



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2016

Universitätskinderklinik

UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 24000 /-01, Fax +49 (0)391 67 24202
gerhard.jorch@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Gerhard Jorch (Direktor)
Prof. Dr. habil Monika Christine Brunner-Weinzierl (Forschungsleitung)

2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. habil Klaus Mohnike
PD Dr. Thomas Brune
PD Dr. Peter Vorwerk
Dr. Gudrun Günther

3. Forschungsprofil

Arbeitsgruppe Pädiatrische Immunologie

- Eigenschaften des frühkindlichen Immunsystems
- Infektabwehr versus Allergie bei Kleinkindern
- Immunologische Mutter-Kind-Barriere
- Kostimulatorische Immuntherapien
- Molekulare Mechanismen der T-Zelldifferenzierung

Arbeitsgruppe Neurologie des Früh- und Neugeborenen

- Pathogenese des Plötzlichen Säuglingstodes (nationale BMBF-Studie)
- Ursachen und Folgen hypoxischer Hirnschäden bei Früh- und Reifgeborenen
- EEG zur Beurteilung hypoxischer Hirnschäden von Früh- und Reifgeborenen
- Audiologische Frühdiagnostik zur Ableitung evozierter Potentiale bei Früh- und Neugeborenen (Kooperation mit der HNO-Klinik, Abteilung für Experimentelle Audiologie)
- Polysomnographische Analyse des Schlaf- und Aufwachverhaltens

Arbeitsgruppe Immunology/Infektiologie

- Die Rolle von T-Zellen innerhalb der maternal-fetalen Immuntoleranz
- Der Einfluss maternal-fetaler Mikrochimerismen auf die Entwicklung der neonatalen Immunität und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen
- Identifizierung nicht bekannter, vererbbarer Non-HLA Oberflächen-Antigene.
- Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie
- Der präpartale Einfluss maternaler metabolischer Parametern auch auf die postpartale Entwicklung
- Längsschnittuntersuchungen zur Wachstums- und Morbiditätsstruktur ehemals hypotropher Neugeborener (SGA-Kinder)

- Morbidität im Erwachsenenalter von ehemaligen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (Industrieprojekt in Kooperation mit der Universität Ulm).
- Studien zum Wachstumshormoneinsatz bei Kleinwuchs ohne HGH-Mangel (Turner-Syndrom, Skelettdysplasien, Silver-Russel-Syndrom)
- Qualitätssicherung in der pädiatrischen Endokrinologie

Arbeitsgruppe Progeria und Zellalterung

- DNA-Methylierungsanalyse als Marker für alternde bzw. progeroide Zellen
- Progeriadenregister

Arbeitsgruppe "Immundefekte"

- HIV bei Neugeborenen und Kleinkindern
- Mucoviszidose
- Asthma

Arbeitsgruppe Pädiatrische Onkologie

4. Serviceangebot

- Immundiagnostik
- Facharztausbildungen
- Ambulanzen

5. Kooperationen

- Prof. Gabriel Rabinovich, PhD (Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) , Buenos Aires, Argentina)

6. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Projektbearbeitung: Aditya Arra, Holger Lingel, Monika Brunner-Weinzierl, Mandy Pierau

Kooperationen: Christian Freund, Free University Berlin; Dirk Schlüter, OVGU Magdeburg; Thomas Fischer, OVGU Magdeburg

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2015 - 28.12.2017

CTLA-4 induced signal transduction in CD8 T-cell differentiation: Implications for tumour-checkpoint therapy

Summary of the project:

Tc17 cells are known for low IFN- and granzyme B expression, resulting in diminished cytotoxicity. Adoptive transfer into Ag-bearing hosts converts Tc17 cells partially towards IFN- producing phenotype still retaining some Tc17 characteristics like increased persistence of survival. Nevertheless molecular mechanisms involved in Tc17 lineage plasticity and stability are yet to be identified. CTLA-4, a homologue to primary co-stimulatory molecule CD28 abrogates T-cell responses by cell intrinsic and extrinsic mechanisms. Studies have shown that CTLA-4 diminishes cytotoxicity of Tc1 cells by selective downregulation of granzyme B, Eomes, and IFN- production, but its impact on Tc17 cell differentiation and plasticity is not known.

