kieler Universität unabhängige Medizinische Universität Lübeck (MUL) und schließlich im Jahr 2003, nach Etablierung weiterer Studiengänge, die Universität zu Lübeck (UzL) [2]. Helmut Wolff richtete zahlreiche nationale und internationale Kongresse aus, insbesondere zur Dermato-Histopathologie; aber auch, zusammen mit seinem langjährigen Freund und wissenschaftlichen Kollegen Prof. Dietrich von Engelhard (Institut für Medizin und Wissenschaftsgeschichte der UzL), zur Ethik in der Dermatologie und zur Dermatologie in Geschichte und Kultur.

Zum 1. April 2004 wurde Prof. Detlef Zillikens aus Würzburg als Nachfolger für Helmut Wolff berufen. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte von Detlef Zillikens lagen auf dem Gebiet entzündlicher und autoimmunologischer Hauterkrankungen. Zusammen mit ihm wechselte der größere Teil seiner Forschungsgruppe von Würzburg nach Lübeck. Mithilfe der Fakultät wurde ein modernes, molekular- und zellbiologisches Forschungslabor im ersten Obergeschoss von Haus 10 (ehemalige Frauenstation) errichtet. Daneben wurde ein Diagnostiklabor für kutane Autoimmunerkrankungen etabliert, in das Hautbiopsien und Seren niedergelassener Praxen und anderer Kliniken eingesandt werden konnten. Dieses Labor erhielt eine Ermächtigung der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein für alle in Deutschland niedergelassenen kassenärztlichen Vertragsärzte, sodass neben Dermatologen und Pathologen insbesondere auch Augen-, HNO-, Frauen-, Kinder- und Laborärzte sowie Gastroenterologen Biomaterialien einsenden konnten (siehe unten Autoimmundiagnostisches Labor).

Noch unter Helmut Wolff war die an der Hautklinik angesiedelte C3-Professur durch die Ernennung von Prof. Michael Tronnier zum Chefarzt der Hautklinik Hildesheim frei geworden. Vor dem Hintergrund des anstehenden Wechsels der Klinikleitung war sie kurzfristig vakant geblieben. Auf diese Professur wurde zum 1. Juli 2005 Prof. Ralf Paus berufen, zuvor stellvertretender Klinikdirektor der Hautklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Seine rasch wachsende Forschungsgruppe zur Haarbiologie erhielt Räumlichkeiten in einem separaten Forschungsgebäude (Haus 32).

Neue Forschungskonsortien und Forschungsprofessuren

In den Jahren nach 2004 stellte die neu etablierte Exzellenzinitiative des Bundes einen wesentlichen Pfeiler der wissenschaftlichen Entwicklung der Lübecker Hautklinik dar. Seit 1. 11. 2007 wurde das Schleswig-Holstein Exzellenzcluster „Entzündung an Grenzflächen“ durch die DFG gefördert. Beteiligt waren Forschungseinrichtungen der Universität zu Kiel, des Leibniz-Forschungszentrums Borstel und der UzL. Entzündung an Grenzflächen war eines der wenigen medizinischen Exzellenzcluster dieses Förderprogramms und fokussierte in Kiel auf das Epithel des Darms, in Borstel auf das der Lunge und in Lübeck auf die Haut.

Mit Einrichtung des Exzellenzclusters wurden im Herbst 2007 drei neue Forschungsprofessuren und eine Gruppenleiterstelle von der DFG bewilligt und im Laufe des folgenden Jahres besetzt (▶ **Tab. 1**). Hierzu zählte auch eine W2-Professur für Entzündungsmedizin, die mit der Leitung des neu gegründeten *Comprehensive Center for Inflammation Medicine* (CCIM) verbunden war. Es war das Ziel dieses CCIMs, das in gleicher Weise auch am Campus Kiel eingerichtet wurde und dort einen rheumatologischen Fokus hatte, Resultate aus der Forschung des Exzellenzclusters zeitnah in die Behandlung von Patienten zu translatieren, z. B. in Form früher klinischer Studien. Auf diese CCIM-Professur wurde im Jahr 2008 Prof. Manfred Kunz berufen, zuvor leitendender Oberarzt an der Hautklinik der Universität Rostock. Nach seinem Wechsel an die Universität Leipzig übernahm Prof. Enno Schmidt die kommissarische Leitung des CCIMs (2010 – 2013). Mit Bewilligung der 2. Förderperiode des Exzellenzclusters „Entzündung an Grenzflächen“ (2012 – 1018) wurde die CCIM-Professur neu ausgeschrieben und im Jahr 2013 mit Prof. Diamant Thaçi besetzt, der bereits an der Hautklinik der Goethe-Universität in Frankfurt am Main ein überregional rekrutierendes klinisches Studienzentrum etabliert hatte.

Seit 2005 entwickelte sich eine zunehmende Kooperation zwischen Wissenschaftlern der Hautklinik und dem Lübecker Unternehmen Euroimmun, das sich Ende der 80er-Jahre aus der Universität ausgegründet hatte. Euroimmun war ein weltweit führender Hersteller von serologischen Nachweissystemen zur Diagnostik von Autoimmunerkrankungen, hatte bis dato jedoch keine Expertise/Produkte in der Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen. Unter Verwendung der Biomaterialien von Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten, die im Diagnostiklabor der Hautklinik charakterisiert worden waren, entwickelte Euroimmun in den folgenden Jahren ein breites Repertoire von ELISA- und Biochip-basierten Verfahren zum Nachweis von Pemphigus- und Pemphigoid-Antikörpern. Vor dem Hintergrund dieser erfolgreichen Zusammenarbeit kam es an der UzL

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** An der Lübecker Hautklinik mithilfe des Exzellenzclusters und anderer Forschungsverbünde neu eingerichtete Forschungsprofessuren.

	Wissenschaftliche Denominationen	Drittmittelgeber	Jahr der Einrichtung	Jahr der Verstetigung durch die Universität Lübeck
Prof. Ralf Ludwig	Immunmodulation	DFG EXC 306/1[1]	2008	2012
Prof. Saleh Ibrahim	Genetik entzündlicher Hauterkrankungen	DFG EXC 306/1	2008	2012
Prof. Manfred Kunz	Comprehensive Center for Inflammation Medicine (CCIM)	DFG EXC 306/1	2008	2010 Ruf an Universität Leipzig
Prof. Xinhua Yu	Zell-Zell-Interaktion bei entzündlichen Hauterkrankungen	DFG EXC 306/1	2008	2019 verstetigt durch Forschungszentrum Borstel
Prof. Diamant Thaçi	Comprehensive Center for Inflammation Medicine (CCIM)	DFG EXC 306/2[2]	2013	2017
Prof. Enno Schmidt	Diagnostik entzündlicher Hauterkrankungen	Stiftungsprofessur	2014	2018
Prof. Christian Sadik	Translationale Immundermatologie	DFG KFO 303/ 1 und 2[3]	2015	2018
Prof. Hauke Busch	Medizinische Systembiologie	DFG EXC 306/2	2016	
Prof. Jennifer Hundt	Visualisierung kutaner Entzündung	DFG EXC 306/2	2018	

[1] Exzellenzcluster 306 Inflammation an Grenzflächen, 1. Förderphase (2007 – 2012)
[2] Exzellenzcluster 306 Inflammation an Grenzflächen, 2. Förderphase (2012 – 2018)
[3] Klinische Forschungsgruppe 303 Pemphigoid-Erkrankungen, 1. und 2. Förderphase 2015 – 2021

im Jahr 2013 zur Einrichtung einer Stiftungsprofessur „Diagnostik entzündlicher Hauterkrankungen“, auf die im Jahr 2014 Prof. Enno Schmidt berufen wurde.

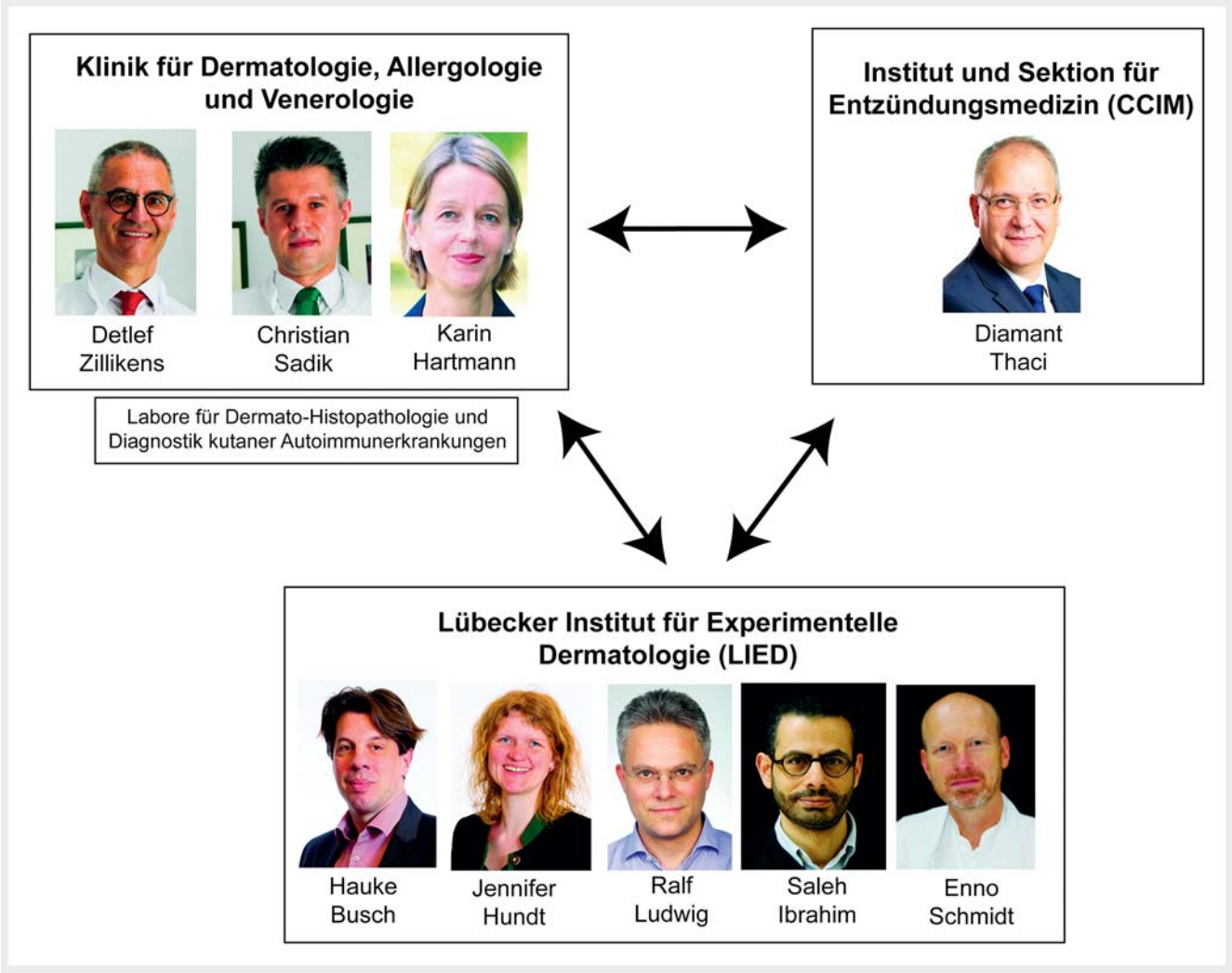
Neben dem Exzellenzcluster und der Kooperation mit Euroimmun stellte das Schwerpunktprogramm „Autoimmunität“ einen weiteren wesentlichen Eckpfeiler der Weiterentwicklung der Forschung an der Lübecker Hautklinik dar. Dieses Schwerpunktprogramm wurde zwischen 2006 und 2011 durch die UzL mit dem Ziel gefördert, externe Drittmittel für einen Forschungsverbund einzuwerben. Gleichzeitig fand zur Stärkung dieses neuen Schwerpunkts der UzL eine gezielte Rekrutierung neuer Professoren statt. Hierzu zählte Prof. Jörg Köhl, der im Jahr 2008 von der University of Cincinnati, USA, auf den Lehrstuhl des Instituts für Immunologie berufen wurde. Sein wissenschaftlicher Schwerpunkt lag auf dem Gebiet des Komplements und der Interaktion zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem. Im Jahr 2010 folgte Prof. Rudolf Manz, ein B-Zell-Immunologe vom Rheuma-Forschungszentrum Berlin, auf eine W2-Professur am Institut für Immunologie. Im Jahr 2011 wurde auf eine weitere W2-Professur an diesem Institut Prof. Marc Ehlers berufen, ebenfalls vom Rheuma-Forschungszentrum in Berlin. Seine Expertise lag auf dem Gebiet der Verzuckerung von (Auto-)Antikörpern.

Aus dem Schwerpunktprogramm „Autoimmunität“ heraus etablierte sich das Graduiertenkolleg 1727 „Modulation von Autoimmunität“, das seit dem Jahr 2011 von der DFG gefördert wird (siehe unten). Der wissenschaftliche Fokus dieses Graduiertenkollegs liegt in der Induktionsphase von Autoimmunität. Insbesondere gehen die Projekte der Frage nach, wie Toleranzverlust entsteht. Nach erfolgreicher Zwischenbegutachtung im Jahr 2015 reicht die Förderdauer des Graduiertenkollegs bis ins Jahr 2020. Hierdurch wurden/werden über die 9-jährige Laufzeit 3 Generationen von jeweils 13 Dr. rer. nat.-/PhD-Studenten mit insgesamt 9 Mio. € gefördert. Angeschlossen ist ein Stipendienprogramm für Medizinstudenten, die experimentelle Doktorarbeiten in einem der Themengebiete des Graduiertenkollegs durchführen und für die Dauer des maximal 1-jährigen Stipendiums vom Medizinstudium beurlaubt sind. Insgesamt wurden mehr als 80 Medizinstudenten in diesem GRK unterstützt.

Die Wissenschaftler dieses Graduiertenkollegs und des Exzellenzclusters bildeten den Nukleus für eine im Jahr 2015 etablierte interdisziplinäre Klinische Forschungsgruppe (KFO) an der Hautklinik (siehe unten). Die 9 Teilprojekte dieser KFO 303 „Pemphigoid-Erkrankungen“ fokussieren auf Entzündungsmechanismen, die nach Bindung der Autoantikörper in der Haut letztlich zur Blasenbildung führen. Zentrales strukturelles Element der KFO war eine neu eingerichtete W2-Professur, auf die im Jahr 2015 Prof. Christian Sadik berufen wurde. Die KFO wurde im Jahr 2018 erfolgreich zwischenbegutachtet und erhielt eine weitere Förderung (6 Mio €) bis zum Jahr 2021.

Um die am Lübecker Campus bestehenden Forschungsaktivitäten zur Entzündung an der Haut weiter zu bündeln, wurde im Jahr 2015 das *Center for Research on Inflammation of the Skin* (CRIS) (siehe unten) gegründet. Dieses interdisziplinäre Forschungszentrum zwischen Wissenschaftlern aus der Dermatologie, Immunologie, Rheumatologie, Pharmakologie, Anatomie, Genetik, Biomathematik und biomedizinischen Optik soll die Forschung zur Entzündung an der Haut weiter verdichten und vorantreiben. Das Konsortium beantragte im Jahr 2016 ein nach § 91 Grundgesetz gefördertes CRIS-Forschungsgebäude. Dieses vom Wissenschaftsrat koordinierte Förderinstrument sieht eine hälftige Mittelbereitstellung vom Bund und dem betreffenden Bundesland vor (insgesamt 30 Mio €). Die

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Forschungsprofessuren in den 3 dermatologischen Einrichtungen am Lübecker Campus. In der Hautklinik sind neben der Klinikleitung (Detlef Zillikens) die Professuren für Allergologie (Karin Hartmann; bis 12/2018) und translationale Immundermatologie (Christian Sadik) angesiedelt. Nach dem Ausscheiden von Karin Hartmann wurde die Professur mit neuer Denomination ausgeschrieben und soll im Laufe des Jahres 2020 wieder besetzt werden. Neben der stationären, teilstationären und ambulanten Versorgung sind in der Hautklinik auch die diagnostischen Labore für Dermato-Histopathologie und Autoimmunerkrankungen angesiedelt. Im Jahr 2014 wurde aus der Hautklinik das Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) ausgegründet. Dort gibt es 5 Professuren mit ihren jeweiligen Arbeitsgruppen, die sämtlich zu entzündlichen Hauterkrankungen arbeiten: Hauke Busch (Systembiologie), Jennifer Hundt (Visualisierung), Saleh Ibrahim (Genetik), Ralf Ludwig (Modellsysteme) und Enno Schmidt (Translation). Im Jahr 2016 wurde auch das *Comprehensive Center of Inflammation Medicine* (CCIM) aus der Hautklinik ausgegründet. Das CCIM wird von Diamant Thaçi geleitet und hat seinen Fokus auf der Planung und Durchführung klinischer Studien. Sowohl LIED als auch CCIM sind hinsichtlich ihres Forschungsbudgets unabhängig, jedoch als klinische Sektionen mit der Hauklinik verbunden.

Universität stellte für dieses Projekt auf dem Lübecker Campus eine zentrale Fläche neben Bibliothek und Studenten-Mensa zur Verfügung. Das 2-stufige Bewerbungsverfahren war im Juni 2017 erfolgreich. Das Gebäude entsteht derzeit auf dem Lübecker Campus und wird Ende 2022 bezugsfertig sein.

