OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2021

Universitätskinderklinik

UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. 49 (0)391 67 24000 /-01, Fax 49 (0)391 67 24202
Denis.Schewe@med.ovgu.de
Monika.Brunner-Weinzierl@med.ovgu.de

1. LEITUNG

Prof. Dr. med. Denis Schewe (Klinikdirektor)
Prof. Dr. habil Monika Christine Brunner-Weinzierl

2. FACHBEREICHE

Prof. Dr. med. Klaus Mohnike
Dr. med. Antje Redlich

3. FORSCHUNGSPROFIL

Forschungsbereiche der Universitätskinderklinik:

Arbeitsgruppe Translationale Leukämieforschung (Prof. Dr. med. Denis Schewe):

- Verbesserung der Effizienz Antikörper-basierter Immuntherapien von B-Zell Neoplasien durch neue Medikamente
- Neue Ansätze zur Immuntherapie der T-Zell akuten lymphoblastischen Leukämie
- Neue Mechanismen und therapeutische Targets bei der Leukämie im zentralen Nervensystem
- "CNS-targeting antibodies"
- Die prä-leukämische Nische bei der akuten lymphoblastischen Leukämie

Arbeitsbereich Experimentelle Pädiatrie und Neonatologie (Prof. Dr. rer. nat. Monika Brunner-Weinzierl):

- siehe http://expae.med.ovgu.de/

Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie (Prof. Dr. med. Klaus Mohnike, Dr. med. Katja Palm):

- Der Arbeitsbereich Endokrinologie/ Diabetologie ist Mitglied der Europäischen Referenznetzwerke (ERN) Endo-ERN (https://endo-ern.eu/), Metab-ERN (https://metab.ern-net.eu/) und ERN-BOND (https://ernbond.eu/). Klinische Forschungsprojekte betreffen den Bereich der Wachstumsstörungen (Schwerpunkt Achondroplasie und andere Skelettdysplasien), kongenitaler Hyperinsulinismus und andere Formen der Hypoglykämie.
- Im Arbeitsbereich werden aktuell (Stand: 2021) 6 interventionelle klinische Studien der Phase II und III mit innovativen Medikamenten durchgeführt. Weiterhin zählen Registerstudien (https://eurreca.net/, U-IMD), die Mitarbeit an internationalen Leitliniengruppen (Achondroplasie, Kongenitaler Hyperinsulinismus) und Einzelprojekte zu angeborenen Stoffwechselerkrankungen (u.a. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom) zum Profil des Arbeitsbereiches.
- Eine EU-Forschungsförderung erfolgt in den Projekten Connect METAB-ERN und EuRR-Bone. Die Zusatz-Weiterbildung Kinder- und Jugend-Endokrinologie und -Diabetologie ist etabliert.

Arbeitsgruppe Pädiatrische Schlafmedizin (Dr. med. Uta Beyer):

- Polysomnographische Analyse des Schlaf- und Aufwachverhaltens von Neugeborenen

GPOH-MET Studie (Dr. med. Antje Redlich):

- Beratungsstrukturen für Kinder mit malignen endokrinen Tumoren
- Referenzstrukturen
- Virtuelle Tumorboards
- Zusammenarbeit im Rahmen von EXPeRT und EndoERN

Arbeitsbereich Digitalisierungsprojekte in der pädiatrischen Versorgung (Prof. Dr. med. Denis Schewe):

- Projektleitung/Beratung KULT-SH (Telemedizinisches Netzwerkprojekt für krebskranke Kinder)
- Projektleitung HomeHemo (EU-Interreg 6a Deutschland-Dänemark), Heimmonitoring für krebskranke Kinder

4. KOOPERATIONEN

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

5. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl, apl. Prof. Dr. habil. Ulrich Vorwerk
Förderer: Haushalt - 01.08.2021 - 31.08.2023

Ermittlung der Rolle von T-Zellen bei der Coronavirus-Sars-CoV-2 Immunantwort bei Kindern mittels klinischer und immunologischer Parameter

Im Rahmen einer Studie soll die Rolle von T-Zellen bei Corona-Virus Sars-CoV-2 Immunantworten bei Kindern mittels klinischer und immunologischer Parameter bestimmt werden. Dazu wird entnommenes tonsilläres Gewebe als primärer Kontaktort untersucht. Untersucht werden soll außerdem, ob es Unterschiede in der immunologischen Zusammensetzung dieses Gewebes gibt, die in Abhängigkeit zu bekannten Vorerkrankungen steht. Die kindliche Immunantwort gegen das neuartige Corona-Virus Sars-CoV-2 bei Kindern wird dazu mit der von Erwachsenen verglichen. Die gleichen immunologischen Parameter sollen außerdem im Blut untersucht werden.

