



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2018

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. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. habil Klaus Mohnike
PD Dr. Thomas Brune
PD Dr. Stefan Fest
PD Dr. Peter Vorwerk

3. FORSCHUNGSPROFIL

Arbeitsgruppe Pädiatrische Immunologie

- Frühkindliches, adaptives Immunsystem
- Chronische Entzündungen, Infektabwehr
- Allergieprävention
- Kostimulatorische Immuntherapien zur Tumortherapie
- 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 "Immundefekte"

- HIV bei Neugeborenen und Kleinkindern
- Mucoviszidose
- Asthma

Arbeitsgruppe Pädiatrische Onkologie

4. SERVICEANGEBOT

- Immundiagnostik
- Facharztbildungen
- Ambulanzen

5. KOOPERATIONEN

- Charité-Universitätsmedizin Berlin
- DRFZ Berlin
- INSERM, Frankreich
- Prof. Gabriel Rabinovich, PhD (Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Buenos Aires, Argentina)
- Scripps Research Institut, La Jolla, US
- Universitätskinderklinik Lübeck

6. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 15.03.2014 - 30.11.2018

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 (T_{reg}-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 T_{reg}-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 spezifischen 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
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2016 - 31.08.2019

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 ektopischer 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. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.09.2016 - 31.12.2021

MEMoRIAL-ZENTRAL: The international Graduate School for Medical Engineering and Engineering Materials

The international Graduate School for

Medical Engineering and Engineering Materials

funded by the *European Structural and Investment Funds*(ESF)

under the programme "Sachsen-Anhalt WISSENSCHAFT Internationalisierung"

links up two cutting-edge research fields at the **Otto von Guericke University (OVGU) Magdeburg** in order to synergise

- **Knowledge-based Medical Imaging and Reconstruction** and
- **Engineering Materials** - Processing, Microstructure, Simulation, and Prediction.

Module I: Medical Engineering

<http://www.memorial.ovgu.de/Module+I.html>

Module II: Materials Science

<http://www.memorial.ovgu.de/Module+II.html>

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 31.12.2021

CTLA-4-(CD152)-induced signalling pathways as regulators of CD8⁺ T lymphocytes (SFB854 B14)

CD8⁺ T cells play a crucial role in immunity to viral infection and cancer. We had previously shown that CD8⁺ T cell differentiation is regulated by CTLA-4. In order to specify proximal signal transduction pathways, which are under the control of CTLA-4 such as IFN- production, a phosphoproteome analysis using iTRAQ mass spectrometry and PepChip was performed. These approaches revealed distinct changes in post-translational modifications, pointing out novel regulatory mechanisms. Specifically, in the 2nd funding period we demonstrated that CTLA-4 activates FoxO1, which initiated the expression of the translational inhibitor **PDCD4** and the transcription factor **TCF-1**, acting downstream of the canonical Wnt pathway that is involved in the formation of effector and memory CD8⁺ T cells. Indeed, the CTLA-4-mediated inhibition of IFN- production of CD8⁺ T cells was mediated by PDCD4. In addition, PDCD4 connects CTLA-4 with the restriction of the metabolic process of glutaminolysis, in particular by regulating the rate-limiting enzyme glutaminase. Furthermore, iTRAQ analysis led to the identification of a CTLA-4-dependent phosphorylation of the junctional adhesion molecule family protein **JAM-L** (AMICA1), a surface receptor localized at the immunological synapse (IS). In addition, identification of reduced **pSTAT1** and enhanced **pSTAT3** accumulation in CTLA-4-deficient CD8⁺ T cells demonstrated that CTLA-4 is indeed able to modulate the 3rd signal of T cell stimulation, namely cytokine signaling.

In the 3rd funding period, we will mainly focus on the role of the **CTLA-4-FoxO1-PDCD4** axis in controlling the metabolic capacity of CD8⁺ T cells regarding the glutamine catabolism involved in regulation of T cell functions. Additionally, we will characterize the identified FoxO1-PDCD4-pathway as a central signaling hub of inhibitory surface receptors by monitoring temporal changes during protein synthesis in response to ligation of the inhibitory surface molecule PD-1 by using tagged amino acid incorporation (BONCAT). As a further aim, we will determine the role of **CTLA-4-FoxO1-TCF-1** signaling in the effector and memory responses of CD8⁺ T cells using a *Listeria* infection model and aDEC-OVA-immunization with aCD40 treatment. Regarding the CTLA-4-regulated surface receptor **JAM-L**, we will analyze its function as a costimulatory molecule of CD8⁺ T cells by generating JAM-L-mutants and performing cytotoxic assays *in vitro* and *in vivo*. To confirm relevance of CTLA-4-regulation of **STATs** *in vivo*, we will follow Tc17 cells of OT-I-STAT1^{-/-} and STAT1^{+/+} mice with/without CTLA-4 blockade using specific antibodies in the *Listeria* infection model, for fate tracking combined with *ex vivo* pSTAT3/5-analysis. Together, these experiments will give us a comprehensive picture of CTLA-4-modulated signaling pathways in CD8⁺ T cells.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: Sonstige - 01.01.2016 - 31.12.2021