Neue Strukturen der dermatologischen Forschung am Lübecker Campus

Vor dem Hintergrund der Expertise in klinischer Immunologie und Allergologie wurde die Lübecker Hautklinik im Jahr 2007 in Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie umbenannt. Die in den folgenden Jahren neu eingeworbenen dermatologischen Forschungsprofessuren führten im Jahr 2014 zu deren Ausgliederung aus der Hautklinik und zur Gründung des Lübecker Instituts für Experimentelle Dermatologie (LIED) (siehe unten). Die unter dem Dach des LIED versammelten 5 Professoren (▶ **Abb. 1** und ▶ **Abb. 2**) führen jeweils separate Abteilungen, erhalten ein eigenes universitäres Budget und beteiligen sich unabhängig von der Hautklinik an der jährlichen leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM). Die Struktur des LIED folgt einem Department-System und die geschäftsführende Leitung wird alle 2 Jahre aus dem Kreis der Abteilungsdirektoren neu gewählt.

Ein zweites Institut, das sich im Jahr 2016 aus der Hautklinik ausgründete, ist das bereits erwähnte CCIM, das fortan als Institut für Entzündungsmedizin (siehe unten) ebenfalls einen von

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 2** Luftbild der Universität zu Lübeck mit Klinikum. Zu erkennen sind auf der linken Seite die derzeitigen klinischen Bereiche (gelb) der Hautklinik in Haus 10, Haus 12 und Haus 50 sowie die Forschungslabore (rot) von LIED, Hautklinik und CCIM in Haus 50, Haus 32 und Haus 33. Die klinische Versorgung wird nach Fertigstellung des Neubaus sowohl ambulant als auch voll- und tagesstationär wieder unter einem Dach zusammengeführt (rechter Bildrand Dermatologie/CCIM 2022). Alle Forschungslabore von Hautklinik, LIED und CCIM werden Ende 2022 in das *Center für Research on Inflammation of the Skin* (CRIS) ziehen.

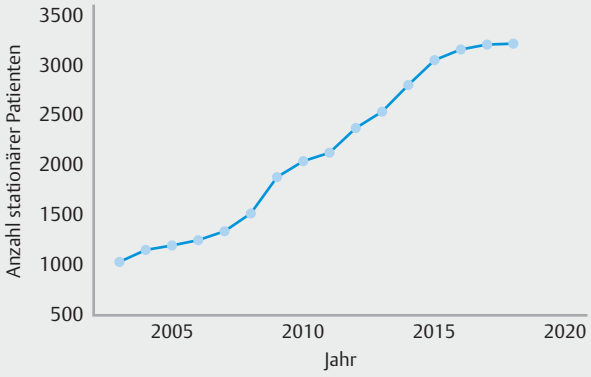
der Hautklinik unabhängigen budgetären Status erhielt und von dem W3-Professor und Dermatologen Prof. Diamant Thaçi geleitet wird.

Weiterentwicklung der klinischen Bereiche der Hautklinik nach 2004

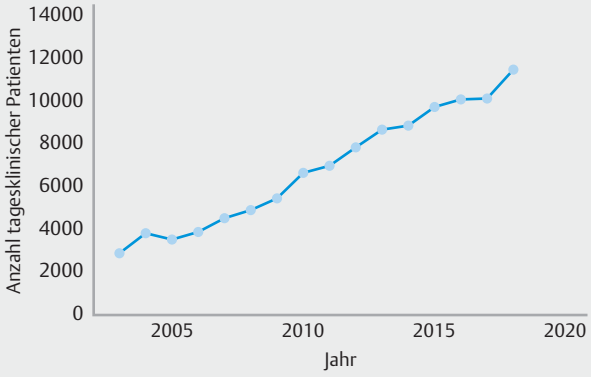
Im Jahr 2003 verfügte die Lübecker Hautklinik über ein Budget für 11,5 Ärzte. In 32 stationären und 12 tagesklinischen Betten wurden 1000 stationäre und knapp 3000 tagesklinische Patienten behandelt. Die gesamte ambulante und stationäre Versorgung geschah in Haus 10. Seitdem kam es zu einem sukzessiven Aufbau von Betten im stationären und tagesklinischen Bereich und zur Eingliederung von Räumlichkeiten im unmittelbar benachbarten Gebäude 12 (ehemalige Frauenklinik). Derzeit verfügt die Klinik über 61 vollstationäre und 24 tagesklinische Betten, in denen im Jahr 2018 insgesamt 3220 voll- und 11 500 tagesklinische Patienten behandelt wurden (▶ **Abb. 3** und ▶ **Abb. 4**). Gleichzeitig kam es auch zu einem wesentlichen Ausbau der ambulanten Tätigkeiten in verschiedenen Spezialambulanzen (▶ **Tab. 2**). Die Klinik hat derzeit 45 ärztliche Vollkräfte (1 Klinikdirektor, 10 Oberärzte, 6 Funktionsoberärzte, 2 Fachärzte, 26 Assistenzärzte, ▶ **Abb. 5** und ▶ **Abb. 6**), von denen 33 über das Budget der Krankenversorgung sowie Forschung und Lehre finanziert werden, die restlichen 14 über extern eingeworbene Drittmittel. Daneben arbeiten in der Krankenversorgung 37 Krankenschwestern/-pfleger sowie 36 Mitarbeiter im medizinisch technischen Dienst (u. a. in Dermato-Histopathologie und Autoimmunlabor) und im Funktionsdienst (insbesondere Arzthelferinnen in verschiedenen Ambulanzen, Tagesklinik und Anmeldung).

Die Klinik verfügt seit 2014 über 2 vollstationäre Bereiche (Station 10c und Station 12). Die Station 12 (14 Betten) ist für Kurzlieger vorgesehen, insbesondere Autoimmun-Patienten; diese Station öffnet am Montagmorgen und schließt am Freitagnachmittag.

Im Jahr 2022 wird die Hautklinik in einen Neubau (▶ **Abb. 2**) umziehen, der mit dem Zentralklinikum verbunden ist, aber einen separaten 3-stöckigen Gebäudetrakt mit eigener Ambulanz und operativem Eingriffsraum darstellen wird.



▶ **Abb. 3** Entwicklung der Zahlen stationär behandelter Patienten in der Lübecker Hautklinik zwischen 2003 und 2018.



▶ **Abb. 4** Entwicklung der Zahlen teilstationär behandelter Patienten in der Lübecker Hautklinik zwischen 2003 und 2018.

▶ **Tab. 2** Leistungszahlen der Lübecker Hautklinik im Jahr 2018.

Stationäre Patienten	3220
Case-Mix-Punkte	2318
Teilstationäre Patienten	11 500
Gesamterlöse der Klinik (inkl. Ambulanzen und Diagnostiklabore)	22,3 Mio. €
EBITDA (positiver Saldo der Klinik inkl. Instandhaltung)	1,9 Mio. €
Im Jahr 2018 in Hautklinik, LIED und CCIM tatsächlich verausgabte externe Drittmittel (v. a. DFG, BMBF, Industrie)	4,3 Mio. €

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 5** Klinikleitung und Oberärzte der Lübecker Hautklinik im Mai 2019. Von links nach rechts: Waltraud Anemüller, Mariella Fleischer, Iakov Shimanovich, Birgit Kahle, Detlef Zillikens, Patrick Terheyden, Nina Schumacher, Nina van Beek, Dagmar von Bubnoff, Enno Schmidt und Nadine Kuznik (nicht abgebildet: Victoria Hagelstein, Ewan Langan, Andreas Recke, Anna-Lena Recke, Ellen Rose und Christian Sadik).

▶ **Abb. 6** Mitarbeiter von Hautklinik, Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) und *Comprehensive Center of Inflammation Medicine* (CCIM) bei der Weihnachtsfeier 2017.

Während des 5-jährigen Weiterbildungs-Curriculums an der Lübecker Hautklinik rotieren die Assistenten verbindlich durch folgende 5 Teams, die jeweils von einem Oberarzt geleitet werden: 1) Dermato-Onkologie, 2) Entzündungs-/Autoimmun-Erkrankungen, 3) operative Dermatologie, 4) Dermatologische Tagesklinik und 5) Allgemeine Poliklinik/Allergologie.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die Rotationszeit in den jeweiligen Teams liegt zwischen 6 und 18 Monaten. Daneben erhalten die Assistenten Weiterbildung in verschiedenen Spezialambulanzen.

Diagnostik-Labore

Durch Helmut Wolff war bereits ein überregional bekanntes Labor für Dermato-Histopathologie (siehe unten) etabliert worden, das in den folgenden Jahren insbesondere im Bereich der Immunpathologie kutaner Autoimmunerkrankungen weiterentwickelt wurde. Die Eigenständigkeit dieses Labors wurde durch zahlreiche einsendende Praxen aus Lübeck, dem Umland und von Überregional gestärkt. Das dermato-histopathologische Labor wird außerhalb der regulären Dienstzeit auch intensiv für Forschungstätigkeiten genutzt.

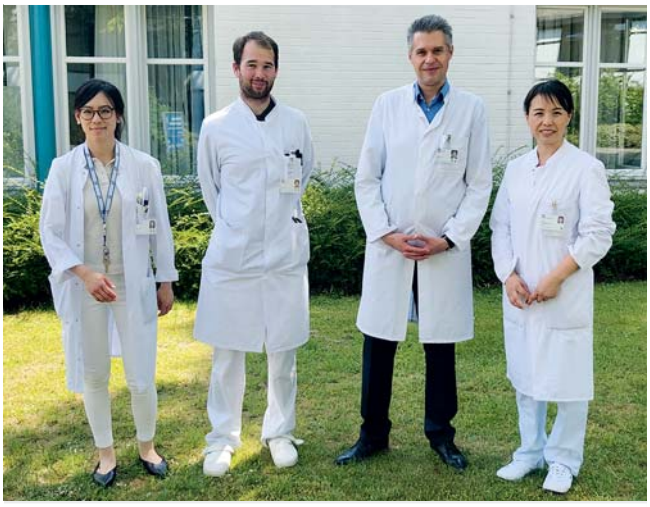
Daneben wurde im Jahr 2004 ein Labor für die serologische Diagnostik von Autoimmunerkrankungen (siehe unten), insbesondere von bullösen Autoimmundermatosen, etabliert. Im Zentrum stehen hier Untersuchungen von zirkulierenden Autoantikörpern gegen Strukturproteine der Haut. Daneben werden auch Antikörper gegen nukleäre (ANA) und extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) sowie spezifische IgE-Antikörper in der Allergiediagnostik untersucht. Durch die Etablierung einer Biobank mit großen Kohorten von Patienten mit seltenen Erkrankungen ergab sich eine fruchtbare Interaktion zwischen Routinediagnostik und wissenschaftlicher Tätigkeit. Diese Biobank wurde für Projekte in den verschiedenen Forschungsverbünden (Exzellenzcluster, Graduiertenkolleg, Klinische Forschungsgruppe) und die Kooperationen mit der Industrie genutzt. Daneben verfügt die Klinik über ein mykologisches Labor, in dem alle gängigen Nachweismethoden einschließlich PCR durchgeführt werden. Im Jahr 2022 werden die 3 Diagnostiklabore in einen modernen Laborbereich des Klinikneubaus umziehen. Dort sind separate Flächen für diese 3 Labore ausgewiesen, die auch weiterhin eine Eigenständigkeit gegenüber Pathologie, Klinischer Chemie und Mikrobiologie gewährleisten werden.

Erwerb von Zusatzbezeichnungen

Der Erwerb von Zusatzbezeichnungen ist an der Lübecker Hautklinik in folgenden Bereichen möglich: Allergologie, Dermato-Histologie, Phlebologie und Medikamentöse Tumortherapie.

Clinician Scientists-Programm

Vor dem Hintergrund der zurückgehenden Zahlen an forschenden Klinikern wurden an der Klinik schon relativ früh Initiativen gestartet, um wissenschaftliches Arbeiten in die klinische Weiterbildung zu integrieren. Während der Mitarbeit von Prof. Detlef Zillikens im Präsidium der UzL (2013 – 2018) gelang die Etablierung eines intramuralen Förderprogramms der UzL, das jährlich in einem kompetitiven Verfahren 6 Stellen für sog. *Clinician Scientists* ausschreibt. Die Förderung ermöglicht diesen Ärzten während der klinischen Weiterbildung eine Freistellung von Klinikaufgaben mit geschützter Zeit für Forschung. Von der Landesärztekammer Schleswig-Holstein wurde im Jahr 2017 ein spezielles Weiterbildungscurriculum für die Dermatologie anerkannt. Dieses sieht eine Verlängerung der dermatologischen Weiterbildungszeit von 5 auf 6 Jahre vor. In diese 6 Jahre sind 2 Jahre geschützte Zeit für Forschung integriert. Nach Durchlaufen des Curriculums sollen die *Clinician Scientists* die Facharztreife erreicht haben und sich zeitnah habilitieren. Dieses zunächst für die Dermatologie etablierte Curriculum diente als Vorlage für andere ursprünglich 5-jährige Ausbildungscurricula, sodass im Jahr 2019 auch die Anästhesie, Neurologie und Neurochirurgie am Lübecker Campus die Anerkennung für ein solches *Clinician Scientist*-Curriculum erhielten. Im Jahr 2019 wurde vor dem Hintergrund dieser Vorarbeiten unter Federführung von Prof. Christian Sadik aus der Hautklinik eine durch die DFG finanzierte Clinician Scientist School Lübeck (siehe unten) eingeworben. Hierdurch wurden Gelder für die Finanzierung von insgesamt 24 *Clinician Scientists* zur Verfügung gestellt.



▶ **Abb. 7** Ärzte und Ärztinnen des Entzündungs-/Autoimmun-Teams. Von links nach rechts: Lin Ha, Bálint Kovács, Christian Sadik, Yinghong He.

Im Folgenden stellen sich die verschieden Klinik- und Forschungsbereiche von Hautklinik, Sektion für Entzündungsmedizin (CCIM) und Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) vor.

Klinische Bereiche der Hautklinik

Stationäres Entzündungs-/Autoimmun-Team

Dieses Team ist für die stationäre Versorgung von Patienten mit entzündlichen (infektiös und nicht infektiös) und allergologischen Erkrankungen zuständig. Ein besonderer Fokus liegt auf Autoimmunerkrankungen, Vaskulitiden und autoinflammatorischen Syndromen. Daneben werden Patienten mit Psoriasis, atopischem Ekzem, lichenoiden und granulomatösen Erkrankungen, Arzneimittelexanthemen, Urtikaria und Hyposensibilisierungen betreut.

Patienten mit den genannten Erkrankungen werden jeweils von 3 Weiterbildungsassistenten betreut (▶ **Abb. 7**). Das Team behandelt und entlässt pro Woche ca. 25 stationäre Patienten. Die Rotationsdauer der Weiterbildungsassistenten in dieses Team beträgt zumindest 12 Monate. Es wird von Prof. Christian Sadik oberärztlich geleitet, der von Frau Dr. van Beek und Herrn PD Iakov Shimanovich vertreten wird.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 8** Frische Erosionen am Rücken eines Patienten mit schwerem muko-kutanen Pemphigus vulgaris bei Erstvorstellung (Bild links). Zu diesem Zeitpunkt war der Patient bereits seit 3 Wochen extern vortherapiert worden. Nach 2-wöchiger Therapie auf unserer Station mit intravenösen Gaben von Rituximab und Dexamethason ist der aktive Krankheitsprozess gestoppt worden (Bild rechts). Der Patient entwickelte keine neuen Blasen/Erosionen und die 2 Wochen zuvor noch frischen Erosionen befinden sich in der Reepithelisierungsphase.

Der größte Anteil der in diesem Team betreuten Patienten leidet an Autoimmunerkrankungen. Diese stellen ein breites Spektrum von Erkrankungen dar, die durch autoreaktive T-Zellen und/oder Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen getrieben werden. Sie können sich entweder systemisch (in mehreren Organen) oder organspezifisch (nur in einem Organ) äußern; meist in Form einer Entzündung, die zur irreversiblen Zerstörung der jeweiligen Organstruktur und -funktion führen kann. Die Haut ist eines der am häufigsten sowohl von systemischen als auch organspezifischen Autoimmunerkrankungen betroffenen Organe. Wichtige Beispiele systemischer Autoimmunerkrankungen sind die Kollagenosen wie systemischer Lupus erythematodes (SLE), systemische Sklerodermie und Dermatomyositis. Beispiele organspezifischer Autoimmunerkrankungen der Haut sind die Pemphigoid- und Pemphigus-Erkrankungen, die jeweils durch Autoantikörper verursacht werden, die an Adhäsionsmoleküle der Haut binden (▶ **Abb. 8**). In der Versorgung Letzterer hat sich die Klinik in den letzten 15 Jahren zu einem führenden Zentrum entwickelt und behandelt Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet. Sie entließ im Jahr 2018 mehr als 200 Patienten mit Pemphigoiderkrankungen (insbesondere Schleimhaut- und bullöses Pemphigoid) und 180 Patienten mit Pemphigus (insbesondere Pemphigus vulgaris) aus stationärer Behandlung. Viele dieser Patienten kamen wiederholt zur stationären Aufnahme.