Introduction:

Optimal T cell activation requires signals via the T cell receptor (TCR) and co-stimulatory molecules. CD28 is the primary co-stimulatory molecule that binds to the B7 ligand molecules and augments and sustains T cells responses. CTLA-4, a

homologue to CD28 also recognizes and binds to B7 ligand molecules at a higher affinity than CD28 (1,2). Even though CTLA-4 is known as a negative regulator of T-cell activation, very little is known about its role in regulation of functional responses in T cells.

Results and discussion:

CTLA-4+/+ Tc17 cells produce more IL-17 than CTLA-4-/- Tc17 cells

To evaluate the impact of CTLA-4 on the generation of Tc17 cells, naive CTLA-4+/+ and -/- CD8+ OT.1 T cells were stimulated with OVA257264 in the presence of Tc17 inducing cytokines. Cytokine expressions were then measured on day3 and 4 when CTLA-4 is expressed on the surface of T cell at a maximum level. CTLA-4+/+ Tc17 cells showed more intracellular IL-17 than CTLA-4-/- Tc17 cells, with a continuous increase from day 2 to the maximum on day 4 after primary stimulation. The distinct difference in IL-17 production was also consistent in co-cultures experiments (equal amounts of CTLA-4+/+ and -/- OT.1 CD8+T cells stimulated with APC), indicating a cell-intrinsic effect of CTLA-4 that enhances differentiation of the Tc17 program (3).

Perspectives:

The data demonstrates a cell-intrinsic effect of CTLA-4 that enhances the differentiation of Tc17 cells and role of CTLA-4 in reducing the susceptibility for Tc17 lineage plasticity. Determining the downstream signalling events involved in CTLA-4 mediated Tc17 differentiation and lineage plasticity repression gives an insight into a detailed mechanism of Ipilimumab, a CTLA-4 Mab used in tumour therapy.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Projektbearbeitung: K. Vogel, A. Giffey, M. Brunner-Weinzierl

Kooperationen: Role of the cold-shock protein YB-1 in Systemic Lupus Erythematoses (SLE); The role of CTLA-4 in allergy prevention

Förderer: Stiftungen - Sonstige; 01.01.2015 - 31.12.2017

Induction and characterization of bacterial and fungal-specific T-cell responses

Summary of the project:

Neonates and infants are very susceptible for infections. The immune system of neonates and infants is clearly distinct from that of adults. Newborns cannot readily mount Th1 cell antibacterial responses. Instead they show a predominance of Th2 immune responses, which, together with the immune regulatory functions, are thought to limit the potential for inflammatory damage, while simultaneously permitting intestinal colonization by commensals.

Yet relatively little research effort has focused on neonatal immune development. To redress this situation we need a more precise understanding of bacterial and fungal-specific T-cell responses. Moreover the characterization of molecular bases of T-cell responses is required.

Introduction:

T cells in human neonates, infants, and adults differ dramatically in the initiation, strength, and stability of their responses. In this study, we investigate cellular mechanisms of CD4+ T cells from neonates, infants and adults to study the antigen specific response to *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Bifidobacterium longum biovar infantis*, *Aspergillus fumigatus*, and *Candida albicans*.

Methods:

T cells from surgically excised adenoids, cord blood and peripheral blood from healthy donors were characterized by flow cytometry and functional assays. Intracellular stainings and CFSE-dilution experiments were performed. CD14+ monocytes were incubated with extracts of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Bifidobacterium longum biovar infantis*, *Aspergillus fumigatus*, and *Candida albicans* to stimulate T cells. In addition, cryo tissue sections of the adenoids were analyzed by Imaging Cycler Microscopy (ICM).