TP4: Staphylococcus aureus-induziertes Mikromilieu beim Neonaten, und Kleinkind und seine Rolle bei Neoplasie. Else Kröner Forschungskolleg

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) ist häufig unter den Antibiotika-resistenten Stämmen anzutreffen (Methicillin-resistenter *S. aureus*). Er ist bei Sepsis beteiligt und seine frühe Besiedlung des kindlichen Darms korreliert mit späterer Allergieentwicklung. Sie korreliert zudem mit Krebserkrankungen (u.a. T-Zell Lymphom) und bei pädiatrischen Krebspatienten mit Komplikationen und erhöhter Mortalität. Da Neonaten und Kleinkinder besonders anfällig für Infektionen sind, ist ein grundlegendes Verständnis der Rolle von *S. aureus* insbesondere im Hinblick auf altersabhängige Unterschiede wichtig, um neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Thomas Fischer, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik Magdeburg; Prof. Peter Mertens, OVGU; Prof. Burkart Schraven, Institut für Immunologie, Universitätsklinikum, OVGU, Magdeburg
Förderer: Stiftungen - Sonstige - 01.01.2018 - 31.12.2021

Die Bedeutung des inflammatorischen Mikromilieus für die Krebsentstehung

EKFK Magdeburg

Krebs entsteht durch eine klonale Ansammlung von genetisch und epigenetisch veränderten Zellpopulationen, die sich der homöostatischen Kontrolle von Proliferation, Differenzierung, Überleben und Seneszenz im Gewebe entziehen. Während der Krebsentstehung stehen Tumorzellen in enger wechselseitiger Interaktion mit den Stromazellen in ihrer jeweiligen Umgebung. Ein charakteristisches, bereits von Rudolf Virchow 1863 beschriebenes Merkmal der meisten Krebsgewebe ist die Infiltration mit Immunzellen und die Ausbildung einer entzündlichen Umgebung. Heute ist klar, dass sich Tumor- und Immunzellen in einem von spezifischen inflammatorischen Mediatoren getragenen, dynamischen molekularen Dialog befinden. Epidemiologische Studien belegen, dass eine primär im Gewebe bestehende chronische Entzündung, etwa durch eine chronische Infektion, die Krebsentstehung begünstigt. Prominente Beispiele sind die *Helicobacter pylori*-induzierte Gastritis, die HBV und HCV-induzierte Hepatitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Asbest- oder Quarzstaub induzierte Lungenfibrosen (Balkwill & Mantovani, Lancet 2001).

Zusätzlich zu dieser Tumor-extrinsischen Entzündung führen aber auch die Onkogen-Aktivierung und die Onkogen-induzierte Seneszenz in Tumorzellen selbst zu einer Tumor-intrinsischen Sekretion pro-inflammatorischer Mediatoren und zur Rekrutierung von Immunzellen, die im weiteren Verlauf bei vielen Tumoren einen das Tumorwachstum fördernden Phänotyp annehmen (Mantovani et al. Nature 2008). Eine chronische Entzündung im Tumorgewebe unterstützt gleichzeitig die Entstehung von migratorischen Tumorzell-Subpopulationen und die Ausbildung von Metastasen. In fortgeschrittenen Tumorstadien breitet sich die Entzündung im ganzen Körper aus und führt zu Kachexie, Anämie und systemischer Immunsuppression.

Die jüngsten Erfolge der Krebsimmuntherapie belegen zweifelsfrei, dass zytotoxische T-Zellen genetisch geschädigte Tumorzellen prinzipiell Antigen-spezifisch erkennen können. Diese Immunabwehr wird im Verlauf der Tumorprogression durch immunregulatorische Mechanismen abgeschaltet. Eine therapeutische Reaktivierung der zellulären Immunabwehr führt zu dynamischen Veränderungen in Tumor- und Immunzellen. Dabei werden jedoch auch gegenregulatorische Entzündungsvorgänge ausgelöst, die eine Immunevasion und ein Rezidiv ermöglichen. Die beteiligten Mechanismen sind bislang kaum verstanden.