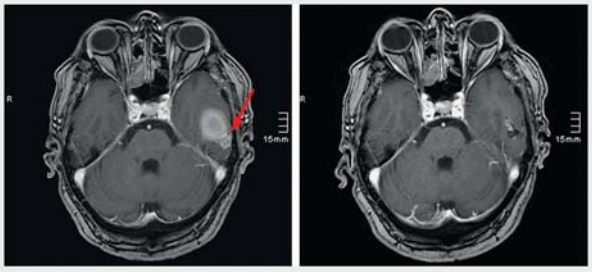
Patienten mit Autoimmundermatosen bedürfen meist einer interdisziplinären ärztlichen Versorgung. Neben den Dermatologen sind am Lübecker Campus insbesondere Augen- und Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Gastroenterologen, Rheumatologen, Nephrologen, Kardiologen und Neurologen in die Versorgung dieser Erkrankungen eingebunden. Häufig werden komplex erkrankte Patienten in unserer wöchentlichen interdisziplinären Konferenz des *Comprehensive Center for Inflammation Medicine* (CCIM) am Donnerstagmittag besprochen und das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen dort gemeinsam festgelegt. Das Protokoll dieser Besprechung wird der jeweiligen Patientenakte zugeführt.

Dermato-Onkologisches Team (stationär und ambulant)

Die Dermato-Onkologie war in der Chemotherapieära eine v. a. durch stationäre Versorgung geprägte Disziplin. Dies hat sich mit Einführung der bahnbrechenden neuen Therapien zur Behandlung des metastasierten Melanoms und anderer Hautkrebsentitäten grundlegend gewandelt. Das dermato-onkologische Team der Lübecker Hautklinik arbeitet mit 8 Ärzten (▶ **Abb. 9**) sowohl stationär als auch an 3 ambulanten Standorten: 1. dem Bereich der Spezialsprechstunde für Dermato-Onkologie (medikamentöse Tumortherapie, photodynamische Therapie, Nachsorgen), in der jährlich mehr als 1800 Patienten in täglich stattfindenden, teils parallel geführten Sprechstunden versorgt werden, 2. der im Jahr 2015 vorrangig für die intravenösen Immuntherapien neu gegründeten klinikeigenen Chemoimmuntherapieeinheit und 3. dem Studienzentrum Dermato-Onkologie. Neben der Teilnahme an durchschnittlich 8 aktiven experimentellen Studien rekrutiert das Studienzentrum Dermato-Onkologie für nicht-interventionelle und translationale Studien, um Hautkrebspatienten möglichst schnell an den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen teilhaben zu lassen. ▶ **Abb. 10** zeigt einen beispielhaften Fall aus dem Expanded access-Programm des PD-1-Blockers Pembrolizumab. Die stationäre Versorgung von palliativen Hautkrebspatienten und Patienten mit Organkomplikationen oder Therapienebenwirkungen stellt eine unverzichtbare Stütze des dermato-onkolo-

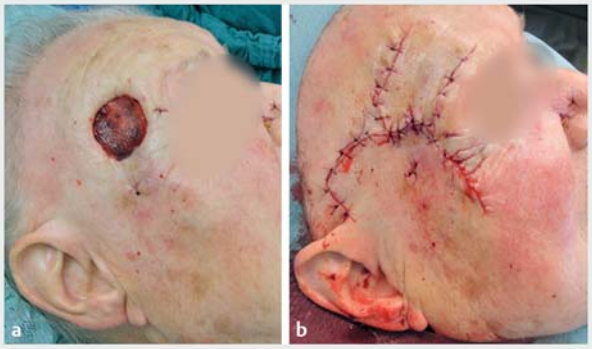
▶ **Abb. 9** Ärztliches Team der Dermato-Onkologie (stationär und ambulant). Von links nach rechts: Patrick Terheyden, Ewan Langan, Theresa Nissen, Laura von Dücker, Dagmar von Bubnoff und Victoria Hagelstein. Es fehlen Gina Klee und Nathalie Graen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 10** Einer der ersten Patienten, der mit einer akut symptomatischen, eingebluteten Hirnmetastase (Pfeil) allein durch die Gabe eines anti-PD-1-Antikörpers in eine anhaltende Remission gebracht, vielleicht sogar geheilt werden konnte. Der Patient ist nunmehr seit mehr als 4 Jahren in kompletter klinischer Remission (ohne weitere Therapie). PD-1-Antikörper wurden 2015 für die Therapie des Melanoms zugelassen. Sie waren allerdings bis dato nicht bei hirnmetastasierten Patienten eingesetzt worden.

▶ **Abb. 11** Ärztinnen und Ärzte des operativen Teams. Von links nach rechts: Birgit Kahle (ltd. Oberärztin), Anna Lena Recke (Oberärztin), Julia Günter, Mareike Witte, Mariana da Costa Gomes, Lena Ellebrecht; vorne Gerrit Johns (PJ-Student); nicht abgebildet: Nathalie Jossifov.



▶ **Abb. 12** Defekt nach kompletter Exzision eines Basalzellkarzinoms in Lokalanästhesie mittels mikrografisch kontrollierter Chirurgie (MKC) (**a**). Defektdeckung mittels Verschiebe-Rotationslappenplastik (**b**). Die Eingriffe wurden unter Fortsetzung der vorbestehenden Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (INR 2,6) durchgeführt.

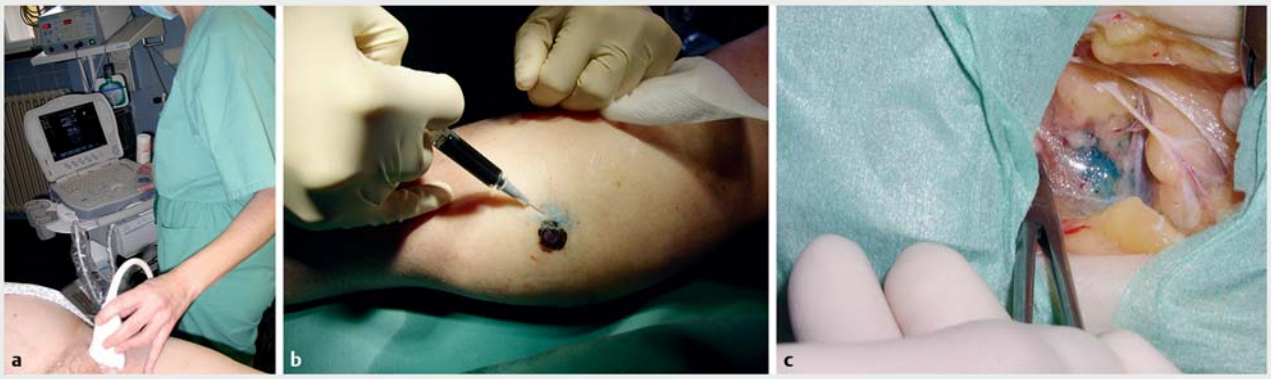
gischen Versorgungskonzeptes der Hautklinik dar. Seit 2011 gehört hierzu auch die Betreuung von Patienten mit Sézary-Syndrom und chronischer Graft versus host disease mit der damals an der Klinik neu eingeführten extrakorporalen Photopherese. Um die dermatologischen Kompetenzen der Assistenten zu stärken und die Attraktivität der Dermato-Onkologie für unseren Nachwuchs zu steigern, werden in diesem Ärzteteam auch Infektionen und Gefäßerkrankungen/chronische Wunden stationär behandelt. Seit dem 1. 6. 2007 leitet PD Patrick Terheyden, zuvor Oberarzt in Würzburg und seit dem 1. 8. 2009 Stellvertreter des Klinikdirektors, in Nachfolge von Prof. Sven Krengel (heute niedergelassen in Lübeck), die dermatologische Onkologie. Zusammen mit dem Oberarzt Dr. Ewan Langan, Schwerpunkt translationale Forschung, und der Oberärztin Dr. Victoria Hagelstein, Schwerpunkt klinische Forschung und Qualitätsmanagement, wird das Leitungsteam seit dem 1. 6. 2019 mit Prof. Dagmar von Bubnoff, vormals Freiburg, ergänzt. Unter Leitung von PD Patrick Terheyden wurde die gesamte Klinik einschließlich der diagnostischen Labore 2010 nach DIN EN ISO 9001 erstmals zertifiziert. Die Versorgung onkologischer Patienten erfolgt unter dem Dach des im Jahr 2011 von Onkozert zertifizierten Hautkrebszentrums. In der wöchentlichen interdisziplinären Hautkrebskonferenz werden jeweils die Therapiekonzepte von ca. 20 Patienten festgelegt. Das für viele Prozesse in Tumordokumentation, Palliativmedizin oder Psychoonkologie beispielhafte Zentrum wurde als zweites Organkrebszentrum am Campus Lübeck gegründet und 2015 in das universitäre Krebszentrum eingebettet. Die onkologisch tätigen Ärzte haben eine weithin sichtbare klinische und translationale Forschung aufgebaut und publizieren in internationalen Zeitschriften [3].

Operatives Team (stationär und ambulant)

Das operative Team wird von Prof. Birgit Kahle (ltd. Oberärztin) und Dr. Anna Lena Recke (Oberärztin) geleitet und besteht aus 5 weiteren Assistenzärzten (▶ **Abb. 11**). Die Ärztinnen dieses Teams versorgen die operativen Patientinnen und Patienten sowohl ambulant als auch stationär. Auch die zur stationären Behandlung eingewiesenen Patientinnen und Patienten werden i. d. R. zunächst ambulant gesehen und dort aufgeklärt. Der operative Eingriff erfolgt dann direkt am Tag der stationären Aufnahme.

Die Klinik verfügt über 2 OP-Säle und einen Aufwachraum. Mehr als 95 % der Eingriffe werden in Lokal- und Tumeszenzanästhesie durchgeführt. An 2 Vormittagen finden Eingriffe mit Anästhesiebegleitung statt. Die präoperative ambulante Vorstellung, stationäre Betreuung und poststationäre Versorgung (wenn erforderlich) finden durch das gleiche Ärzteteam statt, was einen hohen Grad an Kontinuität in der Arzt-Patienten-Beziehung ermöglicht. Das operative Team ist fester Bestandteil des Rotationsplans für die Weiterbildung der Assistenzärzte; die Rotationsdauer in dieses Team beträgt mindestens 6 Monate.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 13** Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation bei Melanom. Präoperative sonografische Darstellung des Sentinel-Lymphknotens in der linken Leiste (**a**). Intrakutane Umspritzung des Primärmelanoms mit Patentblau V (**b**). Intraoperative Darstellung des angefärbten Sentinel-Lymphknotens inguinal (**c**); nicht gezeigt ist die zusätzliche Detektion mittels Gammasonde.

Im Jahr 2018 wurden an der Lübecker Hautklinik 2860 Operationen durchgeführt; davon fanden 2410 unter stationären Bedingungen statt. Die übrigen Eingriffe erfolgten ambulant, 90 davon im Rahmen des sog. ambulanten Operierens. Der mit Abstand häufigste Eingriff war die Entfernung von Basalzellkarzinomen, der zweithäufigste die Entfernung von Plattenepithelkarzinomen. Im Kopfbereich wurden diese Operationen meist als mikrografisch kontrollierte Chirurgie (MKC) durchgeführt. Am Ende dieses mehrschrittigen Vorgehens erfolgt die plastische Rekonstruktion. Hierbei kommen verschiedene Nahlappen zum Einsatz, wie bspw. Rotations-Verschiebelappenplastiken und composite grafts sowie freie Spalt- und Vollhauttransplantationen (▶ **Abb. 12**). Die MKC-Technik setzt eine enge Verzahnung mit dem dermato-histopathologischen Labor unserer Klinik voraus. Dieses ist in unmittelbarer Nähe des OPs im gleichen Gebäudeteil angesiedelt und gewährleistet die Aufarbeitung und Befundung der Präparate bis zum Vormittag des jeweiligen Folgetages.

Ein weiterer Schwerpunkt des operativen Teams ist die Melanomchirurgie einschließlich der Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation (▶ **Abb. 13**). Häufig ist auch die operative Sanierung des Ulcus cruris venosum, ggf. mit ergänzender Vakuumtherapie. Phlebochirurgische Eingriffe erfolgen i. d. R. ambulant (siehe unten „Phlebologisches Team"). Daneben werden durch das operative Team Eingriffe am Nagelorgan, Rhinophymabtragungen, Sanierung von Akne inversa und Entfernungen von Condylomata acuminata (mittels wassergestützter elektrokaustischer Destruktion) durchgeführt. Zudem stehen ablative Laserverfahren zur Verfügung,

Phlebologisches Team

Die Lübecker Hautklinik hat die volle Weiterbildungsberechtigung für die Zusatzbezeichnung Phlebologie. Seit 2014 ist die Klinik als Venenkompetenzzentrum zertifiziert und ist Teil des im Jahr 2017 etablierten und zertifizierten interdisziplinären Gefäßzentrums am Lübecker Campus.

Das phlebologische Team wird von Prof. Birgit Kahle (ltd. Oberärztin) und Dr. Anna Lena Recke (Oberärztin) geleitet

▶ **Abb. 14** Ärztinnen und Ärzte des phlebologischen Teams. Von links nach rechts: Bálint Kovács, Bachar El Jamal, Birgit Kahle, Greta Zinser, Anna Lena Recke, Lena Ellebrecht.

(▶ **Abb. 14**) und interagiert eng mit dem operativen Team. Auf Basis einer ausführlichen phlebologischen Diagnostik wird eine auf den individuellen Patienten zugeschnittene Therapie geplant und durchgeführt. Lymphatische und/oder arterielle Begleiterkrankungen werden miterfasst und ebenfalls einer Behandlung zugeführt. Die Diagnostik von Venenerkrankungen erfolgt im Rahmen einer ambulanten Spezialsprechstunde, die 5 × pro Woche an 2 Vor- und 3 Nachmittagen stattfindet. Die Weiterbildungsassistenten sind in diesem Team jeweils teilzeitig – neben ihren Tätigkeiten in den stationären Teams oder der Ambulanz – beschäftigt. Bei der apparativen Funktionsdiagnostik steht die Duplexsonografie im Mittelpunkt. Routinemäßig werden die tiefen Leitvenen und Stammvenen mit ihren Seitenästen auf Funktion und Durchgängigkeit untersucht. Dokumentiert werden Ausdehnung der Erkrankung, hämodynamische Refluxe sowie der veno-arterielle Flow-Index (VAFI).

Auf Basis der diagnostischen Befunde erfolgt die Klassifikation der Venenerkrankungen nach der international gebräuchlichen CEAP-Klassifikation. Bei Patienten mit Ulcus cruris steht das sog. sourcing im Vordergrund, womit pathogenetisch relevante Refluxe nachgewiesen und dann gezielt ausgeschaltet werden. Zum Thromboseausschluss können Patienten jederzeit

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

notfallmäßig vorgestellt werden. In diesen Fällen wird eine Kompressionssonografie durchgeführt.

Therapeutisch kommen verschiedene Techniken zur Anwendung. Die operative Behandlung der Varikosis erfolgt meist als Kombinationstherapie, die eine endothermische Ablation der insuffizienten Stammvene (▶ **Abb. 15**) mit der perkutanen Phlebektomie von Seitenästen verbindet. Häufig wird ergänzend eine Schaumsklerosierung vorgenommen. Diese Kombinationstherapie wird in aller Regel in Lokalanästhesie durchgeführt. Bei ausgedehnten Befunden und massiv aufgeweiteten Venen wird auch weiterhin die klassische Krossektomie und Stripping-Operation durchgeführt; in seltenen Fällen gemeinsam mit den Kollegen der Gefäßchirurgie. Bei der Therapie von ulkusrelevanten Varizen und bei älteren Patienten wird besonders häufig die Schaumsklerosierung angewendet. Aber auch bei krossennahen Rezidivvarizen stellt die Schaumsklerosierung eine wichtige Therapieoption dar.

Ulkusoperationen werden unter stationären Bedingungen durchgeführt, meist sequentiell mit initialer Ulkusabtragung (Shaveoperation) und anschließender Defektdeckung durch Transplantat. In Einzelfällen wird eine komplette Ulkusexzision mit Transplantatdeckung vorgenommen. In jedem Fall erfolgt dabei eine histologische Untersuchung des vom Ulkus entnommenen Materials. Begleitend zur operativen Therapie kommen intermittierende pneumatische Kompressionsverfahren zur Anwendung. Hierfür stehen verschiedene Geräte mit unterschiedlichem Wirkprofil zur Verfügung, die sowohl venöse als auch arterielle und lymphatische Begleiterkrankungen behandeln können.

Die Behandlung oberflächlicher und tiefer Venenthrombosen erfolgt i. d. R. ambulant gemäß der aktuellen S3-Leitlinie.

Dermatologische Tagesklinik

Die dermatologische Tagesklinik stellt die Schnittstelle zwischen stationärer und ambulanter Versorgung dar und wurde im August 1997 gegründet. Während initial 7 Patienten pro Tag therapiert wurden, stellen sich derzeit täglich zwischen 40 und 60 Patienten zur teilstationären Behandlung vor. Die kontinuierliche Steigerung der Behandlungsfälle auf 11 500 im Jahr 2018 wurde auch durch den Umzug der Abteilung von Haus 10 in das Gebäude der ehemaligen Frauenklinik (Haus 12) im Jahr 2009 möglich. Derzeit stehen hier 24 tagesklinische Betten, 2 Räume mit mehreren Behandlungsplätzen und zusätzliche Räumlichkeiten für Patienten zur Verfügung, die nicht bettlägerig sind. Die Abteilung wird von Dr. Ellen Rose und Dr. Nadine Kuznik fachärztlich geleitet. Daneben sind hier 2 Assistenzärzte und 12 Pflegekräfte, teilweise in Teilzeit, tätig (▶ **Abb. 16**).