Projektleitung: Dr. rer. nat. Holger Lingel, Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Dr. Christian Freund, FU Berlin; Prof. Dr. Thomas Fischer, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Chris Rudd, Université de Montreal; Dr. Roland Liblau, INSERM; Prof. Dr. JP Allison, MD Anderson Cancer Centre; Prof. Dr. Myra Spiliopoulous, Otto-von-Guericke University Magdeburg; Prof. Dr. Marc Hütt, Jacobs University Bremen; Prof. Dr. Thomas Hachenberg, Otto-von-Guericke Universität; Prof. Dr. Hans-Gert Heuft, Otto-von-Guericke Universität; Prof. Dr. Dunja Bruder, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung & Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Ulrich Vorwerk, Otto-von-Guericke Universität; Thomas Fischer, OVGU Magdeburg; Christian Freund, Free University Berlin
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 30.06.2019 - 31.12.2021

Therapeutische Modulation der adaptiven Immunantwort gegen den neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 zur Eindämmung der COVID-19 (Coronavirus disease 2019)-Pandemie. Programm: CVID-19 Pandemie

Infektionen mit Viren der Familie der Coronaviridae können zu schwerwiegenden und sogar zu letalen Atemwegserkrankungen wie SARS, MERS oder COVID-19 (Coronavirus disease 2019) führen. Die Pathologie COVID-19 wird durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht.
Eine schnelle, effektive adaptive Immunantwort ist Voraussetzung für die Heilung einer viralen Infektion. T-Lymphozyten spielen bei antiviralen Immunantworten eine zentrale Rolle, indem sie gegen Virusbestandteile reagieren. T-Zellen zerstören Virus-befallene Wirtszellen und regulieren die Bildung von Virus-neutralisierenden Antikörpern, um die Vermehrung von Viren zu unterbinden. Die zugrundeliegenden Mechanismen und Interaktionen bei der Abwehr von Coronaviren durch T-Zellen bestimmen letztlich den Ausgang solcher Infektionen, jedoch sind diese bisher nur unzureichend verstanden.
Die Immunantwort gegen den neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 zu entschlüsseln, die anti-virale Immunantworten antreiben und einen dauerhaften Schutz durch T-Lymphozyten zu etablieren, ist Ziel dieses Projektes. Im Versuchsvorhaben sollen daher einerseits die T-Zellantworten charakterisiert und zum anderen eine Methode zur Verstärkung der T-Zellantwort gegenüber Coronaviren entwickelt werden. Das Versuchsvorhaben eröffnet die Möglichkeit die pathologische Wirkung von Coronavirus-Infektionen besser zu verstehen sowie die Effektivität der Immunabwehr gegen solche Viren, insbesondere SARS-CoV-2, zu beschleunigen und zu erhöhen.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Dr. Christian Freund, FU Berlin
Förderer: Bund - 01.06.2020 - 30.06.2022

Charakterisierung und therapeutische Expansion der protektiven Effektor- und Gedächtnis-T-Zell-Antworten gegen SARS-CoV-2

Die Pathologie COVID-19 wird durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht und hat bereits Tausende von Todesfällen verursacht.
Eine schnelle, effektive adaptive Immunantwort ist eine Voraussetzung für die Heilung einer Virusinfektion. T-Zellen sind spielen bei der antiviralen Antwort eine zentrale Rolle, indem sie gegen virale Komponenten reagieren, die von Antigen-präsentierenden Zellen prozessiert und auf MHC-Molekülen präsentiert werden. Die Komplexität dieses Vorgangs besteht darin, dass es sowohl viele mögliche Viruspeptide gibt, als auch viele MHC-Allotypen existieren. Insgesamt sind die zugrundeliegenden Mechanismen der Abwehrreaktion von T-Zellen gegen SARS-CoV-2 kaum verstanden. Ziel dieses Projektes ist es, die T-Zell-Antwort gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 zu entschlüsseln, welche die antivirale Immunantwort antreibt und einen dauerhaften Schutz etabliert.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Lothar Jänsch
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.11.2019 - 31.12.2022

Antifungal T-cell responses of neonates, infants, and children

Die T-Zell-Immunität schützt den Organismus effizient vor Krankheitserregern, einschließlich Bakterien und Pilzen, birgt aber auch das Risiko von Kollateralschäden und Immunpathologie. Daher ist eine strenge Kontrolle der T-Zellen, den zentralen Kontrollpunkten der adaptiven Immunantwort, notwendig. Die Herausforderung, den Schutz vor Krankheitserregern auszubalancieren, ohne den Körper selbst zu schädigen, ist für Neugeborene und Säuglinge besonders wichtig, denn Neugeborene und Säuglinge, insbesondere Frühgeborene, haben ein deutlich höheres Risiko an schweren Infektionen zu erkranken als Erwachsene. Derzeit ist zu wenig über die altersbedingte Differenzierung menschlicher T-Zellen während der Kindheit und deren Fähigkeit zur Abwehr von Krankheitserregern bekannt.
Im vorliegenden Projekt wollen wir Besonderheiten der pilzspezifischen Immunantwort bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern detailliert erfassen, um sie besser zu verstehen.