Results and discussion:

CD4+ CD45RA and CD4+ CD45RO T cells proliferate and up regulate the activation-associated molecule CD25 in response to *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*

High numbers of responsive T cells are identified in human adenoids compared to peripheral blood. An inverse

correlation between the percentages of proliferating T cells and age of infants is observed in adenoids.

Functional bacterial and fungal-specific T cells are identified in cord blood, adenoids of infants, and adults with age-dependent characteristics.

Perspectives:

This work highlights the gap between specific T-cell responses of neonates, infants, and adults in terms of quality and quantity.

For therapeutic interventions, an adenoid-specific hierarchical pattern of T cell surface and intracellular markers should be identified in adenoids.

Findings will help to understand the relationship between pathogens and T cells and to optimize intervention strategies.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 15.03.2014 - 31.03.2018

Steuerung der Gedächtnisbildung von Allergien

Eine Voraussetzung für die Heilung wiederkehrender Allergien ist eine optimale Gedächtnisantwort von T-Lymphozyten des adaptiven Immunsystems. Die quantitative und qualitative Steuerung des immunologischen Gedächtnisses auf zellulärer und molekularer Ebene *in vivo* zu verstehen, ist Ziel dieses Projektes.

T-Lymphozyten exprimieren nach ihrer Aktivierung das inhibitorische Molekül CTLA-4 auf ihrer Oberfläche. Wir konnten zum einen zeigen, dass CTLA-4-Signale in proliferierenden, aktivierten T-Zellen zu Autosuppression führen, d. h. ihre Proliferation und Expression von proinflammatorischen Zytokinen wird inhibiert. Zum anderen konnten wir eindeutig zeigen, dass CTLA-4-Signale Differenzierungsschritte wie Resistenz gegen Aktivierungs-induzierten Zelltod und spezifische Migration zum Entzündungsherd induzieren. Auf molekularer Ebene konnten wir zeigen, dass CTLA-4-Signale sowohl Signalwege ab- als auch anschalten können. Weiterhin haben wir erste Hinweise dafür, dass die CTLA-4-Blockade mit spezifischen Antikörpern eine optimale CD4+ Gedächtnis-T-Zellantwort *in vivo* verhindert. Ein Effekt, der durch die Inhibition von CTLA-4-Signalen der CD4+ T-Zellen zellintrinsisch, oder CD4+ T-Zell-extrinsisch durch andere Zellen vermittelt werden kann. Letzteres könnte durch regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen) vermittelt werden, die konstitutiv das für ihre suppressorische Funktion relevante CTLA-4 exprimieren.

Es soll nun detailliert ermittelt werden, welche Rolle CTLA-4-Signale verschiedener Zellsubpopulationen bei der Ätiogenese der Gedächtniszellpopulation spielen, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Rolle von Treg-Zellen gerichtet wird. Darüber hinaus soll die CTLA-4-vermittelte Modulation der Quantität und Qualität von Gedächtniszellen in Korrelation mit dem Schweregrad bei Allergien untersucht werden. In diesem Zusammenhang soll auch abgeklärt werden, welche Wirkung die spezifische Immuntherapie zur Behandlung von Allergie auf die Zusammensetzung der Gedächtniszellpopulation hat. Diese Untersuchungen sollen in Kombination mit der Analyse des Einflusses einer anti-CTLA-4-Therapie erfolgen, was zukünftige klinische Anwendungsmöglichkeiten aufzeigen könnte.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Projektbearbeitung: S. Gieseler, S. Meltendorf, M. Pierau, M.C. Brunner-Weinzierl

Förderer: Stiftungen - Sonstige; 01.01.2015 - 31.12.2017

The role of the cold-shock protein YB-1 in hyperproliferation of leukemic T cell blasts

Summary of the project:

Analysis of the function of YB-1 in peripheral and malignant CD4+ T cells, and its contribution to the pathogenesis of T cell leukemia and chronic inflammation (Fig. 1).