Schwerpunkte der Versorgung sind zum einen chronisch-entzündliche Hauterkrankungen, die einer multimodalen Lokal- und UV-Phototherapie bedürfen. Hierzu zählen v. a. Psoriasis vulgaris, atopisches Ekzem, palmoplantare Pustulose sowie Hand- und Fußekzeme unterschiedlicher Genese. Aber auch Patienten mit Prurigo, Pityriasis rubra pilaris, Lichen ruber exanthematicus und kutanem T-Zell-Lymphom werden hier behandelt. UVB-311nm-, Bade- und Creme-PUVA-Therapien mit Ganz- und Teilkörperbestrahlung werden in der Abteilung für Lichttherapie durchgeführt, die in die Räumlichkeiten der

▶ **Abb. 15** Endothermische Ablation der Vena saphena magna rechts mittels 1470 nm-Radiallaser in Tumeszenz-Lokalanästhesie.

▶ **Abb. 16** Ärztliches Team der dermatologischen Tagesklinik. Von links nach rechts: Bachar El Jamal, Nadine Kuznik, Greta Zinser und Ellen Rose.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 17** 72-jährige Patientin mit chronisch-rezidivierenden Ulcera seit 10 Jahren. Seit 1 Jahr erneut therapierefraktäres Ulkus über dem linken medialen Malleolus mit gut kompensierter pAVK vom Unterschenkeltyp, Mikroangiopathie und Lymphödemen (**a**). Abheilung nach 6 Monaten stadienadaptierter Wundtherapie, intermittierender pneumatischer Kompressionstherapie und Kompressionsbestrumpfung (**b**).

Tagesklinik integriert ist und ebenfalls von den teilstationären Ärzten und Pflegenden geführt wird. Darüber hinaus steht für sklerosierende Dermatosen wie Morphea oder Graft versus host disease ein UVA1-Teilkörper-Bestrahlungsgerät zur Verfügung. In Zusammenarbeit mit dem *Comprehensive Center for Inflammation Medicine* (CCIM) werden insbesondere bei Patienten mit Psoriasis Systemtherapien eingeleitet und überwacht unter Fortsetzung von Lokal- und Lichttherapie.

Zum anderen hat die Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden einen hohen Stellenwert in der tagesklinischen Versorgung. Es handelt sich insbesondere um Patienten mit Ulcera crurum venöser, arterieller und gemischt venös-arterieller Genese (▶ **Abb. 17**), aber auch mit diabetischem Fußsyndrom und seltener Pyoderma gangraenosum oder nekrotisierender Vasculitis allergica. Hier steht uns das ganze Spektrum der modernen Wundtherapie zur Verfügung. Neben verschiedenen Maßnahmen zur Wundreinigung werden unterschiedliche, teils komplexe Wundverbände bis hin zur Vakuum-Therapie eingesetzt. Die häufig begleitenden Stauungsdermatitiden und allergischen Kontaktekzeme erfahren entsprechende lokaltherapeutische Maßnahmen. Darüber hinaus erfolgt je nach Indikation eine komplexe Entstauungstherapie durch intermittierende pneumatische Kompression mit unterschiedlichen Geräten, manueller Lymphdrainage und Kompressionsbinden/-strümpfen.

Ein großer Teil der Patienten nutzt die dermatologische Tagesklinik als Möglichkeit, die im Rahmen des stationären Aufenthalts begonnene Therapie fortzusetzen. Zunehmend werden aber auch Patienten mit therapierefraktären Hauterkrankungen aus unseren verschiedenen Ambulanzen oder durch niedergelassene Hautfachärzte teilstationär eingewiesen. Vor dem Hintergrund der stetig sinkenden mittleren Verweildauer im stationären Bereich kommt der dermatologischen Tagesklinik aber auch eine zunehmende Aufgabe in der Diagnostik zu. Neben der im Hause durchgeführten Histologie, Autoimmun- und Allergiediagnostik, Mykologie und Phlebologie werden in Zusammenarbeit mit den Ambulanzen der anderen Fachabteilungen des Lübecker Universitätsklinikums, insbesondere der Medizinischen Klinik und der Klinik für Radiologie, sowie mit niedergelassenen Haus- und Fachärzten Durchuntersuchungen und gezielte diagnostische Maßnahmen veranlasst und koordiniert. Auch mit den Abteilungen für Angiologie und Gefäßchirurgie des Klinikums besteht eine rege Zusammenarbeit im Rahmen des interdisziplinären Gefäßzentrums, um Patienten mit Ulcera bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bestmöglich zu versorgen. Es ist zu erwarten, dass die Zahl sehr betagter und multimorbider Patienten auch in der tagesklinischen Versorgung weiter zunehmen wird.

Allgemeine Ambulanz

Neben den verschiedenen Spezialambulanzen hat die Lübecker Hautklinik auch eine Allgemeine Ambulanz, die von Frau Dr. Anemüller oberärztlich geleitet wird. Hierher werden Patienten nach telefonischer Terminabsprache von niedergelassenen Ärzten, insbesondere Dermatologen, überwiesen. Alternativ können die niedergelassenen Ärzte auch direkt in eine der Spezialsprechstunden (Allergologie, Atopisches Ekzem, Autoimmunerkrankungen, Laserbehandlungen, Onkologie, Operative Dermatologie, Pädiatrische Dermatologie, Phlebologie, Psoriasis, Vulvaerkrankungen) oder die Privatsprechstunde überweisen. Daneben werden in der Allgemeinen Ambulanz Notfallpatienten behandelt, die direkt vom niedergelassenen Kollegen oder von der interdisziplinären Notfallaufnahme unseres Universitätsklinikums zu uns kommen. Die Allgemeine Ambulanz (▶ **Abb. 18**) übernimmt außerdem die konsiliarisch dermatologische Betreuung von Patienten, die primär in anderen Disziplinen unseres Klinikums behandelt werden. In den verschiedenen Ambulanzen der Hautklinik sahen wir im Jahr 2018 (ohne Wiederholungsbesuche im gleichen Quartal) 20 000 Patienten gegenüber 6000 Patienten im Jahr 2005. In der Allgemeinen Ambulanz sahen wir 3500 Patienten im Jahr 2018.

▶ **Abb. 18** Ärztliches Team der Allgemeinen Ambulanz. Von links nach rechts: Artem Vorobyev, Gisela Hübner, Christoph Hammers und Waltraud Anemüller; nicht abgebildet ist Iakov Shimanovich.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 19** Rötung und Schwellung des linken Oberlides bei einem 6-jährigen syrischen Kind. Nachweis von Leishmania tropica in den kürettierten Schuppen mittels PCR und Behandlung mit liposomalem Amphotericin B intravenös über 10 Tage. Darunter kam es zur Abheilung der entzündlichen Hautveränderungen.

Bis Ende 2017 hatte die Klinik neben der Hochschulambulanz, die über die Krankenkassen finanziert wird, auch eine Ermächtigungsambulanz der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein, in die niedergelassene Dermatologen ihre komplex erkrankten Patienten überweisen konnten. Die vielfältigen Vorgaben für die persönlich ermächtigten Fach- und Oberärzte der Klinik, der aufwendige Abrechnungsmodus und die erfolgreiche Verhandlung einer höheren Hochschulambulanzpauschale haben dazu geführt, dass seit 2018 alle ambulanten Patienten über die Hochschulambulanz behandelt werden. Ausnahmen sind weiterhin ambulante Patienten im Rahmen der § 116b-Versorgung (insbesondere der Dermato-Onkologie und chronisch entzündlicher Hauterkrankungen) sowie BG- und Notfälle.

Innerhalb der allgemeinen Ambulanz sind 2 weitere Spezialsprechstunden angesiedelt, nämlich für Pädiatrische Dermatologie und Vulvaerkrankungen. Häufige Diagnosen in der Kindersprechstunde sind entzündliche Erkrankungen, insbesondere atopische Dermatitis, Psoriasis, Alopecia areata und Vitiligo, aber auch seltenere wie blasenbildende Autoimmundermatosen und Kollagenosen. Für die atopische Dermatitis bietet die Klinik eine spezielle Elternschulung nach AGNES an. Allerdings finden deutlich weniger Eltern als in den früheren Jahren Zeit für diese Schulung über jeweils 2 Stunden an 6 Abenden. Daher halten wir entsprechendes Schulungsmaterial auch in unserer Kindersprechstunde vor. Daneben sehen wir in der Kindersprechstunde Patienten mit unklaren Exanthemen, Genodermatosen und vaskulären Fehlbildungen. Letztere betreuen wir in Zusammenarbeit mit der hiesigen Kinderklinik. Die Therapie von Naevi flammei wird in unserer Lasersprechstunde mit dem gepulsten Farbstofflaser durchgeführt.

In der Kindersprechstunde häufig vorgestellte Tumoren sind kongenitale Nävi, Hamartome und Hämangiome. Bei der Elternberatung von Kindern mit einem kongenitalen Nävus wird zur Unterstützung das von Herrn Prof. Krengel in Lübeck initiierte digitale Nävus-Netzwerk (naevus-netzwerk.de) eingesetzt. Sowohl die Behandlung komplizierter Hämangiome mit oralem Propanol als auch die operative Entfernung von Nävi werden in Kooperation mit der hiesigen Kinderchirurgie durchgeführt.

▶ **Abb. 20** 81-jährige Patientin mit amelanotischem Melanom der Klitoris (maximale Tumordicke 16 mm). Die Patientin wurde in der Frauenklinik vulvektomiert und ist nach 3 Jahren rezidiv- und tumorfrei.

Bei den Infektionskrankheiten der Kinder steht derzeit die Skabiesepidemie im Vordergrund. Bei der Therapie von rezidivierend an Skabies erkrankten Säuglingen arbeiten wir eng mit der Kinderklinik am Lübecker Campus zusammen. Dort werden die kleinen Patienten stationär aufgenommen, während die übrige Familie in unserer Allgemeinen Ambulanz betreut wird. Mit der Zuwanderung von Flüchtlingen aus dem Nahen und Mittleren Osten sowie Afrika sehen wir deutlich häufiger Kinder mit Leishmaniose (▶ **Abb. 19**) und mit Tinea capitis. Bei der Diagnostik und gezielten Therapie der Tinea capitis helfen uns neben nativem und kulturellem Nachweis auch die PCR-Diagnostik, die in unserem molekularbiologischen Labor etabliert wurde.

Die Vulvasprechstunde der Hautklinik wurde vor mehr als 10 Jahren zusammen mit den Kollegen der hiesigen Klinik für Gynäkologie etabliert [4]. Seit 2008 wurden mehr als 1000 Patientinnen in dieser Spezialsprechstunde betreut; knapp 10 % davon waren Kinder. Am häufigsten sind in dieser Sprechstunde mit 65 % die entzündlichen (nicht infektiösen) Vulvaerkrankungen, insbesondere Lichen sclerosus, Lichen planus und Vulvitis (atopisch, toxisch-irritativ oder kontaktallergisch). Die zweitgrößte Gruppe stellen mit 15 % die Tumore dar. Die Hälfte davon sind Malignome, insbesondere das Vulvakarzinom und seine Vorstufen, seltener sind Basalzellkarzinome und Melanome (▶ **Abb. 20**). Weitere häufige Erkrankungen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

der Vulva sind Infektionen (Kondylome, Herpes simplex, Candida) und die Vulvodynien.

Allergologische Ambulanz

Die Betreuung allergologisch erkrankter Patienten erfolgt in einer großen Ambulanz und stationär im Rahmen des Autoimmun-/Entzündungsteams (siehe oben). Die Allergieambulanz wird derzeit von Prof. Dagmar von Bubnoff und PD Andreas Recke geleitet. Unmittelbare Vorgängerin in der Leitung dieser Abteilung war Prof. Karin Hartmann, die Ende 2018 einen Ruf auf die Leitung einer selbstständigen allergologischen Einrichtung an der Universität Basel angenommen hat.

Im Jahr 2018 wurden in unserer Allergieabteilung 2000 Patienten untersucht und behandelt. Neben PD Dr. Recke und Prof. von Bubnoff arbeiten hier derzeit 2 Ärztinnen in der klinischen Weiterbildung und 3 Fachärztinnen in der Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Allergologie (▶ **Abb. 21**); alle jeweils mit einem 25 %igen Stellenanteil. Die typischen Krankheitsbilder dieser Abteilung sind Kontaktekzem (▶ **Abb. 22**) [5], Rhinokonjunktivitis allergica, allergische und nicht allergische Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Urtikaria/Angioödem und Medikamentenunverträglichkeiten. Es werden die gängigen allergologischen Testverfahren an der Haut sowie die serologische IgE-Diagnostik (siehe unten „Diagnostisches Autoimmunlabor") durchgeführt. Als besondere Testverfahren werden die konjunktivale Provokationstestung sowie Lichttestungen (UVA/B-Provokation, Photopatchtest) angeboten. Im Falle von speziellen Nahrungsmittelallergien oder bei Verdacht auf Medikamentenunverträglichkeiten werden stationäre Provokationstestungen durchgeführt. Ein weiterer wesentlicher Bereich ist die spezifische Immuntherapie, die bei Insektengiftallergien stationär eingeleitet und ansonsten ambulant durchgeführt wird. Bei der Behandlung der Urtikaria und des Angioödems kommen Immunmodulatoren sowie Biologika zur Anwendung. Ein Schwerpunkt ist auch die Betreuung von Patienten mit beruflich bedingten Hauterkrankungen im Rahmen des Hautarztverfahrens.

Die Allergieabteilung ist außerdem Ansprechpartner für Patienten mit seltenen entzündlichen Erkrankungen. Dies betrifft insbesondere kutane und indolente systemische Mastozytosen, hereditäres Angioödem und Autoinflammationserkrankungen (▶ **Abb. 23**). Hierfür wurde zusammen mit dem Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (siehe oben) und anderen Kliniken/Instituten vor Ort eine besondere Infrastruktur geschaffen, die eine gezielte Diagnostik ermöglicht.

Autoimmunambulanz

In der Autoimmunambulanz der Lübecker Hautklinik erfolgt die ambulante Betreuung von Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen, Kollagenosen, kutanen Vaskulitiden und weiteren entzündlichen Hauterkrankungen wie Morbus Behçet, Pyoderma gangraenosum, Lichen ruber und autoinflammatorischen Erkrankungen. Die Autoimmunsprechstunde arbeitet eng mit dem stationären Entzündungs-/Autoimmun-Team zusammen und wird oberärztlich von Prof. Enno Schmidt und Dr. Nina Schumacher geleitet. Zudem sind oberärztlich PD Iakov Shimanovich, Dr. Nina van Beek und Dr. Franziska Hübner in diese Sprechstunde eingebunden. Derzeit arbeiten 6 *Clinician Scientists*, jeder an 2 Nachmittagen, während ihrer ansonsten geschützten Forschungszeit in dieser Sprechstunde (▶ **Abb. 24**).

▶ **Abb. 21** Ärztliches Team der Allergieabteilung. Von links nach rechts, vordere Reihe: Andreas Recke, Dagmar von Bubnoff, Antonia Frendel. Hintere Reihe: Kaja Budner, Lisa Kiehl und Kristina Neumann. Nicht abgebildet sind Nina van Beek und Franziska Hübner.

▶ **Abb. 22** Akutes Lidekzem durch Octylisothiazolinon-haltigen Fußbodenreiniger [5].

Die Autoimmunsprechstunde findet von Montag bis Donnerstag täglich am Nachmittag sowie privatärztlich am Mittwoch und Freitagvormittag statt. Etwa die Hälfte der jährlich ca. 2000 Vorstellungen erfolgt durch Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen. Dies ist eine heterogene Gruppe von etwa einem Dutzend Erkrankungen, die klinisch durch Blasen und Erosionen an der Haut und/oder oberflächennahen Schleimhäuten gekennzeichnet sind [6–11]. Die mit Abstand häufigste Erkrankung ist das bullöse Pemphigoid, das v. a. ältere Menschen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 75–80 Jahren betrifft (▶ **Abb. 25**). Die zweithäufigste bullöse Autoimmundermatose dieser Sprechstunde ist das Schleimhautpemphigoid, gefolgt von Pemphigus vulgaris.

In dieser Sprechstunde stellen sich viele Patienten von überregional vor, insbesondere Patienten mit Pemphigus und Schleimhautpemphigoid (▶ **Abb. 26**). Hier erfolgt i. d. R. die Durchführung diagnostischer Maßnahmen wie die Entnahme einer läsionalen Hautbiopsie für die Histopathologie, einer peri-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 23** Schnitzler-artiges *Late-onset*-Autoinflammationssyndrom. Nicht juckende, konfluierende, urtikarielle, livide Plaques mit erythematösem Rand an beiden Beinen (**a**). Nahaufnahme der Außenseite des rechten Knies. (**b**). Hämathoxylin-Eosin-Färbung einer läsionalen Hautbiopsie von der Innenseite des linken Oberschenkels mit gemischtzelligem, teilweise neutrophilen perivaskulären Entzündungsinfiltrat; Vergrößerung × 10 (**c**), Vergrößerung ×40 (**d**); Maßstabsbalken jeweils oben links.