Projektleitung: Prof. Myra Spiliopoulou, Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. SPILIOPOULOU, Myra, FIN, OVGU
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.03.2018 - 31.12.2022

Entwicklung eines Test zur Diagnostik von Immunkompetenz bei SeniorInnen mit Hilfe von Data-mining Methoden (ImmunLearning)

Während das Altern ein unabwendbarer Prozess aller Menschen ist, gibt es in der Geschwindigkeit der damit einhergehenden funktionellen Veränderungen enorme Unterschiede. Auch das Immunsystem ist dem Alterungsprozess unterworfen. Die Evolution hat das Immunsystem generiert, um eine schnelle und spezifische Abwehr von Pathogenen abzusichern. Mit dem Alter sinkt diese Schlagkraft und insbesondere der Verlauf einer Infektion ist dramatischer bei vielen Senioren, oft mit tödlichem Ausgang. Beispiele sind die Infektion durch *Staphylococcus aureus* oder die Lungenentzündung - eine häufige und oft tödliche Folge von kurzzeitiger Bettlägerigkeit. Auslöser sind in den meisten Fällen Bakterien, oft Pneumokokken, können aber auch Infektionen durch Viren, Pilze oder Parasiten sein. Ein Testsystem zur Einschätzung der Immunkompetenz gegen bestimmte Pathogene könnte frühzeitig Risikopersonen identifizieren. Als Konsequenz könnten z. B. Medikamente umgestellt werden, bei medizinischen Eingriffen oder Therapien von chronischen Entzündungen oder bei Anwendung der immunbasierten Krebstherapie könnte die Therapie angepasst werden, von Implantaten könnte ganz abgesehen werden. Die angepasste Therapie könnte lebensrettend sein und Autonomie im Alter absichern.

In diesem Vorhaben beabsichtigen wir, die Daten von Testpersonen mit hoher versus niedriger Immunkompetenz mit Methoden des maschinellen Lernens zu analysieren und Muster zu identifizieren, die für Senior*innen mit hoher bzw. niedriger Immunkompetenz charakteristisch sind. Aus diesen Mustern wollen wir einen Indikator entwickeln, der in einem zweiten Schritt als Grundlage für die Messung der Immunkompetenz mittels einfach handhabbaren Labortests oder einer mobilen App eingesetzt werden kann.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 30.06.2022

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: Stiftungen - 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 verstandenen.
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-tumor-alen 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, immunregulato-rische 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: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl, Prof. Dr.-Ing. Myra Spiliopoulou, M.Sc. Christian Beyer
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.01.2019 - 31.03.2022

Entwicklung eines Tests zur Diagnostik von Immunkompetenz bei Senior*innen mit Hilfe von Data-mining-Methoden (ImmunLearning)

Während das Altern ein unabwendbarer Prozess aller Menschen ist, gibt es in der Geschwindigkeit der damit einhergehenden funktionellen Veränderungen enorme Unterschiede. Auch das Immunsystem ist dem Alterungsprozess unterworfen. Die Evolution hat das Immunsystem generiert, um eine schnelle und spezifische Abwehr von Pathogenen abzusichern. Mit dem Alter sinkt diese Schlagkraft und insbesondere der Verlauf einer Infektion ist dramatischer bei vielen Senioren, oft mit tödlichem Ausgang. Beispiele sind die Infektion durch Staphylococcus aureus oder die Lungenentzündung - eine häufige und oft tödliche Folge von kurzzeitiger Bettlägerigkeit. Auslöser sind in den meisten Fällen Bakterien, oft Pneumokokken, können aber auch Infektionen durch Viren, Pilze oder Parasiten sein. Ein Testsystem zur Einschätzung der Immunkompetenz gegen bestimmte Pathogenen könnte frühzeitig Risikopersonen identifizieren. Als Konsequenz könnten z. B. Medikamente umgestellt werden, bei medizinischen Eingriffen oder Therapien von chronischen Entzündungen oder bei Anwendung der immunbasierten Krebstherapie könnte die Therapie angepasst werden, von Implantaten könnte ganz abgesehen werden. Die angepasste Therapie könnte lebensrettend sein und Autonomie im Alter absichern.

Projektleitung: Denis Schewe, Prof. Denis Martin Schewe
Kooperationen: Universität Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Förderer: Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss - 01.06.2020 - 31.05.2023

KULT-SH, KInderonkologische Untersuchung durch Leistungsfähige Telemedizin in Schleswig-Holstein

Testung einer telemedizinischen Intervention zur Versorgung krebskranker Kinder in der onkologischen Intensivtherapie im ländlichen Raum in Schleswig-Holstein. Aufbau einer IT-Infrastruktur, App-entwicklung, Andockung an die elektronische Patientenakte, Evaluation, Überführung in die Regelversorgung.

Projektleitung: Prof. Denis Martin Schewe
Kooperationen: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Förderer: EU - INTERREG - 01.06.2020 - 30.06.2021

HomeHemo, POCT Technologie für Heimblutbilder bei onkologischen Patient*innen

In einem Pilotprojekt wird POCT Technologie (point-of-care) Technologie in Bezug auf ihre Eignung zur Heimversorgung von Kindern mit Krebserkrankungen evaluiert. Projektleitung eines in Schleswig-Holstein befindlichen Pilotprojektes.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike, Dr.-Ing. Tim Herrmann
Kooperationen: Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; Lehrstuhl für Medizinische Informatik - Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Institut für Medizinische Biometrie und Statistik - Universitätsklinikum Freiburg; Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinischen Klinik 2 - Goethe-Universität Frankfurt; Universitätsklinikum Mannheim
Förderer: Bund - 01.01.2019 - 31.12.2021

CORD - Gemeinsame Verbundvorhabenbeschreibung für den Konsortien-übergreifenden Use Case Collaboration on Rare Diseases (CORD)