Introduction:

The cold-shock protein YB-1 is an oncogenic transcription/translation factor highly expressed in tumor cells of breast, ovarian, and lung cancer. It correlates with their increased cell survival, proliferation, and migration (1, 2). Its enhanced expression of mRNA and its localization within the nucleus has been shown to correlate with poor prognosis for breast cancer patients (3). Although YB-1 plays a central role in tumor etiopathogenesis its role in T cell leukemia and T cell responses is not understood, yet.

Results and discussion:

We identified that YB-1 is unambiguously expressed in primary and malignant human T cells and -lines of patients

suffering from T-ALL, a prototype of a non-solid cancer. It's location in the nucleus correlated well with proliferation in malignant T cell lines of T-ALL patients. In primary T cells, enhanced expression appeared already in G1 phase of the cell cycle and was enhanced by stimulation, especially co-stimulation by CD28 via activation of RSK leading to YB-1 S102 phosphorylation, thus identifying the MAPK signaling pathway as a prerequisite for YB-1 translocation into the nucleus. In addition, shRNA/siRNA-mediated knock-down of YB-1 or inactivated RSK resulted in abrogated proliferation of T cells that could not be rescued by IL-2. In bone marrow of first diagnosed T-ALL patients, nuclear YB-1 content was strictly reduced compared to controls, indicating a silencing process for bone marrow resident leukemic cells which might provide a novel clue for both evaluation of disease activity and a potential target for individualized therapy. All together YB-1 is tightly controlled in T cells by co-stimulation and is centrally involved in cell cycle progression of T cells.

Perspectives:

The future directions of the project are the analysis of YB-1 in T cell differentiation and its contribution to chronic inflammation and systemic rheumatic diseases.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.08.2016 - 31.07.2019

YB-1 bei chronischen T-Zellantworten und Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)

In der vorgeschlagenen Studie soll die Rolle des Kälteschockproteins YB-1 bei systemischem Lupus Erythematodes als Prototyp einer rheumatischen Immunpathologie, zu deren Pathologie eine chronische T-Zellantwort beiträgt, untersucht werden. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass YB-1 eine zentrale Schaltstelle zur Kontrolle der T-Zellproliferation darstellt, sowohl bei primären als auch bei malignen T Zellen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass YB-1 Transkripte und Proteine nach T-Zellaktivierung über den TCR/CD3 Komplex verstärkt exprimiert werden. Die Expression ließ sich über Kostimulation durch CD28 weiter steigern. Zur T-Zellproliferation war die Lokalisation von YB-1 im Nukleus obligatorisch. Translokation in den Nukleus war von seiner Phosphorylierung über Rsk abhängig. Verstärkte YB-1 Expression in T Zellen korrelierte mit Proliferation und der Synthese von IL2 und IFN . Inaktivierung von YB-1 durch siRNA bewirkte einen Zellzyklusarrest und reduzierte das Überleben der T Zellen. Erste Analysen von SLE Patienten zeigten, dass YB-1 in den T Zellen einiger Patienten runterreguliert ist. Dies ging mit reduzierter Proliferation, verstärkter Apoptose und veränderter Zytokinproduktion einher. Das vorliegende Projekt soll den Einfluss und die molekularen Mechanismen von YB-1 auf T Zelldifferenzierung aufklären. Mittels ektoptischer Expression von YB-1 Mutanten in Kombination mit YB-1 shRNA, um endogenes YB-1 zu reduzieren, sollen funktionelle Bereiche von YB-1 bestimmten Signalwegen in T Zellen zugeordnet werden. Letztendlich wollen wir dadurch die präzise Beteiligung von YB-1 an der T-Zelldifferenzierung, insbesondere an der Induktion von Polyfunktionalität und terminaler Differenzierung (Apoptose), verstehen. In diesem Zusammenhang wollen wir auch zwischen der Funktion von YB-1 im Zytoplasma (Translationskontrolle) und im Nukleus (Transkriptionskontrolle) unterscheiden. Unsere erlangten Ergebnisse aus primären, humanen CD4 T Zellen sollen auf T Zellen von SLE Patienten gezielt angewandt werden. Hierfür wollen wir lentivirale Transduktionen unserer YB-1 Mutanten verwenden, um sie in Bezug auf YB-1 Funktionen molekular und funktionell zu charakterisieren. In einem Mausmodell, Pristan-induzierter Lupus, soll mithilfe von CD4-Cre-induzierbaren YB-1-Deleter Mäusen die Rolle von YB-1 bei der T Zelldifferenzierung im pathologischen Verlauf von SLE analysiert werden.