Zahlreiche Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Tumor-Immunologie beschäftigen sich mit der Identifikation von relevanten molekularen Zielstrukturen für die Neutralisierung von Tumor-propagierenden Entzündungsmediatoren, für die Aktivierung von anti-tumoralen T-Zellen und die Reprogrammierung/Depletierung von pro-tumoralen Immunzellen. Die zentrale Frage lautet, wie eine pro-tumorale Entzündung abgeschaltet und eine anti-tumorale Immunabwehr verstärkt werden kann. Im Zentrum des Interesses stehen Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine mit ihren nachgeschalteten Signaltransduktionsmolekülen, immunregulatorische Rezeptoren sowie immunsuppressive Metaboliten (Coussens-LM et al., Science, 2013, 339:286-291).

In der zweiten Förderperiode des Else Kröner-Forschungskollegs Magdeburg werden sich die Kollegiaten mit wichtigen molekularen Mechanismen der extrinsischen und intrinsischen Tumor-propagierenden Entzündung in verschiedenen Krebsgeweben und ihrer möglichen Bedeutung für eine therapeutische Intervention beschäftigen (Abb. 1 und Abb. 2). Im Konsortium werden klinisch relevante Modelle der entzündungsassoziierten Onkogenese studiert. In der letzten Förderperiode waren dies z. B. das *Helicobacter pylori*-induzierte Magenkarzinom, das mit der Chlamydien-Infektion assoziierte Zervixkarzinom, die Beteiligung von ROS bei der FLT3-ITD positiven Leukämogenese und andere. Zukünftig sollen auch Modelle für die Regulation von anti-tumoralen Entzündungen Verwendung finden und die inhaltliche Ausrichtung des Konsortiums mitbestimmen.

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 NBMAusmodell 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

Beyer, Uta; Ma, H.; Pätzmann-Sietas, Birgit; Zhong, X.; Jorch, Gerhard

Anleitung und Beratung zur Prävention des plötzlichen Kindstodes

Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde - Berlin: Springer, Bd. 166.2018, 8, S. 668-674;

[Imp.fact.: 0.23]

Bonfig, Walter; Roehl, Friedhelm; Riedl, Stefan; Brämwig, Jürgen; Richter-Unruh, Annette; Fricke-Otto, Susanne; Hübner, Angela; Bettendorf, Markus; Schönau, Eckhard; Dörr, Helmuth-Günther; Holl, Reinhard W.; Mohnike, Klaus

Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose

Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 89.2018, 1, S. 7-12;

[Imp.fact.: 2.103]

Brunner-Weinzierl, Monika; Kopp, Matthias

Paradigmenwechsel in der Allergieprävention

Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde - Berlin: Springer, Bd. 166.2018, 8, S. 708-713;

[Imp.fact.: 0.23]

Brunner-Weinzierl, Monika; Rudd, Christopher E.

CTLA-4 and PD-1 control of T-cell motility and migration - implications for tumor immunotherapy

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 9.2018, Art.-Nr. 2737, insges. 8 S.;

[Imp.fact.: 5.511]

Dörr, Helmuth-Günther; Bettendorf, Markus; Binder, Gerhard; Dötsch, Jörg; Hauffa, Berthold; Mohnike, Klaus; Müller, Hermann L.; Woelfle, Joachim

Effekte eines späten Beginns einer Therapie mit Wachstumshormon - Ergebnisse eines Expertenworkshops

Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde - Berlin: Springer, Bd. 166.2018, 4, S. 317-324;

[Imp.fact.: 0.23]

Fortmann, Ingmar; Hartz, Annika; Paul, Pia; Pulzer, Ferdinand; Müller, Andreas; Böttger, Ralf; Proquitté, Hans Michael; Dawczynski, Kristin; Simon, Arne; Rupp, Jan; Herting, Egbert; Göpel, Wolfgang; Härtel, Christoph

Antifungal treatment and outcome in very low birth weight infants - a population-based observational study of the German Neonatal Network

The pediatric infectious disease journal: PIDJ : an official publication of The Pediatric Infectious Diseases Society and the European Society for Paediatric Infectious Diseases - Hagerstown, Md: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 37.2018, 11, S. 1165-1171;