Die vorstehend im Kapitel 0.2 aufgeführten zwanzig deutschen Universitätsklinika und weitere Partner engagieren sich im konsortienübergreifenden Use Case "Collaboration on Rare Diseases (CORD)" der Medizininformatik-Initiative (MII) des BMBF für die Verbesserung von Versorgung und Forschung im Bereich der seltenen Erkran- kungen. Dies erfolgt im Rahmen der MII in Anlehnung an den von BMBF und BMG unterstützten Aktionsplan des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Jedes der Universitätsklinika betreibt ein Zentrum für Seltene Erkrankungen, ist Mitglied in einem der vier Konsortien der Medizininformatik- Initiative (MII) (HiGHmed / DIFUTURE / MIRACUM / SMITH) und ist fortgeschritten beim Aufbau eines Datenin- tegrationszentrums nach den Regeln der MII. CORD nutzt die organisatorischen und technischen Lösungen der MII mit dem Ziel, die Versorgung und Forschung im Bereich der seltenen Erkrankungen zu verbessern. Es soll belegt werden, dass diese Lösungen zu messbarem Nutzen für Patienten, Ärzte und Forscher führen. Des Weiteren trägt CORD zum Gesamtergebnis der MII bei, beispielsweise durch Erweiterung der medizinischen Dokumentation und Erprobung innovativer Ansätze zur Ver- knüpfung und Auswertung von Daten. Auf der klinischen Seite strebt CORD an, die Sichtbarkeit der seltenen Erkrankungen zu erhöhen, Einblicke in die Versorgungsrealität zu gewähren, die Forschung in diesem Gebiet anzuregen sowie die Qualität der diagnosti- schen und therapeutischen Prozesse zu verbessern.
Auf der Medizininformatik-Seite legt CORD Schwerpunkte auf die Verbesserung von Konzepten und Lösungen für die klinische Dokumentation zu seltenen Erkrankungen, auf die organisatorische, semantische und syntaktische Interoperabilität sowie die datenschutzkonformen Methoden für einen bundesweiten Zugang zu den so gewonnenen Daten. In diesem Sinne werden in CORD einige Lösungen pilotiert und evaluiert und daraufhin Verbesserungsvorschläge erarbeitet, die einer größeren nationalen und internationalen Community zugänglich gemacht werden.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: Industrie - 05.07.2016 - 31.12.2024

EMR200098-008; Prospective, single-cohort, multicentre observational long-therm study in short children born small for gestational age (SGA) after treatment with Saizen (SALTO Study)

Primary objective of the study:
To assess the long-term safety of Saizen® for 10 years after cessation of treatment, in terms of occurrence of type 2 diabetes mellitus and malignancies, in a minimum of 200 subjects born SGA who received Saizen® for the treatment of short stature
Secondary objectives of the study:
To assess occurrence of metabolic syndrome
To assess glucose metabolism parameters
To characterize the observed malignancies
To correlate the occurrence of metabolic syndrome and/or glucose metabolism disorders or malignancy to familial inheritance
To correlate the occurrence of metabolic syndrome and glucose metabolism disorders or malignancy to subject characteristics and medical history.
Study design and plan Prospective, single-cohort, multicentre, multinational observational long-term follow-up study in subjects born SGA who received Saizen® for the treatment of short stature.
The study will comprise a 10-year safety follow-up period after cessation of Saizen® therapy in short children born SGA who had received Saizen® in the frame of a company sponsored clinical study or in the post-marketing setting.
The subjects may be enrolled up to 5 years after treatment cessation.

Projektleitung: Katja Palm, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: Industrie - 17.10.2018 - 31.12.2025

GH-4415/ GHT-Adherence

NovoNordisk Pharma GmbH, Validation of a Patient-reported Outcome (PRO) Measure That Assesses Reasons for Non-adherence to Growth Hormone Therapy (GHT). The aim of the study is to examine the suitability, the so-called validation, of a questionnaire, with which one can grasp the reasons why injections of growth hormones are omitted by patients ("non-adherence"). Participants are treated with growth hormone and are therefore eligible to take part in the study. Study doctor will ask participants to answer questionnaires. two times within 14 days. The first time participants answer during the routine visit to the practice / clinic and the second time at home. There are no risks associated with participating in the study as it does not affect participant's medical treatment.

Projektleitung: Katja Palm, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike, Susann Empting
Förderer: Industrie - 03.09.2018 - 30.06.2023

C4181001 (Pfizer) TA46-002 (Therachon)

TA46-002, An international Prospective Registry Investigation the Natural History of Children with Achondroplasia; To investigate the natural history of children with achondroplasia in terms of:
- Anthropometric characteristics
- Achondroplasia-related symptoms, tests, and treatments
- Biomarkers of bone growth

Projektleitung: Susann Empting, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike, Dr. med. Katja Palm
Förderer: Industrie - 01.11.2020 - 01.11.2021

ZP4207-17103, 2017-004545-24, phase 2 clinical trial in Hyperinsulinism

This is a combined phase 2 and 3, randomised, double-blind, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of dasiglucagon in children aged = 7 days and <3 months at screening who have been diagnosed with diffuse or focal CHI. To qualify for participation, patients must have an absolute necessity during the last 24 hours of intravenous (IV) glucose (=10 mg/kg/min) to prevent hypoglycaemia and be non-responsive to oral diazoxide (defined as inadequacy of diazoxide to eliminate the need for IV glucose, not necessarily that that diazoxide has no effect).
The purpose of this trial is to evaluate whether subcutaneous pump infusion of dasiglucagon can effectively and safely reduce glucose requirements sufficiently to enable discharge of patients from hospital care.
After screening, eligible patients will be randomly assigned in a double-blind fashion to receive dasiglucagon or placebo for 24 hours (Treatment Period 1), see Figure 1. During this period, dosing of trial drug as well as the glucose infusion rate (GIR) will be adjusted based on blood glucose measurements, and feeding (full feedings by mouth, nasogastric tube, or gastric tube) should remain as stable as possible. Safety assessments will be performed 24 hours after initiation of the trial drug (active or placebo).