Projektleitung: Prof. Dr. Peter Vorwerk

Projektbearbeitung: Dr. Antje Redlich, Dr. Katja Wechsung, Anne Sophie Lehmann

Förderer: Deutsche Kinderkrebsstiftung der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe; 01.01.2015 - 31.12.2017

GPOH-MET-Register für Maligne Endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter

Endokrine Tumoren sind eine Gruppe seltener Erkrankungen, die von den verschiedenen endokrinen Organen ausgehen. Der Heterogenität der Tumoren liegt die unterschiedliche Anatomie und Funktion der betroffenen Organe zugrunde. Zu den malignen endokrinen Tumoren (MET) werden Schilddrüsenkarzinome, maligne Phäochromozytome und Paragangliome, Nebennierenrindenzellkarzinome und neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes gezählt. Auf Grund ihrer Seltenheit gibt es in kaum einem kinderonkologischen Zentrum umfassende Erfahrung bei der Betreuung dieser Patienten. Daher ist die überregionale Betreuung durch ein Kompetenzteam bestehend aus Kinderonkologen, Kinderendokrinologen, Kinderchirurgen, endokrinen Chirurgen, Nuklearmedizinern, Pathologen, Molekularbiologen, Humangenetikern und Strahlentherapeuten erforderlich. Diagnostik und Therapie erfolgen individualisiert in interdisziplinärer Zusammenarbeit der betroffenen Fachdisziplinen. Basierend auf den Ergebnissen

der multizentrischen Therapieoptimierungsstudie GPOH-MET 97 werden Kinder mit MET in Deutschland nach Therapieempfehlungen der GPOH-MET-Gruppe betreut und seit 2013 im GPOH-MET-Register erfasst [1].

Das GPOH-MET-Register ist die Grundlage für eine weitere wissenschaftliche Bearbeitung dieser seltenen Erkrankungen im Kindesalter. Darüber hinaus bildet die einheitliche Erfassung der Patienten den Grundstein für eine zukünftige Harmonisierung der Betreuung im internationalen Rahmen. Auf Grundlage der bisher gesammelten Daten aus der GPOH-MET 97 Studie und der internationalen Fachliteratur werden präzisierte interdisziplinäre Therapieempfehlungen erarbeitet, die die weitere Betreuung dieser Patienten verbindlich nach GCP-Kriterien vorgeben, jedoch nicht Bestandteil des Registers sind.

Primäres Ziel des vorliegenden Projektes ist es, durch weitere finanzielle Unterstützung die Arbeit des GPOH-Registers für maligne endokrine Tumoren bei Kindern und Jugendlichen sicherzustellen.

Projektleitung: PD Dr. Stefan Fest

Förderer: Deutsche Krebshilfe e. V.; 01.12.2016 - 30.11.2019

Regulatorische B-Zellen und deren Rolle im Galektin-1-Netzwerk der Immunsuppression beim Neuroblastom