[Imp.fact.: 2.305]

Jorch, Gerhard

Gesunde Lebensführung - Primäre Prävention von Gesundheitsstörungen

Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde - Berlin: Springer, Bd. 166.2018, 8, S. 665-667;

[Imp.fact.: 0.23]

Kopp, Sascha; Krüger, Marcus; Feldmann, Stefan; Oltmann, Hergen; Schütte, Andreas; Schmitz, Burkhard; Bauer, Johann; Schulz, Herbert; Saar, Kathrin; Hübner, Norbert; Wehland, Markus; Nassef, Mohamed Zakaria; Melnik, Daniela; Meltendorf, Stefan; Infanger, Manfred; Grimm, Daniela

Thyroid cancer cells in space during the TEXUS-53 sounding rocket mission - the THYROID project

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 8.2018, Art.-Nr. 10355, insges. 13 S.;

[Imp.fact.: 4.122]

Krull, Sarah; Rißmann, Anke; Krause, Hardy; Mohnike, Klaus; Roehl, Friedrich-Wilhelm; Koehn, Andrea; Hass, Hans-Juergen

Outcome after hypospadias repair - evaluation using the hypospadias objective penile evaluation score
European journal of pediatric surgery: official journal of the following Associations of Pediatric Surgery: Austrian, Belgian, Croatian, Dutch, French, German, Greek, Irish, Italian, Portuguese, Scandinavian, Spanish, Swiss, Turkish, and of the EUPSA and UEMS - Stuttgart: Thieme, Bd. 28.2018, 3, S. 268-272;

[Imp.fact.: 1.494]

Ludwig, Anja; Enke, Simone; Heindorf, Janine; Empting, Susann; Meissner, Thomas; Mohnike, Klaus

Formal neurocognitive testing in 60 patients with congenital hyperinsulinism
Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 89.2018, 1, S. 1-6;

[Imp.fact.: 2.103]

Merker, Andrea; Neumeyer, Luitgard; Hertel, Niels Thomas; Grigelioniene, Giedre; Mäkitie, Outi; Mohnike, Klaus; Hagenäs, Lars

Development of body proportions in achondroplasia - sitting height, leg length, arm span, and foot length
American journal of medical genetics / A - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 176.2018, 9, S. 1819-1829;

[Imp.fact.: 2.264]

Merker, Andrea; Neumeyer, Luitgard; Hertel, Niels Thomas; Grigelioniene, Giedre; Mäkitie, Outi; Mohnike, Klaus; Hagenäs, Lars

Growth in achondroplasia - development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort

American journal of medical genetics / A - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 176.2018, 8, S. 1723-1734;

[Imp.fact.: 2.264]

Neusel, Chantal; Class, Dieter; Eckert, Alexander W.; Firsching, Raimund; Göbel, Peter; Götz, Dorit; Haase, Roland; Jorch, Gerhard; Köhn, Andrea; Kropf, Siegfried; Patzer, Ludwig; Schanze, Ina; Zahl, Christian; Rißmann, Anke

Multicentre approach to epidemiological aspects of craniosynostosis in Germany

The British journal of oral & maxillofacial surgery - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 56.2018, 9, S. 881-886;

[Imp.fact.: 1.26]

Paasch, Christoph; Rink, Silke; Steinbach, Marcus; Kneif, Sören; Peetz, Dirk; Klötzler, Andre; Gauger, Ulrich; Mohnike, Klaus; Hünerbein, Michael

Bilirubin, urobilinogen, pancreas elastase and bile acid in drain fluid - the GBUP-study : analysis of biomarkers for a colorectal anastomotic leakage

Annals of medicine and surgery - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 35.2018, S. 44-50;

Shima, Hirohito; Koehler, Katrin; Nomura, Yumiko; Sugimoto, Kazuhiko; Satoh, Akira; Ogata, Tsutomu; Fukami, Maki; Jühlen, Ramona; Schülke-Gerstenfeld, Markus; Mohnike, Klaus; Huebner, Angela; Narumi, Satoshi

Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features - role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations

Journal of medical genetics - London: BMJ Publishing Group, Bd. 55.2018, 2, S. 81-85;

[Imp.fact.: 5.751]

Sousa, Gideon; Prinz, Nicole; Becker, Marianne; Dürr, Renate; Faller, Uta; Meraner, Dagmar; Heise, Nicolai; Engelmann, Illa; Bruckmayer, Herbert; Wiemann, Dagobert; Fritsch, Maria; Stratmann, Bernd; Holl, Reinhard W.