Projektleitung: Susann Empting, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike, Dr. med. Katja Palm
Förderer: Industrie - 01.01.2015 - 31.12.2024

EMR700773_001/ BMN 162-501, NIS KAMPER

Kuvan® Adult Maternal Pediatric European Registry (KAMPER)
Um weitere Informationen über den Nutzen und die Sicherheit einer Langzeitbehandlung mit Kuvan® zu sammeln, hat Merck Serono im Dezember das Patientenregister KAMPER gestartet. In diesem sollen die Daten von mehr als 600 Patienten in 11 Ländern Europas über 15 Jahre erfasst und ausgewertet werden.
Kuvan® : Mit Kuvan® zur Behandlung der Hyperphenylalaninämie, verursacht durch die angeborene Stoffwechselstörung Phenylketonurie (PKU) oder einen Mangel am wichtigen Koenzym Tetrahydrobiopterin, bieten wir das erste Medikament für diese seltene Krankheit in Europa an. (http://berichte.merckgroup.com/2009/gb/pharma/merck-serono/therapiegebiete/endokrinologie.html)

Projektleitung: Susann Empting, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: Industrie - 27.07.2020 - 31.12.2021

RZ358-606, REZOLUTE,2016-004186-83

There is a significant unmet medical need to develop new therapies aimed at preventing chronic recurrent hypoglycemia in congenital HI, the most common cause of persistent hypoglycemia in children. RZ358 is a

human mAb that allosterically attenuates excessive insulin action on target cells. Therefore, RZ358 is ideally suited as a potential therapy for hyperinsulinism, and it is being developed to treat the hypoglycemia associated with diseases such as congenital HI. This is a Phase 2, multicenter, open label clinical study designed to assess the safety and efficacy of four progressively higher doses of RZ358 in separate groups of patients with hyperinsulinemic hypoglycemia due to Congenital HI, not adequately controlled with or without current standard of care. A screening period of up to 4 weeks will evaluate eligibility. Once enrolled, RZ358 will be administered weekly for the first month and then bi-weekly for the second month for a total treatment period of 8 weeks and a post-treatment follow-up period of 15 weeks

---

Projektleitung: Katja Palm, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: Industrie - 23.06.2015 - 31.12.2022

Geschmackswahrnehmung von Menschen mit Phenylketonurie (PKU)

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob eine veränderte Geschmackswahrnehmung bei Menschen mit Phenylketonurie auftritt und ggf. in welchem Maße. Aufgrund des starken sauren Eigengeschmacks der täglich zugeführten Aminosäuremischungen wird das Augenmerk zunächst auf diesen Geschmack gerichtet.
Zudem erscheint die Entwicklung des Süßgeschmacks von Interesse und soll in der Studie untersucht werden. Dies begründet sich zum einen in der Vielzahl stark gesüßter ASM. Dieses Süßen wird häufig zur Abmilderung des starken Sauergeschmackes vorgenommen. Zum anderen zeigen Erfahrungen verschiedener Betreuer von PKU-Patienten, dass diese häufig phenylalaninfreie, aber auch stark gesüßter Lebensmittel und Getränke wie Apfelsaft, gelantinefreie Gummibärchen, Bonbons etc. verzehren.
Bei neutralen Aminosäuremischungen ist zudem ein starker Bittergeschmack auffallend. Aufgrund dessen wird diese Geschmacksrichtung ebenfalls Bestandteil der Untersuchungen sein. Die Geschmacksrichtungen salzig und umami sind bei den Betrachtungen in soweit von Interesse, dass von einer veränderten Wahrnehmung durch eine generell modifizierte Ernährung ausgegangen wird.

Fragen, die geklärt werden sollen und demnach die Weiterentwicklung der Aminosäuren-mischungen von Nutricia Metabolics beeinflussen können, sind:
· Haben Menschen mit PKU eine andere Geschmackswahrnehmung als Menschen ohne PKU?
· Besteht die Möglichkeit, dass der Sauergeschmack bei PKU-Patienten aufgrund der täglichen mehrfachen Einnahme von ASM adaptiert?
· Besteht die Möglichkeit, dass der Bittergeschmack bei PKU-Patienten aufgrund der täglichen mehrfachen Einnahme von ASM adaptiert?
· Besteht die Möglichkeit, dass der Süßgeschmack bei PKU-Patienten aufgrund der täglichen mehrfachen Einnahme von ASM oder aufgrund einer hohe Aufnahme an stark süßen Lebensmitteln adaptiert?
· Müssen ASM stark aromatisiert oder gesüßt werden um den starken Eigengeschmack zu überdecken, um von PKU-Patienten akzeptiert zu werden oder nehmen diese den Eigengeschmack deutlich weniger wahr?