▶ **Abb. 24** Ärztliches Team der Autoimmunsprechstunde von links nach rechts: Artem Vorobyev, Maike Holtsche, Nina Schumacher, N. N., Enno Schmidt, Nina van Beek, Christoph Hammers, Franziska Hübner, Jasper Prüßmann, Sascha Ständer.

▶ **Abb. 25** Erytheme, pralle, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Blasen und krustig belegte Erosionen am Arm eines Patienten mit bullösem Pemphigoid.

läsionalen Biopsie für die direkte Immunfluoreszenz-Untersuchung und von Serum zum Nachweis zirkulierender Autoantikörper. Alle Proben werden im hauseigenen Histopathologie- und Autoimmunlabor prozessiert (siehe unten). Bei schon bekannter Diagnose erfolgt eine ausführliche Besprechung der Therapieoptionen und oft Aufnahme zur Therapieeinleitung in das stationäre Autoimmun-Team (siehe oben).

Ein großer Teil der Patienten in der Autoimmunsprechstunde rekrutiert sich aus der Weiterbehandlung vorher stationärer Patienten. Überwiegend leiden diese Patienten an einem bullösen Pemphigoid. Ambulant wird dann in Abhängigkeit von klinischem Bild und Serumspiegeln der Autoantikörper die Reduktion der immunsupprimierenden und/oder immunmodulieren-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 26** Multiple, teilweise konfluierende und fibrinbelegte Erosionen der Mundschleimhaut eines Patienten mit Pemphigus vulgaris.

▶ **Abb. 27** Scharf begrenzte erythematosquamöse Plaques mit entzündlichem Rand und zentraler Narbe sowie Hypopigmentierungen an Wangen und Kinn einer Patientin mit diskoiden Läsionen bei systemischem Lupus erythematodes.

den Therapie festgelegt sowie die Verträglichkeit der eingesetzten Medikamente überprüft.

Ein weiterer Baustein der Autoimmunsprechstunde ist die Durchführung von klinischen Studien. Derzeit werden sowohl *investigator-initiated trials* als auch Industrie-gesponserte Studien zu Pemphigus, bullösem Pemphigoid und Lupus erythematodes durchgeführt [12, 13] (▶ **Abb. 27**).

Eine enge Zusammenarbeit besteht mit der Pemphigus- und Pemphigoid-Selbsthilfegruppe e. V. (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de). Die Gruppe wurde im Jahr 2010 von betroffenen Patienten mit Unterstützung der Lübecker Hautklinik gegründet und hat mittlerweile mehr als 200 Mitglieder. Für Patienten und Angehörige bietet die Gruppe Bundesländer-übergreifend und unabhängig von Kliniken und Institutionen ein Forum, sich untereinander auszutauschen und Informationen bereitzustellen.

Dermato-histopathologisches Labor

Die Dermato-Histopathologie hat eine lange Tradition in der Lübecker Hautklinik und hatte bereits unter Prof. Helmut Wolff eine enorme Weiterentwicklung erfahren. Im dermato-histopathologischen Labor werden Biopsien und Exzidate zu allen dermatologischen Fragestellungen bearbeitet. Im Jahr 2018 wurden hier ca. 30 000 Präparate untersucht, von denen ca. 22 000 von Dermatologen aus niedergelassen Praxen stammten. Außerdem wurden Konsile und Zweitmeinungen für andere Hautkliniken und niedergelassene Pathologen bearbeitet. Die mit Abstand häufigsten Biopsien/Exzidate stammen von malignen und benignen Hauttumoren oder von Erkrankungen, die dem weiten Spektrum der entzündlichen (▶ **Abb. 28** und ▶ **Abb. 29**) und infektiösen Dermatosen angehören.

Das Labor wird oberärztlich von Dr. Mariella Fleischer und funktionsoberärztlich von Dr. Nathalie Stutz geleitet. Daneben sind 7 weitere Fach- und Weiterbildungsärzte jeweils teilzeitig an der Befundung beteiligt (▶ **Abb. 30**). MTAs auf 5 Vollzeitstellen führen unter ärztlicher Supervision die technische Aufarbeitung der Biopsien durch, und 2 Schreibkräfte ermöglichen die zeitnahe Mitteilung der Befunde an die Einsender und innerhalb der Klinik. Viele Einsender erhalten die Befunde durch elektronische Datenübermittlung noch am Tag der Befunderstellung. Ein Fokus liegt in der Ausbildung junger Kollegen, die häufig schon parallel zur klinischen Weiterbildung beginnt. Seit 2012 haben 4 dieser Kollegen die Zusatzbezeichnung Dermato-Histologie erhalten. Es findet eine tägliche mikroskopische Fallkonferenz statt, in der innerhalb des ärztlichen Teams schwierige und lehrreiche Präparate am Mehrplatzmikroskop besprochen werden. Daneben wird alle 2 Wochen ein einstündiger Kurs für Weiterbildungsassistenten und Studenten der Klinik angeboten, der wiederkehrend innerhalb eines Jahres durch das gesamte Curriculum der Dermato-Histopathologie führt.

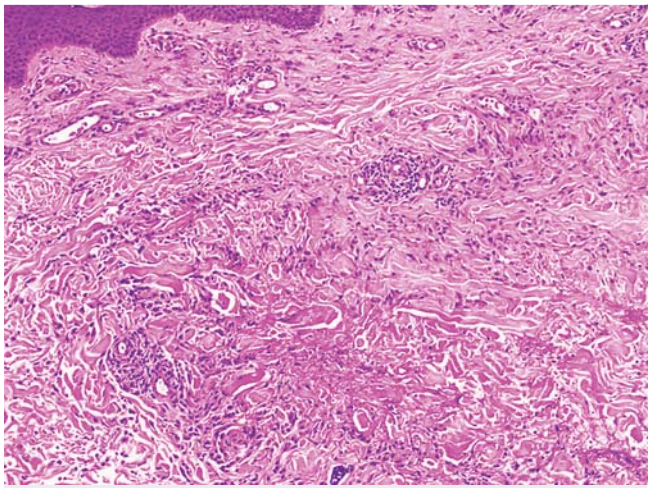
Das dermato-histopathologische Labor liegt unmittelbar benachbart zum autoimmunologischen und mykologischen Labor unserer Klinik. Alle 3 Labore befinden sich im gleichen Gebäude wie OP, allgemeine Ambulanz und die Station 10 und sind daher integraler Bestandteil unserer Klinik.

Einsendungen in unser dermato-histopathologisches Labor beinhalten im Durchschnitt 2 Präparate. Diese sind in Formalin fixiert, werden ggf. zunächst zugeschnitten und dann über Nacht im Automaten entwässert und in Paraffin überführt. Nach Vorkühlung der Paraffinblöcke werden 4 – 6 Mikrometer dicke Schnitte angefertigt, die über ein Wasserbad auf Objektträger überführt, mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt und schließlich eingedeckt werden. Falls an diesem HE-gefärbten Präparat nicht sofort eine Diagnose möglich ist, erfolgen Weiterschnitte und/oder immunhistologische Färbungen, und es werden ggf. klinische Zusatzinformationen vom Einsender zur klinisch-pathologischen Korrelation eingeholt.

Eine wesentliche Säule des dermato-histopathologischen Labors ist die mikroskopisch-kontrollierte Chirurgie (MKC), die insbesondere bei epithelialen Tumoren im Kopf-/Halsbereich

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 28** Granuloma anulare mit striär angeordneten erythematösen Papeln, die zu Plaques konfluieren, an der Ventralseite des linken proximalen Oberschenkels.



▶ **Abb. 29** Histologisches Bild der Biopsie vom linken Oberschenkel: degeneriertes Kollagen, umgeben von Riesenzellen im Sinne eines klassischen Palisadengranuloms.

eingesetzt wird und die Rezidivhäufigkeit dieser Tumoren verringert. Der Befund der Exzidate steht den Operateuren um 10 Uhr des Folgetages zur Verfügung. Auch Sentinel-Lymphknoten werden in diesem Labor befundet. In Zusammenarbeit mit dem unmittelbar benachbarten Institut für Pathologie unseres Klinikums werden molekulare Analyseverfahren durchgeführt, z. B. Monoklonalitätsanalysen bei kutanen Lymphomen

▶ **Abb. 30** Technische Assistenten (TA) und ärztliches Team des dermato-histopathologischen Labors von hinten links nach rechts vorne: Hendrik Kempf (TA), Detlef Zillikens, Mariella Fleischer, Anna Hahn (Sekretärin), Enno Schmidt, Bálint Kovács, Nina van Beek, Carolin Dauter (TA), Silvana Schult (TA), Daniel Batzing (TA), Nathalie Stutz, Nicole Boenisch und Bita Mohamadi (TA). Es fehlen Nina Schumacher, N. N., Heike Grell (TA), Franziska Hübner, Wiebke Prüßmann, Angela Schirk (TA) und Anna Wagner (TA).

oder Bestimmungen zum Mutationsstatus von Melanomen. Die unmittelbare Nähe zum autoimmundiagnostischen Labor unserer Klinik ermöglicht die rasche Zusammenführung der Befunde von Dermato-Histopathologie, Immunpathologie (direkte Immunfluoreszenz) und serologischen Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA, Immunoblot) und auf diese Weise die rasche Diagnose auch komplexer Erkrankungen.

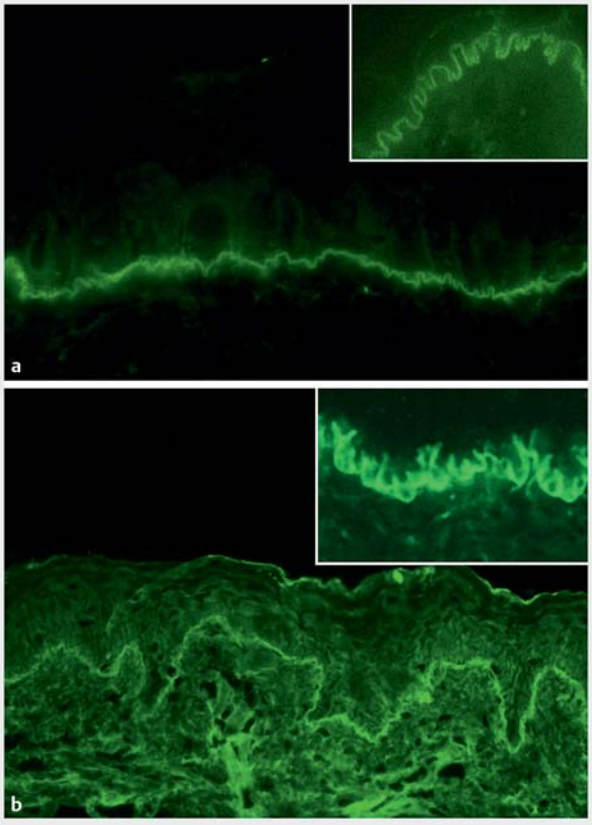
Zu den niedergelassenen Dermatologen aus der unmittelbaren Umgebung, z. T. auch größeren Entfernung, gibt es gute Kooperationen mit Vorstellung von Patienten in unseren jeweiligen Ambulanzen. Hier besteht die Möglichkeit der Korrelation des klinischen Bildes mit den zuvor eingesandten Biopsien.

Diagnostisches Autoimmunlabor

Ein wichtiger Baustein in der Versorgung von Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen ist das Autoimmunlabor der Hautklinik Lübeck, das auf die Diagnose von Autoimmundermatosen spezialisiert ist. Das Labor ist seit 2011 von der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) akkreditiert und wird oberärztlich von Prof. Enno Schmidt geleitet. Derzeit sind hier 6 weitere Ärzte, 6 technische Assistenten und 1 Schreibkraft beschäftigt (▶ **Abb. 31**). Das Labor erhält Proben von über 300 Einsendern (Praxen und Kliniken) aus dem gesamten Bundesgebiet sowie dem europäischen Ausland [14]. Jährlich werden in diesem Labor ca. 2000 Hautproben mit Verdacht auf bullöse Autoimmundermatosen, Lupus erythematodes, Mischkollagenose und Vaskulitiden in der direkten Immunfluoreszenz (IF) hinsichtlich Autoantikörperablagerungen in der Haut untersucht. Bekannt sind beim Pemphigus die interzellulären epithelialen Ablagerungen, während bei den Pemphigoiderkrankungen lineare Ablagerungen der Immunreaktantien an der dermo-epidermalen Junktionszone imponieren [6 – 10, 14 – 16]. Dabei sind diese dermo-epidermalen Ablagerungen nicht wirklich linear, son-

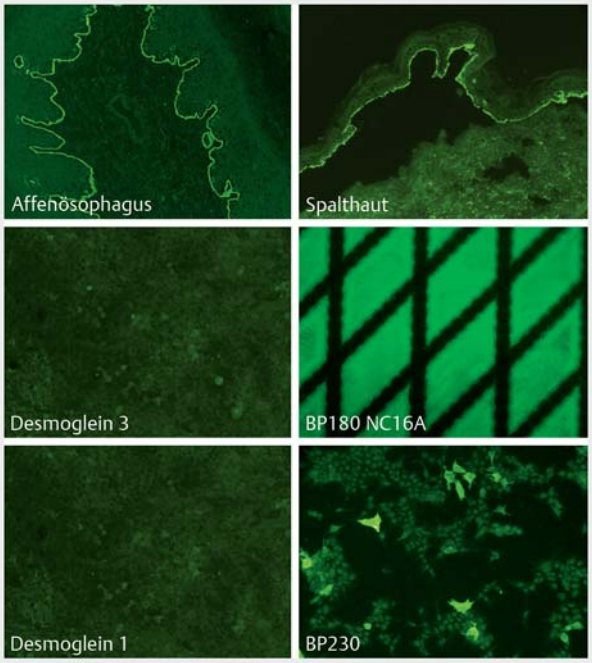
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 31** Ärztliches Team, MTAs und Schreibkraft des Autoimmunlabors der Lübecker Hautklinik.



▶ **Abb. 32** N-serrated Muster der dermo-epidermalen Ablagerungen in der direkten Immunfluoreszenzuntersuchung einer perilläsionalen Hautbiopsie beim bullösen Pemphigoid (**a**); u-serrated Muster bei der Epidermolysis bullosa acquisita (**b**). Adaptiert nach [10] mit freundlicher Genehmigung von Wiley.

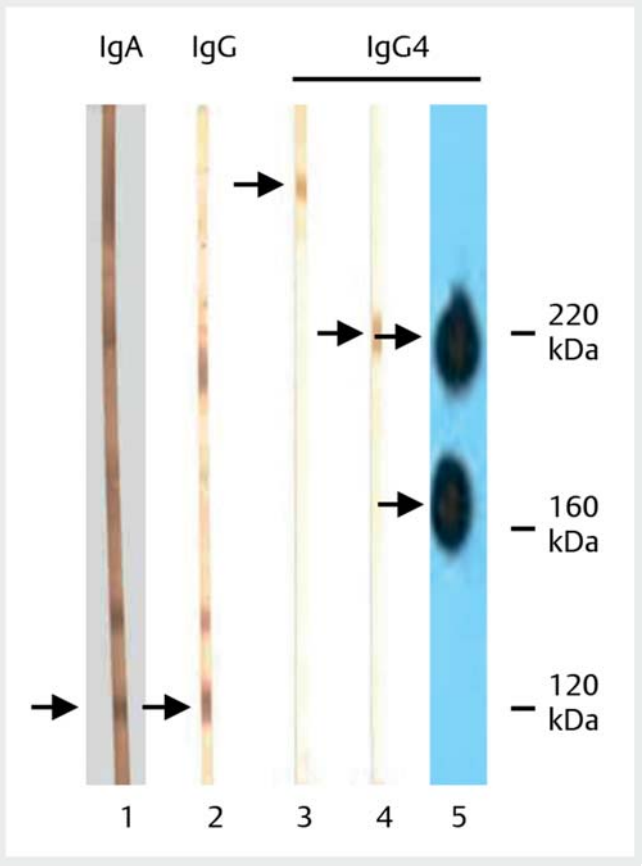
dern leicht gewellt. Mit 400-facher Vergrößerung kann in 6 µm dicken Gefrierschnitten zwischen einem n-Muster (zur Epidermis hin geschlossene Bögen) und einem u-Muster (zur Epidermis offene Bögen) unterschieden werden (▶ **Abb. 32**). Dies u-Muster findet sich nur bei der Epidermolysis bullosa acquisita, während bei allen anderen Pemphigoid Erkrankungen ein n-Muster vorliegt [17]. Die Musteranalyse der direkten IF gelingt in 75 % aller Biopsien und ist v. a. von Bedeutung, wenn Patienten keine Serumautoantikörper aufweisen.



▶ **Abb. 33** Biochip®-Mosaik mit 6 Miniatursubstraten: Affenösophagus, humane Spalthaut, HEK293-Zellen, die rekombinantes Desmoglein 3, Desmoglein 1 und BP230 auf ihrer Oberfläche exprimieren sowie rekombinantes BP180 NC16A. Dargestellt ist die Reaktivität mit einem bullösen Pemphigoid-Serum. Adaptiert nach [24] mit freundlicher Genehmigung der Public Library of Science.