Diabetes mellitus and autoimmune hepatitis - demographical and clinical description of a relatively rare phenotype

Hormone and metabolic research - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 50.2018, 7, S. 568-574;

[Imp.fact.: 2.56]

Sperhake, Jan-Peter; Jorch, Gerhard; Bajanowski, Thomas

The prone sleeping position and SIDS - historical aspects and possible pathomechanisms

International journal of legal medicine: official publication of the International Academy of Legal Medicine - Berlin: Springer, Bd. 132.2018, 1, S. 181-185;
[Imp.fact.: 2.316]

Steen, Ivo; Albada, Mirjam E.; Mohnike, Klaus; Christesen, Henrik Thybo; Empting, Susann; Salomon-Estebanez, Maria; Rasmussen, Amalie Greve; Stuart, Annemarie Verrijn; Linde, Annelieke A. A.; Banerjee, Indraneel; Boot, Annemieke M.

A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism

Hormone research in paediatrics: from developmental endocrinology to clinical research - Basel: Karger, Bd. 89.2018, 2, S. 82-89;
[Imp.fact.: 2.103]

Stoevesandt, Kai; Ma, H.; Beyer, Uta; Zhang, H.; Jorch, Gerhard

Lagerungsplagiozephalus beim Säugling - Epidemiologie, Pathophysiologie, Prophylaxe, Diagnostik und Therapieoptionen

Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde - Berlin: Springer, Bd. 166.2018, 8, S. 675-682;
[Imp.fact.: 0.23]

Tacke, Moritz; Borggräfe, Ingo; Gerstl, Lucia; Heinen, Florian; Vill, Katharina; Bonfert, Michaela Veronika; Bast, Thomas; Neubauer, Bernd Axel; Baumeister, Friedrich Albert Mathias; Baethmann, Martina; Bentele, Karl; Blank, Christian; Blank, Harald M.; Bode, Harald; Bosch, Friedrich; Brandl, Ulrich; Brockmann, Knut; Dahlem, Peter; Ernst, Jan-Peter; Feldmann, Evemarie; Fiedler, Andreas; Gerigk, Michael; Heß, Soeren; Hikel, Christiane; Hoffmann, Hans-Georg; Kieslich, Matthias; Klepper, Jörg; Kluger, Gerhard; Koch, Hartmut; Koch, Walter; Korinthenberg, Rudolf; Krois, Ilona; Kühne, Hermann; Kurlemann, Gerhard; Mandl, Michaela; Mause, Ulrike; Navratil, Peter; Opp, Joachim; Penzien, Johann; Prietsch, Viola; Quattländer, Axel; Rating, Dietz; Schara, Ulrike; Shamdeen, Mohammed G.; Sprinz, Andreas; Wendker-Magrabi, Hildegard; Stephani, Ulrich; Muhle, Hiltrud; Straßburg, Hans Michael; Töpke, Bärbel; Trollmann, Regina; Tuschen-Hofstätter, Elisabeth; Waltz, Sephan; Weber, Gabriele; Wien, Frank U.; Wolff, Markus; Polster, Tilman; Freitag, Hedwig; Sönmez, Ötzcem; Reinhardt, Klaus; Traus, Marion; Hoovey, Zeecam B.

Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes - a randomized controlled trial

Seizure - Oxford [u.a.]: Elsevier, Bd. 56.2018, S. 115-120;
[Imp.fact.: 2.839]

Thome, Ulrich; Dreyhaupt, Jens; Genzel-Boroviczény, Orsolya; Bohnhorst, Bettina; Schmid, Manuel; Fuchs, Hans; Rohde, Oliver; Avenarius, Stefan; Topf, Hans-Georg; Zimmermann, Andrea; Faas, Dirk; Timme, Katharina; Kleinlein, Barbara; Buxmann, Horst; Schenk, Wilfried; Segerer, Hugo; Teig, Norbert Immanuel; Ackermann, Benjamin; Hentschel, Roland; Heckmann, Matthias; Schlösser, Ralf; Peters, Jürgen; Rossi, Rainer; Rascher, Wolfgang; Böttger, Ralf; Seidenberg, Jürgen; Hansen, Gesine; Bode, Harald; Zernickel, Maria; Muche, Rainer; Hummler, Helmut D.