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: EU - Sonstige - 01.02.2020 - 01.02.2023

946831 - EuRR-Bone - HP-PJ-2019,EUROPEAN COMMISSION Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency (CHAFEA)

European Registry For Rare Bone and Mineral Conditions; This project will:
▪ Establish a centralised registry for all rare bone and mineral disorders, covering a core data set, building upon the set already established by and in collaboration with EuRRECa.
▪ Establish four disease-specific modules (Disease Specific Modules) on FD/MAS, OI, Rare Hypophosphatemia and Achondroplasia that capture more detailed genetic, clinical and patient related outcome measures in such a way that the approach is scalable to other rare bone and calcium disorders.

Projektleitung: Susann Empting, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike, Dr. med. Katja Palm
Förderer: Industrie - 09.09.2019 - 30.09.2023

BMN 111-302 A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children with Achondroplasia.

This is a Phase 3 open-label, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of BMN 111 in children with ACH who complete Study 111-301. Eligible subjects who have completed 1 year of BMN 111 or placebo treatment in Study 111-301 may be enrolled in the 111-302 extension study and will receive a daily dose of 15 μg/kg BMN 111 by subcutaneous injection.
To minimize bias, during dosing in 111-302 investigators and subjects will continue to be blinded to the subjects' treatment allocation in 111-301.
Approximately 33 clinical centers worldwide will participate in the study.
Safety monitoring will be conducted for all subjects after the first dose of BMN 111 and over the duration of the study. This will include 30 minutes of observation for all days of dose administration in conjunction with adverse event (AE) documentation/reporting. If the caregiver is unable or unavailable to administer BMN 111, home health care may be provided. For the first 104 weeks, contact by a study staff member to the caregiver will be required every 4 weeks ($\pm$10 days) when there are no study visits or contact in the preceding 4 weeks. After Week 104, contact will be made every 8 weeks ($\pm$10 days). During these contacts, study staff will ask about dose administration and seek information on AEs and SAEs by specific questioning. Information on all AEs and serious adverse events (SAEs) should be recorded in the subject's medical record and on the AE eCRF.

Projektleitung: Susann Empting, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: Industrie - 04.06.2020 - 31.12.2022

ZP4207-106 A Trial Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Dasiglucagon for the Treatment of Children with Congenital Hyperinsulinism

This is an open-label, multinational, multicentre, long-term safety and efficacy trial in patients with CHI who completed either ZP4207-17103 or ZP4207-17109 (the 'lead-in trials'). Informed consent (and assent as applicable) for participation in this trial will be obtained from eligible patients. Eligible patients will continue with dasiglucagon at the dose level reached at the end of their participation in the lead-in trial, with allowance for further dasiglucagon dose adjustments and changes to CHI standard of care (SOC) medications in order to optimise the treatment of the individual patient.
To use a minimally invasive yet objective method of assessing the frequency of hypoglycaemia, patients will be required to wear a continuous glucose monitoring (CGM) device, and families will also be asked to perform self-monitoring of blood glucose (SMBG).
The end-of-treatment visit from the lead-in trial will serve as the baseline visit for the present trial, and any post-treatment follow-up scheduled for patients in the lead-in trial will be redundant if they are enrolled in the present trial by the time of the scheduled follow-up visit.
Patients will be seen at Month 1, 3, and 6 and every 3 months thereafter. Details on dasiglucagon and other relevant data will be collected in an electronic diary at specified intervals and reviewed by site staff. Patients will be allowed to remain in the trial until approval of dasiglucagon

---

Projektleitung: Katja Palm, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: Industrie - 19.10.2019 - 31.12.2025

GH-4488/ GHT-Adherence

Participants are free to decide if they want to take part in this study or not. The study will be conducted to collect information about the influence of adherence to growth hormone therapy with Norditropin® in children and teenagers in daily practice in Germany. This study will look mainly at the difference in near final height between children and teenagers who adhere to their therapy plan with Norditropin® to non-adherent patients.

Participants will get Norditropin® as prescribed to them by their doctor. The study will last as long as the therapy with growth hormone is seen necessary by the participants' doctors and the participants, up to a maximum of 10 years. During the visits at the participants' doctors participants will be asked to fill in a questionnaire.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike
Förderer: EU - Sonstige - 01.06.2019 - 31.03.2021

INEA/CEF/ICT/A2018/1816992 Action-No. 2018-EU-IA-0173

Im Aufgabenbereich der OvGU geht es in erster Linie um die (von METAB ERN - Europäisches Referenznetzwerk für seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen - initiierte, von der EU geförderte) Erstellung und Implementierung von Minimal-Data-Sets für bestimmte Stoffwechselkrankheiten zur effizienteren Nutzung des CPMS (Clinical Patient Management System). Prof. Mohnike erstellt diese Data-Sets.

Das Budget wurde von der EU so vorgegeben (S. 61+62 des Grant Agreement) und konnte nicht verhandelt werden. Es handelt sich um die Expertenstunden, die für die Erarbeitung der Krankheitsmerkmale (Activity 1: Implementation of Data-sets for Inherited Metabolic Diseases (IMD)) notwendig sind

---

Projektleitung: Katharina Schubert, apl. Prof. Dr. Klaus Mohnike, PD Dr. med. Matthias Vogel
Förderer: Sonstige - 01.10.2018 - 30.09.2021

ZSE-DUO Innovationsprojekt GBA

Konsortialvertrag mit Universität Würzburg zur Durchführung des Projekts "Duale Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen in Zentren für Seltene Erkrankungen / ZSE-DUO" mit dem Förderkennzeichen 01NVF17031.

6. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Ali, Salma R.; Bryce, Jillian; Haghpanahan, Houra; Lewsey, James D.; Tan, Li En; Atapattu, Navoda; Birkebaek, Nils H.; Blankenstein, Oliver; Neumann, Uta; Balsamo, Antonio; Ortolano, Rita; Bonfig, Walter; Claahsen-van der Grinten, Hedi L.; Cools, Martine; Costa, Eduardo Correa; Darendeliler, Feyza; Poyrazoglu, Sukran; Elsedfy, Heba; Finken, Martijn J. J.; Flück, Christa E.; Gevers, Evelien; Korbonits, Márta; Guaragna-Filho, Guilherme; Guran, Tulay; Guven, Ayla; Hannema, Sabine E.; Higham, Claire; Hughes, Ieuan A.; Tadokoro-Cuccaro, Rieko; Thankamony, Ajay; Iotova, Violeta; Krone, Nils; Krone, Ruth; Lichiardopol, Corina; Luczay, Andrea; Mendonca, Berenice B.; Bachega, Tania A. S. S.; Miranda, Mirela C.; Milenkovic, Tatjana; Mohnike, Klaus; Nordenstrom, Anna; Einaudi, Silvia; Kamp, Hetty; Vieites, Ana; Vries, Liat; Ross, Richard J. M.; Ahmed, S. Faisal
Real-world estimates of adrenal insufficiencyrelated adverse events in children with congenital adrenal hyperplasia
The journal of clinical endocrinology & metabolism: JCEM - Oxford: Oxford University Press, Bd. 106 (2021), 1, S. e192-e203;
[Imp.fact.: 5.399]

Arra, Aditya; Pech, Maximilian; Fu, Hang; Lingel, Holger; Braun, Franziska; Beyer, Christian; Spiliopoulou, Myra; Bröker, Barbara; Lampe, Karen; Arens, Christoph; Vogel, Katrin; Pierau, Mandy; Brunner-Weinzierl, Monika
Immune-checkpoint blockade of CTLA-4 (CD152) in antigen-specific human T-cell responses differs profoundly between neonates, children, and adults
OncoImmunology - Abingdon: Taylor & Franics, 2012, Bd. 10 (2021), 1, insges. 12 S.;
[Imp.fact.: 8.11]

Bacila, Irina; Freeman, Nicole; Daniel, Eleni; Sandrk, Marija; Bryce, Jillian; Ali, Salma Rashid; Abali, Zehra Yavas; Atapattu, Navoda; Bachega, Tania A.; Balsamo, Antonio; Birkebæk, Niels; Blankenstein, Oliver; Bonfig, Walter; Cools, Martine; Costa, Eduardo Correa; Darendeliler, Feyza; Einaudi, Silvia; Elsedfy, Heba Hassan; Finken, Martijn J. J.; Gevers, Evelien; Grinten, Hedi L. Claahsen; Guran, Tulay; Güven, Ayla; Hannema, Sabine E.; Higham, Claire E.; Iotova, Violeta; Kamp, Hendrike Jacoba; Korbonits, Márta; Krone, Ruth E.; Lichiardopol, Corina; Luczay, Andrea; Mendonca, Berenice Bilharino; Milenkovic, Tatjana; Miranda, Mirela C.; Mohnike, Klaus; Neumann, Uta; Ortolano, Rita; Poyrazoglu, Sukran; Thankamony, Ajay; Tomlinson, Jeremy W.; Vieites, Ana; Vries, Liat; Ahmed, S. Faisal; Ross, Richard J.; Krone, Nils
International practice of corticosteroid replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia - data from the I-CAH registry
European journal of endocrinology: EJE - Bristol: BioScientifica Ltd., 1948, Bd. 184 (2021), 4, S. 553-563;
[Imp.fact.: 6.664]

Berger, Alexandra; Rustemeier, Anne-Kathrin; Göbel, Jens; Kadioglu, Dennis; Britz, Vanessa; Schubert, Katharina; Mohnike, Klaus; Storf, Holger; Wagner, Thomas O. F.
How to design a registry for undiagnosed patients in the framework of rare disease diagnosis - suggestions on software, data set and coding system
Orphanet journal of rare diseases: OJRD - London: BioMed Central, 2006, Bd. 16 (2021), insges. 14 S.;
[Imp.fact.: 4.123]

Busse, Mandy; Redlich, Anke; Hartig, Roland; Costa, Serban-Dan; Rathert, Henning; Fest, Stefan; Zenclussen, Ana Claudia
Imbalance between inflammatory and regulatory cord blood B cells following pre-term birth
Journal of reproductive immunology - Oxford: Oxford University Press, Bd. 145 (2021);
[Imp.fact.: 4.054]