Die Untersuchung des Serums ist die zweite Säule unserer Autoimmundiagnostik. Jährlich analysieren wir über 6500 Serumproben in mehr als 40 000 Testverfahren von Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen, Kollagenosen und Vaskulitiden [14]. Daneben führen wir Bestimmungen von Gesamt- und spezifischem IgE durch. Dabei kommen sowohl indirekte Immunfluoreszenzverfahren auf Affenösophagus und humaner Spalthaut als auch ELISA zum Einsatz. Das Diagnostiklabor hat über die letzten 15 Jahre eine enge wissenschaftliche Kooperation mit der Euroimmun AG, Lübeck, etabliert. Unter Verwendung gut charakterisierter Patientenkohorten konnten neue Nachweisverfahren für Serumantikörper gegen Desmoglein 1 und 3 (zur Diagnose des Pemphigus vulgaris und foliaceus), gegen Envoplakin (zur Diagnose des paraneoplastischen Pemphigus), gegen BP180 und BP230 (zur Diagnose des bullösen Pemphigoid, Pemphigoid gestationis und Schleimhautpemphigoids) und gegen Typ VII-Kollagen (zur Diagnose der Epidermolysis bullosa acquisita) entwickelt werden, die nun großflächig verfügbar sind [18–22]. Hierzu gehören auch multivariate Nachweissysteme, die auf der Biochip®-Technologie basieren (▶ **Abb. 33**). Hierbei werden Miniatursubstrate maschinell in die Inkubationsfelder normaler Laborobjektträger platziert. In

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 34** Immunoblot-Untersuchungen zum Nachweis von IgG- bzw. IgA-Autoantikörpern gegen LAD-1 (extrazelluläre Domäne von BP180) aus Überstand kultivierter Keratinozyten bei linearer IgA-Dermatose (Spuren 1 und 2), Typ VII-Kollagen (Spur 3) und p200-Antigen (Spur 4) im dermalen Extrakt bei Patienten mit Epidermolysis bullosa acquisita und Anti-p200-Pemphigoid sowie Laminin 332 im Extrakt extrazellulärer Matrix kultivierter Keratinozyten (Spur 5) bei einem Patienten mit Schleimhautpemphigoid.

einem einzigen Ansatz kann hiermit eine individuelle Serumprobe hinsichtlich Autoantikörperreaktivitäten gegen verschiedene Organschnitte und rekombinante Proteine untersucht werden [23, 24]. Kürzlich konnten mit dieser Technik auch Nachweisverfahren für Serumautoantikörper beim Anti-Laminin 332-Pemphigoid (fakultativ paraneoplastisch) und gegen Desmocolline entwickelt werden [25, 26].

Neben den genannten Testsystemen stehen weitere „In-Haus"-Verfahren, insbesondere Immunoblots (▶ **Abb. 34**) unter Verwendung zellulärer oder rekombinanter Zielantigene zur Verfügung (u. a. LAD-1, p200-Protein, Laminin γ1, Laminin 332 und Typ VII-Kollagen). Hiermit werden IgA- und IgG-Reaktivitäten untersucht, die sich in den ELISA- und Biochipverfahren nicht nachweisen lassen [14].

Bei Verdacht auf eine kutane Autoimmunerkrankung können Haut-/Schleimhautbiopsien und Seren zur Befundung an das Autoimmunlabor der Hautklinik eingesandt werden. Informationen hierzu finden sich unter www.uksh.de/dermatologie-luebeck/autoimmunlabor. Befundauskünfte oder Klärung konkreter Fragen erfolgen auch telefonisch (0451/500-41540) und per Mail (autoimmunlabor.derma@uksh.de).

Neue strukturelle Entwicklungen und Forschungskonsortia der Lübecker Hautklinik

Sektion für Entzündungsmedizin (*Comprehensive Center for Inflammation Medicine*, CCIM)

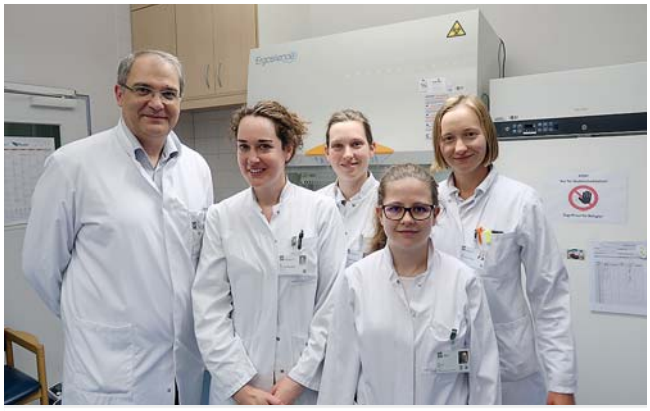
Mit Einwerbung des Exzellenzclusters *Inflammation at Interfaces* wurde bereits in der ersten Förderphase 2007 ein sog. *Comprehensive Center for Inflammation Medicine* (CCIM) etabliert. Das Ziel dieses CCIMs war und ist es, die im Exzellenzcluster erzielten grundlagenwissenschaftlichen Ergebnisse möglichst rasch in die Behandlung von Patienten zu überführen. Seit 2013 wird das CCIM von Prof. Diamant Thaçi geleitet; seit 2017 ist es eine eigenständige Sektion der Hautklinik (Sektion für Entzündungsmedizin). Diese Sektion ist Teil eines eigenständigen Instituts, in dem neben der klinischen Versorgung klinische Studien initiiert und durchgeführt werden.

Im Rahmen ihrer Weiterbildung zum Facharzt für Dermatologie und Venerologie rotieren die Assistenzärzte zumindest 6 Monate in die Sektion für Entzündungsmedizin (▶ **Abb. 35**). Hier werden Patienten mit chronisch entzündlichen Dermatosen wie Psoriasis vulgaris (▶ **Abb. 36**), atopischer Dermatitis, chronischen Ekzemen anderer Genese, Hidradenitis suppurativa, Alopecia areata, Akne vulgaris, Vitiligo und andere Haarerkrankungen diagnostiziert und behandelt. Im Jahr 2018 wurden in der Sektion für Entzündungsmedizin insgesamt 2600 Patienten im Rahmen der Hochschulambulanz oder im §116b-Verfahren behandelt. Die Sektion wurde kürzlich als GA²LEN Atopic Dermatitis Center of Reference and Excellence (GA²LEN ADCARE) zertifiziert.

Die interdisziplinäre Betreuung der Patienten mit komplexen entzündlichen Dermatosen ist durch die wöchentliche Entzündungskonferenz gewährleistet, an der Dermatologen, Rheumatologen, Gastroenterologen und in Abhängigkeit von den besprochenen Patienten auch Infektiologen, Pneumologen, Ophthalmologen, Pädiater und HNO-Ärzte teilnehmen. Prof. Thaçi leitet die Konferenz, Stellvertreter ist der Rheumatologe Prof. Peter Lamprecht. Die Schnittstelle zur Gastroenterologie und Ernährungsmedizin bildet Prof. Christian Sina (Direktor des Institutes für Ernährungsmedizin).

Im Zentrum der systemischen Therapie von Patienten mit chronisch entzündlichen Dermatosen stehen in dieser Sektion Biologika. Insbesondere bei Patienten mit Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis haben sich im letzten Jahrzehnt rasante Entwicklungen ergeben, ausgehend von verschiedenen TNF-Inhibitoren über die Blockade von IL-12/23 sowie von PDE-4 bis hin zu der hocheffektiven Inhibition von IL-17 und IL-23. Zur Behandlung der atopischen Dermatitis steht seit Kurzem die IL-4-Blockade (Dupilumab) zur Verfügung. In näherer Zukunft werden weitere neue Therapeutika erwartet wie JAK- und TYK 2-Inhibitoren, die auch neue Optionen für Alopecia areata, Vitiligo und andere chronisch entzündliche Dermatosen darstellen werden, die bislang therapeutisch nur schwer beeinflussbar waren.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 35** Ärztliches Team der Sektion für Entzündungsmedizin (von links nach rechts): Diamant Thaçi, Kristina Neumann, Antonia Frendel, Eliz Tahir und Kaja Anna Budner.

Die Indikation zum Einsatz eines Biologikums wird meist in der interdisziplinären CCIM-Konferenz getroffen, und das Protokoll dieser Konferenz wird der individuellen Patientenakte zugeführt.

Neben der ambulanten Behandlung werden in dieser Sektion auch zahlreiche Patienten im Rahmen von multizentrischen Studien gesehen. Derzeit werden hier Patienten für 30 unterschiedliche klinische Studien rekrutiert. Einen weiteren Schwerpunkt der Studientätigkeit stellen *Investigator Initiated Trials (IIT)* dar. In vielen der klinischen Studien ist Prof. Thaçi Leiter der klinischen Prüfung [27 – 30].

Die Sektion Entzündungsmedizin war Teil der beiden Förderperioden des Exzellenzclusters *Inflammation at Interfaces* (2007 – 2018) und bringt sich seit Anfang 2019 auch intensiv in das neue Exzellenzcluster *Precison Medicine in Chronic Inflammation* (PMI) ein.

Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie

Das Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) wurde im Jahr 2014 aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie als personell und finanziell unabhängiges Institut ausgegründet. Zunächst waren 3 Professoren (Saleh Ibrahim, Ralf Ludwig und Enno Schmidt) mit ihren jeweiligen Arbeitsgruppen im LIED angesiedelt. Im Jahr 2016 wurde im Rahmen des Exzellenzclusters *Inflammation at Interfaces* die Professur für Systembiologie eingerichtet und mit Hauke Busch besetzt. 2018 erfolgte die Aufteilung des LIED in 4 jeweils finanziell und personell unabhängige Abteilungen, die jeweils von einem Direktor geleitet werden. Im gleichen Jahr konnte Prof. Ralf Ludwig im Rahmen des Schleswig-Holstein Chair-Programms zur Stärkung des Neuantrags des Exzellenzclusters *Precision Medicine in Chronic Inflammation* eine weitere Professur einwerben, auf die Jennifer Hundt berufen wurde (▶ **Abb. 37** und ▶ **Tab. 1**).

Aus den 4 Abteilungen Systembiologie (Prof. Busch), Genetik (Prof. Ibrahim), Modellsysteme (Prof. Ludwig) und Translation (Prof. Schmidt) entstanden seit Gründung des LIED insgesamt 273 Publikationen, hierunter u. a. Arbeiten in Nature, Nature Communications und Lancet. In diesem Zeitraum wurden im LIED 12 Bachelor- und Master-Studierende betreut, 11 Naturwissenschaftler und 19 Mediziner promoviert sowie 3 Habilitationen erfolgreich abgeschlossen. Aktuell arbeiten 53 Mitarbeiter im LIED (▶ **Abb. 38**).

Die LIED-Professoren sind an mehreren Verbundprojekten, u. a. am Exzellenzcluster 306 *Inflammation at Interfaces* und seit 2018 am Exzellenzcluster 2167 *Precision Medicine in Chronic*

▶ **Abb. 36** Erfolgreiche Therapie eines Patienten mit therapierefraktärer Psoriasis mit einem Anti-IL-17A-Antikörper.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 37** Professoren im Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) (von links nach rechts): Hauke Busch, Saleh Ibrahim, Jennifer Hundt, Ralf Ludwig und Enno Schmidt.

Inflammation, GRK 1727 *Modulation of Autoimmunity*, am GRK 1743 *Genes, Environment, and Inflammation,* an der KFO 303 *Pemphigoid Diseases* sowie an BMBF- und EU-Projekten beteiligt. Im Folgenden werden die 4 Abteilungen des LIED kurz vorgestellt.

Systembiologie (Prof. Busch)

Die Abteilung für medizinische Systembiologie beschäftigt sich mit der Analyse und Integration von Hochdurchsatzdaten auf der Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Mikrobiomebene sowie mit der Methodenentwicklung auf der *Dry-* und *Wet-lab*-Seite. Sie bietet ferner Unterstützung für systembiologische und rechnergestützte Forschung. Die Abteilung bearbeitet ein breites Spektrum an translationalen Projekten, wobei die Analyse von Sequenzdaten eine bindende Klammer darstellt. Der Forschungsschwerpunkt liegt in der Aufklärung molekularer Mechanismen und genetischer Prädisposition komplexer Erkrankungen (z. B. blasenbildender Autoimmundermatosen), individueller Therapieprädiktion bei Tumorerkrankungen sowie dem Zusammenspiel von Mikrobiom mit Genetik und Metabolismus [31 – 35].

Genetik (Prof. Ibrahim)

Die Abteilung Genetik unter der Leitung von Prof. Saleh Ibrahim beschäftigt aktuell 8 Wissenschaftler. Der Fokus der Arbeitsgruppe liegt insbesondere auf Untersuchungen von Wirtsgenomvariationen und Gen-Mikrobiota-Interaktionen sowie deren Bedeutung und Funktion in der Pathogenese chronisch entzündlicher Hauterkrankungen, z. B. bullösem Pemphigoid, Pemphigus vulgaris und Psoriasis. Ein besonderer Schwerpunkt der wissenschaftlichen Studien liegt außerdem auf ethnischen Unterschieden bez. der genetischen Suszeptibilität für die entsprechenden Autoimmunerkrankungen [36 – 38]. Darüber hinaus verfolgt die Arbeitsgruppe Projekte zur Rolle des mitochondrialen Genoms bei der Pathogenese chronisch entzündlicher und altersbedingter Erkrankungen [39 – 41].

Modellsysteme (Prof. Ludwig)

Die Abteilung Modellsysteme besteht zurzeit aus 20 Mitarbeitern. Wesentlicher Schwerpunkt der Arbeiten ist die Entwicklung, Validierung und Nutzung von In-vitro- und In-vivo-Modellen kutaner Entzündung, mit einem Fokus auf blasenbildenden Autoimmundermatosen [42 – 46]. Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung chronischer Entzündungserkrankungen der Haut, basierend auf (i) einem besseren Verständnis der Pathogenese (zusammen mit der AG Translation), (ii) funktioneller Validierung von OMICS-Daten (zusammen mit den Abteilungen Genetik und Systembiologie) und (iii) Drug-Screening unter Verwendung der Modellsysteme. Ziel ist es dabei, klinische Studien zusammen mit der AG Translation des LIED, dem *Comprehensive Center for Inflammation*

▶ **Abb. 38** Mitarbeiter des Lübecker Instituts für Experimentelle Dermatologie (LIED).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Medicine (CCIM) und der Klinik für Dermatologie durchzuführen. Die Abteilung hat zuletzt die DPem-Studie initiiert, eine multizentrische, randomisierte, EU-geförderte klinische Studie, die die Wirksamkeit von Dimethylfumarat beim bullösen Pemphigoid untersucht. Arbeiten zum Einfluss von Genetik und Umwelt (insbesondere Ernährung und Mikrobiom) auf komplexe Phänotypen (z. B. kutane Entzündung) sind ein neuer, inzwischen aber wichtiger Schwerpunkt der Abteilung [47].

Translation (Prof. Schmidt)

Die Abteilung für Translation des LIED beschäftigt aktuell 4 Postdoktoranden, 4 Clinician Scientists, 2 naturwissenschaftliche Doktoranden, 2 Medizinisch-Technische Assistentinnen und eine Study Nurse. Der Schwerpunkt dieser Abteilung liegt auf patientennahen Projekten wie der Charakterisierung von Serumautoantikörpern, der Entwicklung neuer Testsysteme zur Diagnose bullöser Autoimmundermatosen (in Kooperation mit der Firma Euroimmun, Lübeck; siehe Abschnitt „Autoimmunlabor"), der Identifizierung von pathophysiologisch relevanten Schlüsselmolekülen mithilfe verschiedener In-vitro- und Mausmodelle dieser Erkrankungen und der Durchführung von *investigator initiated trials* in enger Kooperation mit der Klinik für Dermatologie. Weitere Projekte beschäftigen sich mit Epidemiologie, Genetik und kutanem Mikrobiom bullöser Autoimmundermatosen. Zu den wichtigsten Arbeiten der letzten Jahre gehören die Entwicklung eines multivariaten ELISA-Systems für die Diagnostik der 80 % häufigsten bullösen Autoimmundermatosen [48], der Nachweis der Korrelation der Krankheitsaktivität mit den Serumspiegeln von Anti-BP180-IgE-Antikörpern bei Patienten mit bullösem Pemphigoid [49], die Etablierung eines Mausmodels, das die klinischen und immunpathologischen Charakteristika des Schleimhautpemphigoids widerspiegelt [50], und die Analyse der Bedeutung von IL-17A in der Pathophysiologie des bullösen Pemphigoids [51].

Graduiertenkolleg 1727 – Modulation von Autoimmunität

Die interdisziplinären Projekte für dieses Graduiertenkolleg (GRK) haben sich aus dem Schwerpunktprogramm zu Autoimmunität entwickelt, das die Universität zu Lübeck von 2006 – 2011 gefördert hat. Das GRK wurde in seiner ersten Förderperiode von 2011 – 2015 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) mit 4,5 Mio. € finanziert. Die 13 Teilprojektleiter stammen aus der Dermatologie, Rheumatologie, Immunologie, Anatomie, Mikrobiologie und Chemie. Insgesamt werden pro Doktorandengeneration 13 Dr. rer. nat.-/PhD-Studenten ausgebildet. Daneben gibt es jährlich 6 Stipendien für Medizinstudenten, die ihr Studium für 12 Monate pausieren, um sich ausschließlich auf eine experimentelle Doktorarbeit zu fokussieren.