Hauptziele dieses Forschungsantrages sind der Beweis einer Galektin-1 (Gal-1)- abhängigen Immunkontrolle und die Erstbeschreibung regulatorischer B-Zellen (Breg) beim Neuroblastom (NB), sowie Untersuchungen über deren Einfluss auf das Tumorwachstum und Funktion als Immunregulator. Wir konnten bereits zeigen, dass Gal-1 von NB-Zellen sezerniert wird und sowohl die Funktion von T-Zellen als auch die Reifung dendritischer Zellen (DZ) hemmt und zur Tumorprogression führt. In dieses Netzwerk scheinen Breg eingebettet zu sein, da in vitro kultivierte B-Zellen mit einer vermehrten Produktion des immunsuppressiv wirkenden IL-10 nach Kontakt mit NB-Zellüberständen oder rekombinantem Gal-1 (rGal-1) reagierten. Für die

Beantwortung unserer Fragen etablierten wir ein sygenes, immunkompetentes NB-Mausmodell mit B6-Hintergrund; alle immunologisch relevanten, genetisch modifizierten Mäuse liegen uns für diesen Mausstamm vor (Defizienz für Gal-1, BZellen, IL-10 und Breg).

Folgende Fragen sollen beantwortet werden: (1.) Welchen Einfluss hat ein knock down von Gal-1 in Tumor- und Körperzellen auf das Tumorwachstum? (2.) Wird hierdurch die lokale und systemische Präsenz von B-Zellen und deren IL-10- Produktion beeinflusst? (3.) Ist das Fehlen von IL-10-produzierenden B-Zellen (Breg) mit einem reduzierten Tumorwachstum assoziiert und an die Präsenz von Gal-1 geknüpft? (4.) Werden Effektorzellmechanismen durch B-Zellen, insbesondere Breg kontrolliert? (5.) Welchen Einfluss üben sie hierbei auf die Ausreifung von DZ aus? Die Ergebnisse des skizzierten Forschungsvorhabens werden dabei helfen, die Toleranzmechanismen beim NB besser zu verstehen und langfristig dazu

beitragen neue immuntherapeutische Ansätze gegen einen der herausforderndsten Tumore im Kindesalter zu entwickeln.

Bewilligungsschreiben noch ausstehend.

7. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Bonfig, Walter; Roehl, Friedrich-Wilhelm; Riedl, Stefan; Dörr, Helmut Günther; Bettendorf, Markus; Brämshwig, Jürgen; Schönau, Eckhard; Riepe, Felix; Hauffa, Berthold; Holl, Reinhard W.; Mohnike, Klaus

Blood pressure in a large cohort of children and adolescents with classic adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency

In: American journal of hypertension: the official journal of the American Society of Hypertension. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 29.2016, 2, S. 266-272;

[Imp.fact.: 3,182]

Cammann, Clemens; Rath, Alexander; Reichl, Udo; Lingel, Holger; Brunner-Weinzierl, Monika; Simeoni, Luca; Schraven, Burkhard; Lindquist, Jonathan A.

Early changes in the metabolic profile of activated CD8+ T cells

In: BMC cell biology. - London: BioMed Central; Bd. 17 (2016), Art.-Nr. 28, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 2,584]

Ebmeyer, Uwe; Jorch, Gerhard; Hachenberg, Thomas; Böttiger, Bernd W.

Woche der Wiederbelebung im Ministerium für Arbeit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt 2015

In: Anästhesiologie & Intensivmedizin: A & I: offizielles Organ: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V. (BDA), Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung e.V. (DAAF): Organ: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI). - Ebelsbach: Aktiv, Dr. & Verl, Bd. 57.2016, 6, S. 350-351;

[Imp.fact.: 2,055]

Fest, Stefan; Soldati, Rocio; Christiansen, Nina M.; Zenclussen, Maria L.; Kilz, Jana; Berger, Elisa; Starke, Sven; Lode, Holger N.; Engel, Christoph; Zenclussen, Ana C.; Christiansen, Holger

Targeting of heme oxygenase-1 as a novel immune regulator of neuroblastoma

In: International journal of cancer: publication of the International Union against Cancer (UICC). - Bognor Regis: Wiley-Liss, Bd. 138.2016, 8, S. 2030-2042;

[Imp.fact.: 5,531]