Influence of PCO₂ control on clinical and neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants

Neonatology: fetal and neonatal research - Basel: Karger, Bd. 113.2018, 3, S. 221-230;
[Imp.fact.: 2.688]

Vogel, Katrin; Pierau, Mandy; Arra, Aditya; Lampe, Karen; Schlüter, Dirk; Arens, Christoph; Brunner-Weinzierl, Monika

Developmental induction of human T-cell responses against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 8.2018, Art.-Nr. 16904, insges. 14 S.;
[Imp.fact.: 4.122]

ABSTRACTS

Adams, Ines

Eine exhalierete NO-Messung ist in der Asthma-Sprechstunde nicht hilfreich!

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. 41.2018, 5, S. 226-227; [Imp.fact.: 0.22]

Prenzel, Freerk; Adams, Ines; Hammermann, Jutta; Henn, Constance; Issa, Ulrike; Lohse, Gerhild; Mainz, Jochen; Meister, Jochen; Spittel, Dana; Thoss, Karin; Hentschel, Julia

Der Schweißtest als potenzieller Fallstrick des Neugeborenen-Screenings - Pilot-Ringversuch von 9 mitteldeutschen CF-Ambulanzen

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. 41.2018, 5, S. 224; [Imp.fact.: 0.22]

Rohde, Carmen; Thiele, Alena Gerlinde; Baerwald, Christoph; Lier, Dinah; Och, Ulrike; Heller, Christine; Jung, Andreas; Schoenherr, Kathrin; Joerg-Streller, Monika; Ludat, S.; Matzgen, S.; Winkler, T.; Rosenbaum-Fabian, Stefanie; Joos, O.; Beblo, Skadi

Identification of helpful factors to gain good metabolic control before and during pregnancy in phenylketonuria (PKU)

Journal of inherited metabolic disease - Dordrecht: Springer, Bd. 41.2018, Suppl. 1, P-093, S. S93-94; [Imp.fact.: 4.092]

Scarpa, Maurizio; Belmatoug, Nadia; Couce, Maria L.; Toro, Mireia; Dionisi-Vici, Carlo; Kozich, Viktor; Mohnike, Klaus; Morava, Eva; Plockinger, Ursula; Rahman, Shamima; Ziagaki, Athanasia

MetabERN (ERN for Rare Hereditary metabolic Diseases) - first year deliverables

Journal of inherited metabolic disease - Dordrecht: Springer, Bd. 41.2018, Suppl. 1, P-453, S. S215; [Imp.fact.: 4.092]

Straubel, Diana; Adams, Ines

Der lange Weg zur Diagnose

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. 41.2018, 5, S. 217; [Imp.fact.: 0.22]

DISSERTATIONEN

Binneböse, Marius Hagen; Flechtner, Hans-Henning [GutachterIn]; Hübler, Axel [GutachterIn]

Leistungsverhalten ehemaliger Frühgeborener im dritten Grundschuljahr - Interview-gestützte Analyse von 38 Fällen

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, 4 ungezählte Blätter, 61 Blätter, X, Diagramme, Formular

Doßow, Lauren; Vorwerk, Peter [GutachterIn]; Wölfle, Joachim [GutachterIn]

Indikation und Behandlungserfolg der Wachstumshormontherapie bei Kindern mit körperlichem Entwicklungsdefizit zum Geburtszeitpunkt - Auswertung von 946 im CrescNet dokumentierten small for gestational age (SGA) geborenen Kindern

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, II-X, 86 Blätter, Diagramme

Kovács, Tamás; Westphal, Sabine [GutachterIn]; Seidel, Jörg [GutachterIn]

Steroidprofile bei 20 Patienten mit Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, II-IX, 82 Blätter, Illustrationen, Diagramme

Krull, Sarah; Liehr, Uwe-Bernd [GutachterIn]; Finke, Rainer [GutachterIn]

Hypospadiekorrektur - Evaluierung der Ergebnisse mittels HOPE-Score

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, 11 ungezählte Blätter, 125 Blätter, Illustrationen, Diagramme, Formulare, Karte

Neumann, Larisa; Costa, Serban-Dan [GutachterIn]; Hübler, Axel [GutachterIn]

Korrelation prä- und postnataler Ultraschallbefunde in einem DEGUM-II-Zentrum im Zeitraum 2005 bis 2010

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, 1 ungezähltes Blatt, IX, 114 Blätter, Illustrationen, Diagramme, Formulare