Die zentrale wissenschaftliche Frage des GRK adressiert den Verlust der Immuntoleranz bei Autoimmunerkrankungen und die Modulation der Mechanismen, die zu diesem Verlust beitragen. Die Projekte gliedern sich in 2 Bereiche: (A) Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und (B) Identifizierung neuer therapeutischer Targets.

Die an diesem GRK beteiligten Wissenschaftler arbeiten bereits seit mehr als 10 Jahren am Lübecker Campus zu dieser Thematik zusammen. Die Breite des dabei eingesetzten Methodenspektrums dient gleichzeitig als Ausbildungsprogramm für die Doktoranden und wird durch ein zentrales Qualifizierungs- und Betreuungskonzept mit definierten Ausbildungsmodulen ergänzt. Hierzu gehört auch ein 2-mal pro Jahr durchgeführter Retreat, bei dem alle Studierenden ihre jeweiligen Projekte vortragen und Rückmeldung erhalten von der Gruppe der Teilprojektleiter und externen Beratern (▶ **Abb. 39**). Das GRK will seine naturwissenschaftlichen Doktoranden innerhalb von 36 Monaten zu einer Promotion und einer Publikation in einem internationalen Fachjournal führen. Dieses Ziel wurde in der ersten Doktorandengeneration nach Einschätzung der DFG und der internationalen Gutacher erreicht, und das GRK erhielt im Jahr 2015 weitere 5 Mio. € für eine zweite Förderperiode, die im April 2020 enden wird. Der Sprecher dieses GRK ist Prof. Detlef Zillikens; wissenschaftliche Koordinatoren waren in der ersten Förderphase Prof. Ralf Ludwig und in der zweiten Förderphase Prof. Jennifer Hundt.

Ein besonderer Fokus der in diesem GRK bearbeiteten Projekte liegt auf präklinischen Tiermodellen für Autoimmunerkrankungen, insbesondere für blasenbildende Autoimmunerkrankungen. An dem in ▶ **Abb. 40** gezeigten Tiermodell für die inflammatorische Variante der Epidermolysis bullosa acquisita arbeiten verschiedene Projekte und untersuchen die Rolle von unterschiedlichen Entzündungszellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Neutrophilen) für den Verlust von Immuntoleranz und die Aufrechterhaltung einer Autoimmunantwort (▶ **Abb. 41**).

Durch dieses Förderinstrument ist es auch in besonderem Maße gelungen, junge Medizinstudierende für die experimentelle Forschung zur Autoimmunität zu begeistern. Eine Reihe von Promovierenden hat sich in ihrer späteren Weiterbildung dem *Clinician Scientist*-Programm (siehe separater Beitrag) unserer Klinik angeschlossen und setzt ihre im Studium begonnenen Arbeiten nun als forschende Kliniker parallel zu ihrer Weiterbildung fort. Mit Auslaufen des GRK im Frühjahr 2020 werden insgesamt 3 Doktorandengenerationen von jeweils 3 Jahren mit 36 DFG-geförderten naturwissenschaftlichen Doktoranden und mehr als 80 medizinischen Doktoranden ihre Arbeiten beendet haben. Daneben waren während der 9-jährigen Laufzeit mehr als 30 weitere Doktoranden mit diesem GRK assoziiert, die ebenfalls zur Autoimmunität geforscht haben, aber durch andere Drittmittel finanziert wurden (z. B. Exzellenzcluster, Sachbeihilfen der DFG oder universitätsinterne Förderinstrumente).

Das GRK 1727 hat an der Universität zu Lübeck einen erheblichen Einfluss auf die strukturierte Ausbildung von naturwissenschaftlichen und medizinischen Promovierenden genommen und den Anstoß für die Etablierung eines *Center for Doctoral Studies* gegeben, in dem nun zentral alle Doktorarbeiten an der Universität koordiniert werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 39** Teilnehmer des Retreats des Graduiertenkollegs 1727 im November 2019 in Bad Segeberg. Von links in der ersten Reihe: wissenschaftliche Koordinatorin Prof. Jennifer Hundt, Gast Prof. Christina Has, die beiden externen Berater Prof. Knut Schäkel und Prof. Georg Stingl, Gast Dr. Luise Erpenbeck, Sprecher Prof. Detlef Zillikens, Retreat-Organisator Daniel Drömer, Retreat-Organisatorin Dr. Susanne Lemcke und Retreat-Organisatorin Laurence Johanson.

Klinische Forschungsgruppe (KFO) 303 *Pemphigoid Diseases – Molecular Pathways and their Therapeutic Potential*

Klinische Forschungsgruppen (KFOs) sind ein Förderinstrument der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Das Ziel dieses Instruments ist es, interdisziplinäre Verbünde zu einem definierten klinischen Forschungsgebiet und zur dauerhaften strukturellen Profilschärfung der betreffenden Universität zu etablieren. Im Falle der positiven Evaluation der ersten Förderphase verpflichtet sich die Universität dazu, eine verstetigte Forschungsabteilung einzurichten, die dem Thema der KFO gewidmet ist.

Unter Federführung von Prof. Christian Sadik (Leiter) und Prof. Detlef Zillikens (Sprecher) wurde 2015 an der Universität zu Lübeck die KFO 303 *Pemphigoid Diseases – Molecular Pathways and their therapeutic Potential* eingeworben. Ende 2018 begann nach erneuter positiver Begutachtung ihre zweite Förderperiode. Die Gesamtfördersumme beträgt über die 6-jährige Laufzeit 11 Mio. €. Zur Zeit ihrer Etablierung war diese KFO eine von bundesweit insgesamt 11 derartigen Konsortien und die einzige KFO aus dem Fachgebiet Dermatologie.

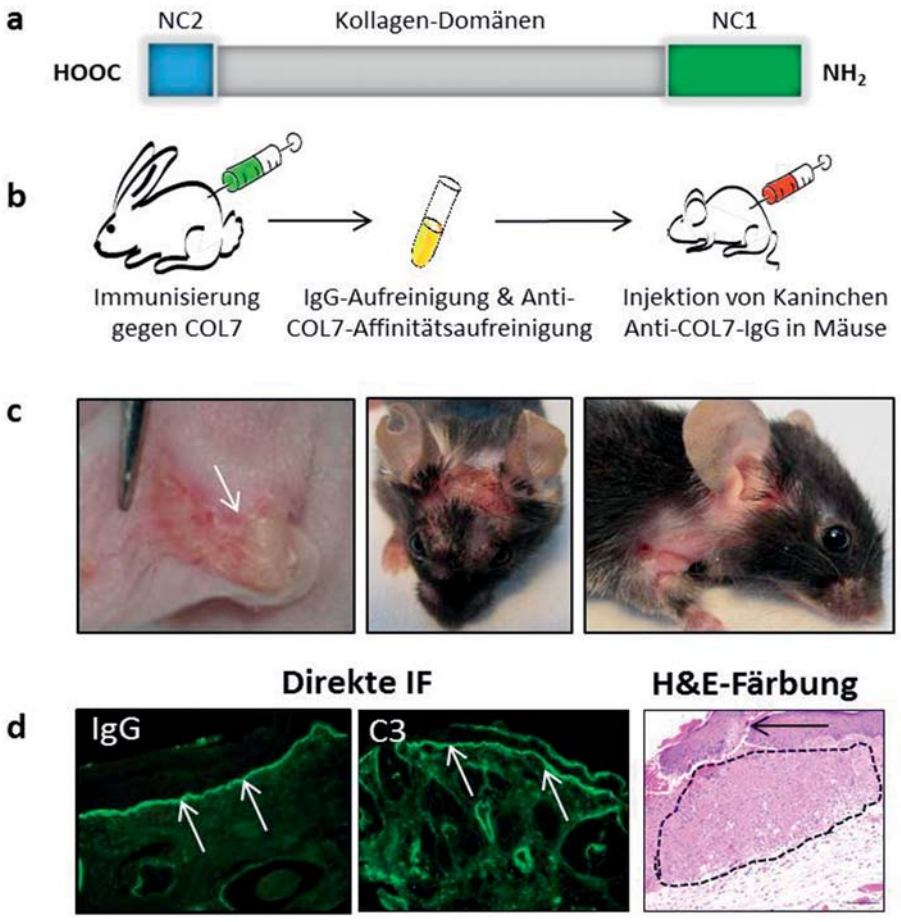
Die KFO 303 nutzt Pemphigoiderkrankungen als Paradigmen, um die molekularen Mechanismen der Entstehung Autoantikörper-induzierter, organspezifischer Entzündungen aufzuklären und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Das Konsortium untersucht die Mechanismen der Effektor-Phase der Pemphigoid-Erkrankung in 9 Forschungs- und 2 Zentralprojekten (▶ **Abb. 42**). Die Leiter dieser Projekte kommen nicht nur aus der Dermatologie, sondern aus einer Reihe weiterer Fachgebiete, u. a. der Immunologie, Pharmakologie, Genetik, Biomathematik, Systembiologie, Evolutionsbiologie und Mikrobiologie. Diese neue Interdisziplinarität auf dem Forschungsgebiet der Pemphigoid-Erkrankungen wird kombiniert mit den in der Lübecker Dermatologie entwickelten präklinischen Modellen und der systematischen Dokumentation und Patientenmaterialsammlung durch die Zentralprojekte. Dies ermöglicht der KFO die Durchführung eines holistischen Forschungsansatzes und die Bearbeitung der Pemphigoid-Erkrankungen von den Grundlagenwissenschaften bis zur Evaluierung neuer Therapien. Bereits in der ersten Förderperiode gingen 2 klinische Studien aus der präklinischen Forschung der KFO 303 hervor, und es konnte die erste genomweite Assoziationsstudie (GWAS) für eine Pemphigoid-Erkrankung erfolgreich durchgeführt werden.

Die Forschung der KFO 303 wurde durch den Wissenschaftsrat mit der Einrichtung des gegenwärtig an der Universität zu Lübeck entstehenden *Center for Research on Inflammation of the Skin* (CRIS) unterstützt (siehe unten) und kann dadurch in den kommenden Jahren konsequent weiter entwickelt werden.

Center for Research on Inflammation of the Skin (CRIS)

Das *Center for Research on Inflammation of the Skin* (CRIS) ist ein interdisziplinäres Forschungszentrum mit thematischer Fokussierung auf chronisch entzündliche Prozesse der Haut. Das Forschungsprogramm des CRIS umfasst die Aufklärung der diesen Prozessen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen, die Aufdeckung von Unterschieden in den Mechanismen der verschiedenen Typen der chronische Entzündung der Haut sowie die Entwicklung neuer, selektiver Strategien zur Unterbrechung

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



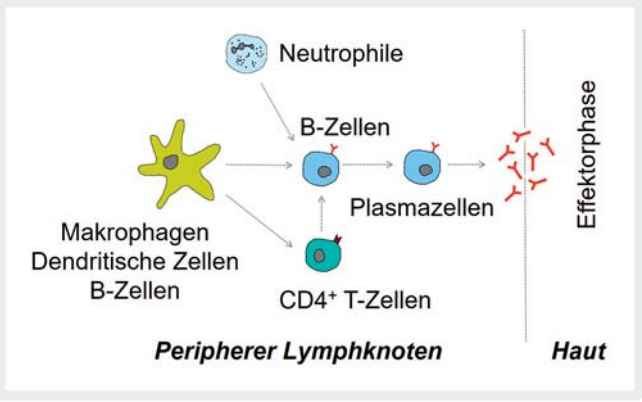
▶ **Abb. 40** Experimentelles Maus-Modell der Epidermolysis bullosa acquisita. Strukturelle Organisation von Kollagen Typ VII mit seinen Kollagen- und Nicht-Kollagen (NC)-Domänen. Die NC1-Domäne ist die immundominante Domäne (**a**). Herstellung von spezifischen Anti-Kollagen-Typ VII-Antikörpern (Anti-COL7) in Kaninchen, die nach Affinitätsaufreinigung in Mäuse injiziert werden (**b**). Die Injektion des spezifischen Kaninchen-IgG führt in den Mäusen zur Bildung von Blasen und Erosionen an der Haut (**c**). In der direkten Immunfluoreszenz (IF) sieht man Ablagerungen von Kaninchen-IgG und murinem Komplement 3 (C3) an der dermoepidermalen Junktionszone der Mäuse (weiße Pfeile). In der H&E-Färbung ist eine subepidermale Spaltbildung (schwarzer Pfeil) und ein ausgeprägtes entzündliches Infiltrat mit zahlreichen neutrophilen Granulozyten (gestrichelte Linie) erkennbar (**d**).

und Umkehrung dieser Mechanismen für therapeutische Zwecke. Hierbei sollen Letztere idealerweise im Sinne der Präzisionsmedizin auf einzelne Patientensubgruppen zugeschnitten werden, um eine optimale Therapie bei möglichst wenig Nebenwirkungen zu ermöglichen. Besonderer Schwerpunkt in der Arbeit des CRIS liegt auf den Erkrankungsgruppen der Pemphigoide, der Sklerodermien und der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, die jeweils unterschiedliche histologische Typen der Entzündung repräsentieren und Erkrankungsgruppen mit bisher nur unzureichenden Therapieoptionen darstellen.

Derzeit entsteht auf dem Campus der Universität zu Lübeck das CRIS-Forschungsgebäude. Seine Fertigstellung und sein Bezug sind für 2022 geplant. Das Gebäude wird auf 2500 m^2 für 140 Wissenschaftler die Möglichkeit der Umsetzung des Forschungsprogramms des CRIS bieten (▶ **Abb. 43**). Das Gebäude wird neben modernsten Laborflächen eine Forschungsklinik beherbergen und mit Großgeräten ausgestattet werden, u. a. einem CyTOF-Massenzytometer und einem Massenspektrometrie-Imaging-System. Diese Großgeräte werden der Lübecker Hautforschung neue wissenschaftliche Perspektiven eröffnen.

Für Errichtung und Einrichtung des CRIS-Forschungsgebäudes werden insgesamt 30 Mio. € zur Verfügung gestellt. Die Finanzierungszusage im Jahr 2017 erfolgte aus Bundes- und Landesmitteln auf Basis eines durch den Wissenschaftsrat koordinierten, kompetitiven, zweistufigen Antragsverfahrens nach Artikel 91b des Grundgesetzes. Dieses Antragsverfahren fördert innovative Forschungskonsortien, die sich hierdurch zu internationalen Leuchttürmen entwickeln sollen. Die Federführung der 10-köpfigen interdisziplinären Gruppe aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vom Lübecker Campus hatten Prof. Christian Sadik und Prof. Detlef Zillikens.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



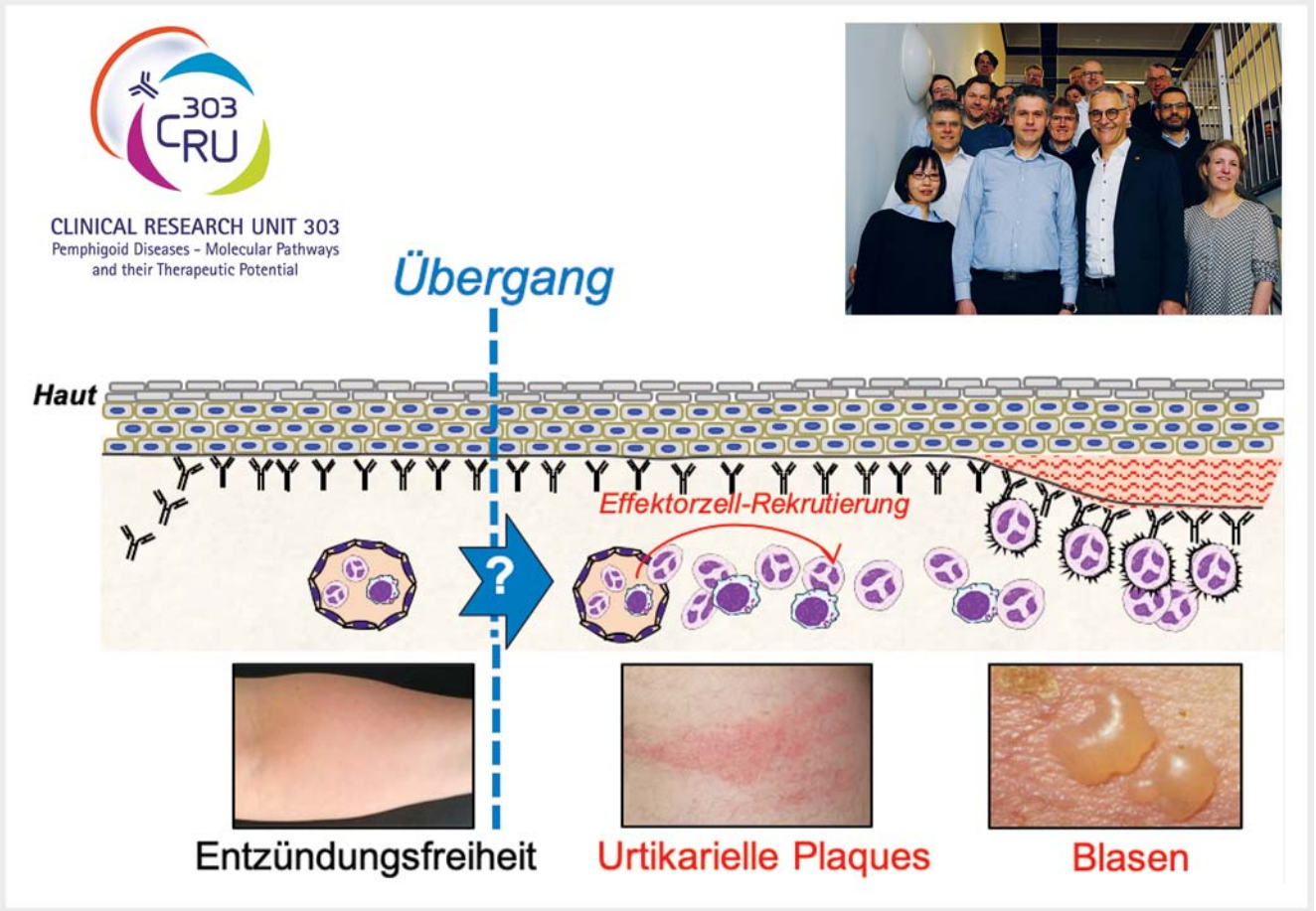
▶ **Abb. 41** Zentrale wissenschaftliche Fragestellung des Graduiertenkollegs 1727. Dargestellt sind die Interaktionen zwischen Makrophagen, dendritischen Zellen, Neutrophilen, T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen im peripheren Lymphknoten, die zum Verlust der Toleranz und somit zur Bildung von Autoantikörpern führen. Diese Autoantikörper führen in der Effektorphase zur Blasenbildung an der Haut.