Grunwald, Lara; Jorch, Gerhard; Kropf, Siegfried; Seeger, Sven; Seliger, Gregor; Reißmann, Anke

Die Bedeutung neurologischer, psychiatrischer und Suchterkrankungen für den Schwangerschaftsausgang - Fall-Kontroll-Studie der Geburtsjahrgänge 2010-2012

In: Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie: ZGN; Organ der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin. - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 220.2016, 3, S. 116-123;

[Imp.fact.: 0,481]

Härtel, Christoph; Hartz, Annika; Pagel, Julia; Rupp, Jan; Stein, Anja; Kribs, Angela; Müller, Andreas; Haase, Roland; Gille, Christian; Böttger, Ralf; Kittel, Jochen; Jensen, Reinhard; Wieg, Christian; Herting, Egbert; Göpel, Wolfgang

NOD2 loss-of-function mutations and risks of necrotizing enterocolitis or focal intestinal perforation in very low-birth-weight infants

In: Inflammatory bowel diseases: official journal of the Crohn's & Colitis Foundation of America. - Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 22.2016, 2, S. 249-256;

[Imp.fact.: 4,358]

Konrad, Katja; Kapellen, Thomas; Lilienthal, Eggert; Prinz, Nicole; Bauer, Maria; Thon, Angelika; Rietschel, Ernst; Wiemann, Dagobert; Holl, Reinhard W.

Does β -cell autoimmunity play a role in cystic fibrosis-related diabetes? - Analysis based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry

In: Diabetes care. - Alexandria, Va: Assoc, Bd. 39.2016, 8, S. 1338-1344;

[Imp.fact.: 8,934]

Lüss, Sebastian; Fölsch, Cassandra; Gleißner, Michael

Das Schütteltrauma

In: Intensivmedizin up2date. - Stuttgart: Thieme, Bd. 12.2016, 3, S. 307-321;

Mohnike, Klaus

Absolute Raritäten

In: Deutsches Ärzteblatt international: a weekly online journal of clinical medicine and public health. - Köln: Dt. Ärzte-Verl, Bd. 113.2016, 27/28, S. 487;

[Imp.fact.: 3,738]

Schmiedeberg, Kristin; Krause, Hardy; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Hartig, Roland; Jorch, Gerhard; Brunner-Weinzierl, Monika C.

T cells of infants are mature, but hyporeactive due to limited Ca²⁺ influx

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 11 (2016), 11, Art.-Nr. e0166633, insges. 27 S.;

[Imp.fact.: 3,057]

Yshii, Lidia M.; Gebauer, Christina M.; Pignolet, Béatrice; Mauré, Emilie; Quériault, Clémence; Pierau, Mandy; Saito,

Hiromitsu; Suzuki, Noboru; Brunner-Weinzierl, Monika; Bauer, Jan; Liblau, Roland

CTLA4 blockade elicits paraneoplastic neurological disease in a mouse model

In: Brain: a journal of neurology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 139.2016, 11, S. 2923-2934;

[Imp.fact.: 10,103]

Zabel, Bernhard; Lausch, Ekkehart; Matysiak, Uta; Mohnike, Klaus

Hereditäre Skeletterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Gruppe genetisch entzündlicher/rheumatoider Osteoarthropathien

In: Aktuelle Rheumatologie. - Stuttgart: Thieme, Bd. 41.2016, 5, S. 377-382;

[Imp.fact.: 0,069]

Begutachtete Buchbeiträge

Barthlen, Winfried; Varol, Emine; Empting, Susann; Mohnike, Klaus

Kongenitaler Hyperinsulinismus

In: PET/CT-Atlas: Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie. - Berlin: Springer, S. 759-763, 2016;

Vorwerk, Peter; Redlich, Antje; Mohnike, Klaus

Pädiatrische Tumoren

In: PET/CT-Atlas: Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie. - Berlin: Springer, S. 435-464, 2016;

Herausgeberschaften

Kluge, Stefan [HerausgeberIn]; Markewitz, Andreas [HerausgeberIn]; Jorch, Gerhard [HerausgeberIn]; Putensen, Christian [HerausgeberIn]; Quintel, Michael [HerausgeberIn]; Sybrecht, Gerhard W. [HerausgeberIn]

DIVI Jahrbuch 2015/2016 - Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin.

- Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2015, 2016, 1. Auflage; 416 Seiten: 52 Diagramme (schwarz/weiß), 48 Illustrationen (schwarz/weiß); 24 cm x 16.5 cm - (DIVI Jahrbuch; 5), ISBN 3954662140;

Abstracts

Adams, Ines

Mein Freund, das Haustier?

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 220;

[Imp.fact.: 0,161]

Blaschke, Karoline; Arens, Christoph; Papaioannou, Vasiliki-Anna; Adams, Ines; Gleißner, Michael

Neugeborener Junge mit Stridor and Aphonie

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 226;

[Imp.fact.: 0,161]

Böttger, Ralf

LISA (Less Invasive Surfactant Application) in ramped position - schnelle und komplikationsarme Intubationsmethode für LISA

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 222;

[Imp.fact.: 0,161]

Kühnel, Juliane; Böttger, Ralf; Adams, Ines; Gleißner, Michael

Eine seltene Ursache für einen prolongierten Atemwegsinfekt bei einem Neugeborenen

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen

Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 226;
[Imp.fact.: 0,161]

Lehmann, Lienhard; Adams, Ines; Neumann, Grit; Gleißner, Michael

Systemische Lymphangiodyplasie mit Chylothorax

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 225-226;
[Imp.fact.: 0,161]

Pierau, Mandy; Brunner-Weinzierl, Monika

Implikationen für allergische Erkrankungen - CTLA-4-Signale beeinflussen nachhaltig TH2-Immunantworten

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 225;
[Imp.fact.: 0,161]

Reschwamm, Lisa; Redlich, Antje; Aumann, Volker; Adams, Ines; Färber, Jacqueline; Jechorek, Dörthe; Neumann, Grit; Vorwerk, Peter

Atypische Infektionen bei 16-jähriger AML-Patientin

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 226-227;
[Imp.fact.: 0,161]

Vogel, Katrin; Pierau, Mandy; Lampe, Karen; Jorch, Gerhard; Schlüter, Dirk; Arens, Christoph; Brunner-Weinzierl, Monika C.

Charakterisierung infektionsspezifischer T-Zell-Antworten bei Neugeborenen und Kleinkindern

In: Allergologie: immunbiologische Grundlagen: Diagnostik und Therapie für Praxis und Klinik: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen. - München-Deisenhofen [i.e.] Deisenhofen: Dustri-Verl. Feistle, Bd. 39.2016, 5, S. 227-228;
[Imp.fact.: 0,161]

Dissertationen

Lehmann, Lienhard; Koch, Thomas [AkademischeR BetreuerIn]; Ritter, Heike [AkademischeR BetreuerIn]

Epigenetische Mechanismen der IL-4-vermittelten Induktion des -Opiat-Rezeptor-Gens in T-Lymphozyten. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; ii-v, 58 Blätter: Illustrationen, Diagramme;

Siering, Luise; Firsching, Raimund [AkademischeR BetreuerIn]; Finke, Rainer [AkademischeR BetreuerIn]

Analyse zum Outcome von Kindern mit Spina bifida und der Lebensqualität betroffener Familien in Sachsen-Anhalt von 1980 bis 2012. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; VIII, 84 Blätter: Illustrationen, Diagramme, Formulare;

Straubel, Diana; Brunner-Weinzierl, Monika [AkademischeR BetreuerIn]; Weise, Jens [AkademischeR BetreuerIn]

Untersuchungen zum therapeutischen Potential von Zink-Hydrogenaspartat als Monotherapie und in Kombination mit Intravenösen Immunglobulinen in der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; VI, 108 Blätter: Illustrationen, Diagramme;