Clinician Scientist School Lübeck (CSSL)

Die Clinician Scientist School Lübeck (CSSL) wurde im Jahr 2019 an der Universität zu Lübeck (UzL) eingerichtet und wird von Prof. Christian Sadik (Klinik für Dermatologie) geleitet (▶ **Abb. 44**). Sie bietet ein Curriculum an, das jungen Ärzten parallel zu ihrer klinischen Weiterbildung zum Facharzt eine wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht. Die *Clinician Scientists* (forschenden Kliniker) streben nach dem Facharzt zeitnah eine Habilitation an und sollen die Fähigkeit zur eigenständigen Leitung einer Forschungsgruppe erlangen.

Neben der klinischen und wissenschaftlichen Ausbildung durchlaufen alle Weiterzubildenden in der CSSL ein *Transferable Skill*-Programm, das sie auf dem Weg zu unabhängigen Wissenschaftlern unterstützen soll. Integriert ist über die gesamte Weiterbildungszeit auch eine kontinuierliche, intensive Betreuung durch sowohl klinische als auch wissenschaftliche Mentoren.

Das Ausbildungsprogramm der CSSL ist mit der Landesärztekammer Schleswig-Holstein konsentiert. Das 5-jährige, ursprünglich rein klinische dermatologische Weiterbildungs-



▶ **Abb. 42** Oben: Gruppe der KFO-Projektleiter im März 2018 kurz vor Wiederbegutachtung des Konsortiums durch die DFG. Unten: Zentrale Forschungsfrage der Klinischen Forschungsgruppe (KFO) *Pemphigoid Diseases* 303. Die Bindung von Pemphigoid-Autoantikörpern in der Haut führt alleine nicht zur Entzündung. Die verschiedenen KFO-Projekte bearbeiten die Mechanismen, die zur Rekrutierung von Effektorzellen und dadurch zur Entzündung der Haut und schließlich zur Blasenbildung führen.

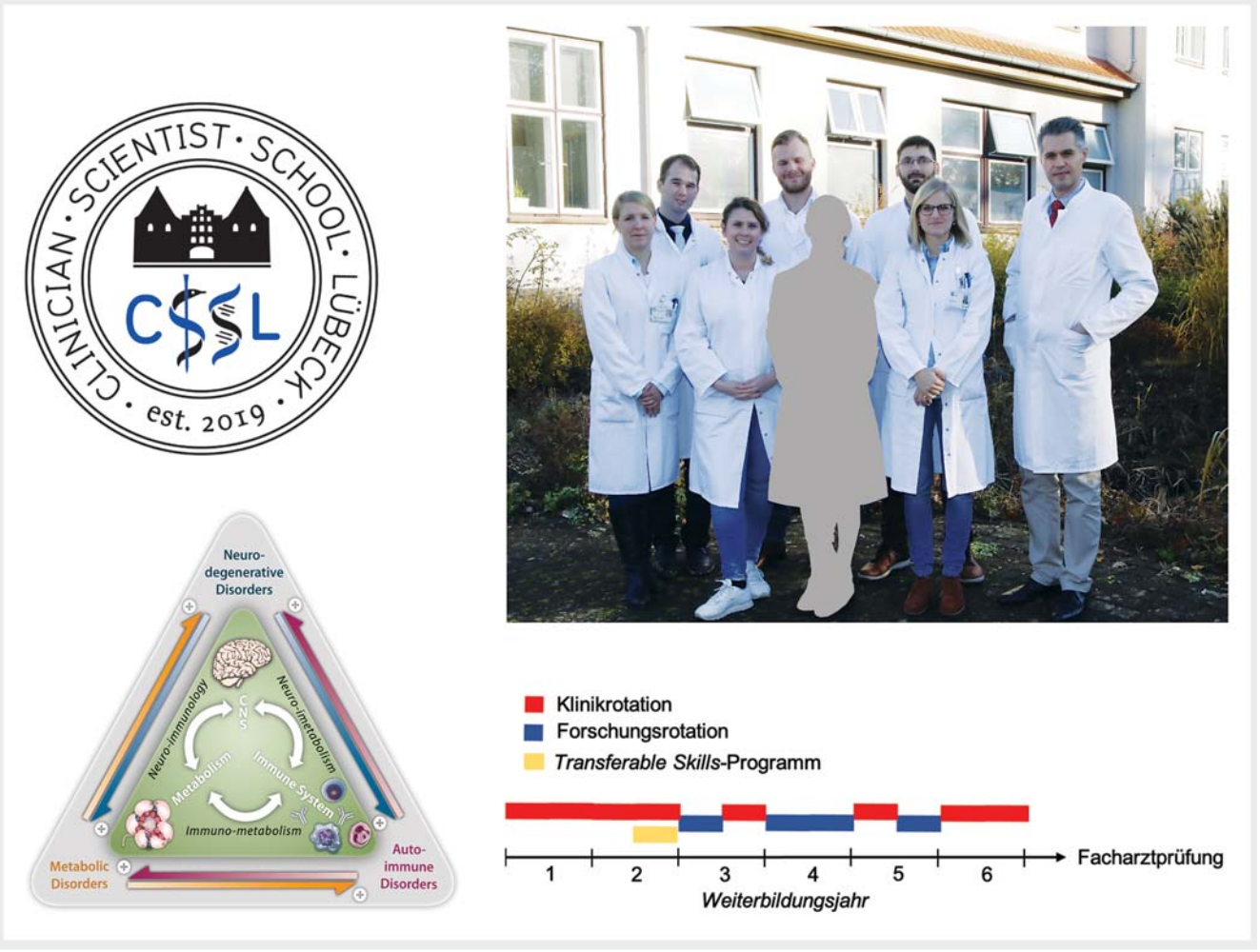
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Abb. 43** Logo des *Center for Research on Inflammation of the Skin* (CRIS) und seine geplante Außenfassade (oben); Illustration der Forschungsprogrammatik und der Projektbereiche des CRIS.

curriculum verlängert sich auf 6 Jahre, integriert aber 2 Jahre geschützte Zeit für Forschung. Insgesamt verkürzt sich dadurch die klinische Weiterbildungszeit um 1 Jahr. Die am Programm teilnehmenden *Clinician Scientists* erhalten in der Klinik privilegierte Rotationen, die eine Kondensierung der zu vermittelnden Lerninhalte auf 4 Jahre ermöglichen. Das Programm der CSSL steht grundsätzlich allen Fachdisziplinen der UzL offen.

Die wissenschaftlichen Projekte der *Clinician Scientists* finden jeweils in Zusammenarbeit mit einer Klinik und einem grundlagenwissenschaftlichen Institut der UzL statt und fokussieren sich auf das Leitthema *Connecting Brain, Metabolism, and Inflammation (BMI) – Mechanisms and Disease Expression*. Die *Clinician Scientists* erforschen in ihren Projekten die Interaktion zwischen metabolischen, immunologischen und neurodegenerativen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 44** Logo der *Clinician Scientist School* Lübeck (CSSL) und der Leiter der CSSL Prof. Christian Sadik mit *Clinician Scientists* aus der Klinik für Dermatologie (oben). Module des mit der LÄK Schleswig-Holstein abgestimmten Ausbildungscurriculums für das Fach Dermatologie und Venerologie (unten rechts). Wissenschaftliches Leitthema der Forschungsprojekte in der CSSL. Die Forschungsprojekte der CSSL widmen sich alle jeweils der Interaktion von Immunsystem, Nervensystem und Metabolismus in der Krankheitsentstehung. Die CSSL verbindet somit inhaltlich die Forschungsschwerpunkte der Universität zu Lübeck (unten links).

Erkrankungen und damit eine aktuelle Thematik, die die Forschungsschwerpunkte der Universität zu Lübeck verbindet.

Die Etablierung der CSSL erfolgte durch eine Förderung der DFG im Rahmen eines im Jahr 2018 neu eingerichteten Programms. In die erste Runde wurden Fördermittel für die Einrichtung von insgesamt 11 *Clinician Scientist*-Schulen in Deutschland bereitgestellt. Für die erste 3-jährige Förderperiode warb Prof. Sadik zur Etablierung der CSSL 2,6 Mio. € ein. Nach erfolgreicher Zwischenbegutachtung im Jahr 2021 ist eine 2. Förderperiode von weiteren 2 Jahren möglich. Bei voller Förderung können hiermit insgesamt 24 *Clinician Scientists* ausgebildet werden. Nach Auslaufen der DFG-Förderung wird die Finanzierung der CSSL von der Universität zu Lübeck fortgesetzt.

Danksagung

Die Autoren danken Birgit Pretzsch und Roland Krampitz für die Bilder der klinischen Befunde und der Mitarbeiter-Teams, Ingeborg Atefi für die Dokumentation der immunpathologischen Ergebnisse und Melanie Prinz für wertvolle redaktionelle Hilfe.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Wolf HH, Zillikens D. Klinik für Dermatologie und Venerologie. Focus MUL 2004; 21: 230–232

[2] von Detmering WD. Vom Krankenhaus Ost zur Schwerpunktuniversität Lübeck. Fokus MUL 2004; 21: 138–143

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[3] Lüttmann N, Grätz V, Haase O et al. Rapid remission of symptomatic brain metastases in melanoma by programmed-death-receptor-1 inhibition. Melanoma Res 2016; 26: 528–531

[4] Anemüller W, Recke A, Altgassen C et al. Aufbau einer interdisziplinären Vulvasprechstunde. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 350–357

[5] Recke A, Recke AL, Jappe U. Periorbital contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a floor-cleaning agent. Contact Dermatitis 2015; 72: 339–341

[6] Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. Dtsch Arztebl Int 2011; 108: 399–405

[7] Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet 2013; 381: 320–332

[8] Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet 2019; 394: 882–894

[9] Kasperkiewicz M, Ellebrecht C, Takahashi H et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17026

[10] Schmidt E, Groves R. Immunobullous diseases. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T et al., eds. Rook's Textbook of Dermatology. Part 3, Chapter 50. 9th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2016: 1–56

[11] Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. Dermatol Clin 2011; 29: 427–438

[12] Sticherling M, Franke A, Aberer E et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. Br J Dermatol 2017; 177: 1299–1305

[13] Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 1630–1638

[14] van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P et al. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 492–499

[15] Schmidt E, Goebeler M, Hertl M et al. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13: 713–727

[16] van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Dtsch Dermatol Ges 2018; 16: 1077–1091

[17] Meijer JM, Atefi I, Diercks GFH et al. Serration pattern analysis for differentiating epidermolysis bullosa acquisita from other pemphigoid diseases. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 754–759 e6

[18] Blöcker IM, Dahnrich C, Probst C et al. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. Br J Dermatol 2012; 166: 964–970

[19] Probst C, Schlumberger W, Stocker W et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. Clin Chim Acta 2009; 410: 13–18

[20] Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. Exp Dermatol 2010; 19: 458–463

[21] Sitaru C, Dahnrich C, Probst C et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. Exp Dermatol 2007; 16: 770–777

[22] van Beek N, Dahnrich C, Johannsen N et al. Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 889–894 e5

[23] Komorowski L, Muller R, Vorobyev A et al. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. J Am Acad Dermatol 2012; 68: e89–95

[24] van Beek N, Rentzsch K, Probst C et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: Prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 49

[25] Goletz S, Probst C, Komorowski L et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. Br J Dermatol 2019; 180: 149–156

[26] Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S et al. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. Exp Dermatol 2017; 26: 1267–1270

[27] Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet 2016; 387: 40–52

[28] Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014; 371: 130–139

[29] Papp K, Thaçi D, Marcoux D et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 40–49

[30] Papp K, Gordon K, Thaçi D et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. N Engl J Med 2018; 379: 1313–1321

[31] Klett H, Jurgensen L, Most P et al. Delineating the dynamic transcriptome response of mRNA and microRNA during zebrafish heart regeneration. Biomolecules 2018. doi:10.3390/biom9010011

[32] Hirose M, Schilf P, Gupta Y et al. Low-level mitochondrial heteroplasmy modulates DNA replication, glucose metabolism and lifespan in mice. Sci Rep 2018; 8: 5872

[33] Staats S, Wagner AE, Luersen K et al. Dietary ursolic acid improves health span and life span in male Drosophila melanogaster. BioFactors 2019; 45: 169–186

[34] Pastor VB, Sahoo SS, Boklan J et al. Constitutional SAMD9L mutations cause familial myelodysplastic syndrome and transient monosomy 7. Haematologica 2018; 103: 427–437

[35] He Y, Maier K, Leppert J et al. Monoallelic Mutations in the Translation Initiation Codon of KLHL24 Cause Skin Fragility. Am J Hum Genet 2016; 99: 1395–1404

[36] Elghzaly AA, Metwally SS, El-Chennawi FA et al. IRF5, PTPN22, CD28, IL2RA, KIF5A, BLK and TNFAIP3 genes polymorphisms and lupus susceptibility in a cohort from the Egypt Delta; relation to other ethnic groups. Hum Immunol 2015; 76: 525–531

[37] Ludwig RJ, Muller S, Marques A et al. Identification of quantitative trait loci in experimental epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol 2012; 132: 1409–1415

[38] Srinivas G, Moller S, Wang J et al. Genome-wide mapping of gene-microbiota interactions in susceptibility to autoimmune skin blistering. Nat Commun 2013; 4: 2462

[39] Hirose M, Schilf P, Benoit S et al. Polymorphisms in the mitochondrially encoded ATP synthase 8 gene are associated with susceptibility to bullous pemphigoid in the German population. Exp Dermatol 2015; 24: 715–717

[40] Hirose M, Schilf P, Gupta Y et al. Lifespan effects of mitochondrial mutations. Nature 2016; 540: E13–E14

[41] Yu X, Gimsa U, Wester-Rosenlof L et al. Dissecting the effects of mtDNA variations on complex traits using mouse conplastic strains. Genome Res 2009; 19: 159–165

[42] Sitaru C, Mihai S, Otto C et al. Induction of dermal-epidermal separation in mice by passive transfer of antibodies to type VII collagen. J Clin Invest 2005; 115: 870–878

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[43] Karsten CM, Pandey MK, Figge J et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIB and dectin-1. Nat Med 2012; 18: 1401–1406

[44] Koga H, Recke A, Vidarsson G et al. PDE4 inhibition as potential treatment of epidermolysis bullosa acquisita. J Invest Dermatol 2016; 136: 2211–2220

[45] Burmester IAK, Emtenani S, Johns JG et al. Translational Use of a Standardized Full Human Skin Organ Culture Model in Autoimmune Blistering Diseases. Curr Protoc Pharmacol 2019; 85: e56

[46] Kasprick A, Bieber K, Ludwig RJ. Drug Discovery for Pemphigoid Diseases. Curr Protoc Pharmacol 2019; 84: e55

[47] Vorobyev A, Gupta Y, Sezin T et al. Gene-diet interactions associated with complex trait variation in an advanced intercross outbred mouse line. Nat Commun 2019. doi:10.1038/s41467-019-11952-w

[48] van Beek N, Dahnrich C, Johannsen N et al. Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 889–894 e5

[49] van Beek N, Luttmann N, Huebner F et al. Correlation of serum levels of IgE autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. JAMA Dermatol 2017; 153: 30–38

[50] Heppe EN, Tofern S, Schulze FS et al. Experimental Laminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid Critically Involves C5aR1 and Reflects Clinical and Immunopathological Characteristics of the Human Disease. J Invest Dermatol 2017; 137: 1709–1718

[51] Chakievska L, Holtsche MM, Kunstner A et al. IL-17A is functionally relevant and a potential therapeutic target in bullous pemphigoid. J Autoimmun 2019; 96: 104–112

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.