Chan, Ming Liang; Qi, Yulan; Larimore, Kevin; Cherukuri, Anu; Seid, Lori; Jayaram, Kala; Jeha, George; Fisheleva, Elena; Day, Jonathan; Huntsman-Labed, Alice; Savarirayan, Ravi; Irving, Melita; Bacino, Carlos A.; Hoover-Fong, Julie; Ozono, Keiichi; Mohnike, Klaus; Wilcox, William R.; Horton, William A.; Henshaw, Joshua
Pharmacokinetics and exposure-response of vosoritide in children with achondroplasia
Clinical pharmacokinetics - Berlin [u.a.]: Springer, 1976, Bd. 60 (2021), insges. 18 S.;
[Imp.fact.: 6.447]

Cormier-Daire, Valerie; AlSayed, Moeenaldeen; Ben-Omran, Tawfeg; Sousa, Sérgio Bernardo; Boero, Silvio; Fredwall, Svein O.; Guillen-Navarro, Encarna; Irving, Melita; Lampe, Christian; Maghnie, Mohamad; Mortier, Geert; Peijin, Zagorka; Mohnike, Klaus
The first European consensus on principles of management for achondroplasia
Orphanet journal of rare diseases: OJRD - London: BioMed Central, 2006, Bd. 16 (2021), insges. 7 S.;
[Imp.fact.: 4.123]

Empting, Susann; Palm, Katja; Mohnike, Klaus
Kongenitaler Hyperinsulinismus - Ursachenforschung und Therapie
Pädiatrie - München: Springer Medizin, Urban u. Vogel, Bd. 33 (2021), 2, S. 40-44;

Hoover-Fong, Julie; Cheung, Moira S.; Fano, Virginia; Hagenas, Lars; Hecht, Jacqueline T.; Ireland, Penny; Irving, Melita; Mohnike, Klaus; Offiah, Amaka C.; Okenfuss, Ericka; Ozono, Keiichi; Raggio, Cathleen; Tofts, Louise; Kelly, Dominique; Shediac, Renée; Pan, Wayne; Savarirayan, Ravi
Lifetime impact of achondroplasia - current evidence and perspectives on the natural history
Bone: cell molecular biology, pathophysiology, treatment ; official journal of the International Bone and Mineral Society - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 1985, Bd. 146 (2021), insges. 15 S.;
[Imp.fact.: 4.398]

Hoyer-Kuhn, Heike-Katharina; Huebner, Angela; Richter-Unruh, Anette; Bettendorf, Markus; Rohrer, Tilman; Kapelari, Klaus; Riedl, Stefan; Mohnike, Klaus; Dörr, Helmuth-Günther; Roehl, Friedrich-Wilhelm; Fink, Katharina; Holl, Reinhard W.; Wölfle, Joachim
Hydrocortisone dosing in children with classic congenital adrenal hyperplasia - results of the German/Austrian registry
Endocrine Connections: an interdisciplinary open access journal ; an official journal of Society for Endocrinology ; European Society for Endocrinology - Bristol: BioScientifica, 2012, Bd. 10 (2021), 5, S. 561-569, insges. 9 S.;
[Imp.fact.: 3.335]

Jamaludeen, Noor; Beyer, Christian; Billing, Ulrike; Vogel, Katrin; Brunner-Weinzierl, Monika; Spiliopoulou, Myra
Potential of point-of-care and at-home assessment of immune status via rapid cytokine detection and questionnaire-based anamnesis
Sensors - Basel: MDPI, 2001, Bd. 21 (2021), 15, insges. 33 S.;
[Imp.fact.: 3.576]

Korthals, Mark; Tech, Laura; Langnaese, Kristina; Gottfried, Anna; Hradsky, Johannes; Thomas, Ulrich; Zenclussen, Ana Claudia; Brunner-Weinzierl, Monika; Tedford, Kerry; Fischer, Klaus-Dieter
Plasma membrane Ca2+ ATPase 1 (PMCA1) but not PMCA4 is critical for B-cell development and Ca2+ homeostasis in mice
European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, 1971, Bd. 51 (2021), 3, S. 594-602;
[Imp.fact.: 5.532]

Liebscher, Laura; Weißenborn, Christine; Langwisch, Stefanie; Gohlke, Björn-Oliver; Preißner, Robert; Rabinovich, Gabriel A.; Christiansen, Nina Merete; Christiansen, Holger; Zenclussen, Ana Claudia; Fest, Stefan
A minigene DNA vaccine encoding peptide epitopes derived from Galectin-1 has protective antitumoral effects in a model of neuroblastoma
Cancer letters - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 509 (2021), S. 105-114;
[Imp.fact.: 8.679]

Lingel, Holger; Meltendorf, Stefan; Billing, Ulrike; Thurm, Christoph; Vogel, Katrin; Majer, Christiane; Prätsch, Florian; Roggenbuck, Dirk; Heuft, Hans-Gert; Hachenberg, Thomas; Feist, Eugen; Reinhold, Dirk; Brunner-Weinzierl, Monika
Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-infected individuals
Journal of autoimmunity - London: Academic Press, Bd. 122 (2021), insges. 8 S.;
[Imp.fact.: 7.094]

Lucas-Herald, Angela K.; Bryce, Jillian; Kyriakou, Andreas; Lindhardt Ljubicic, Marie; Arlt, Wiebke; Audi, Laura; Balsamo, Antonio; Baronio, Federico; Bertelloni, Silvano; Bettendorf, Markus; Brooke, Antonia; Grinten, Hedi L. Claahsen; Davies, Justin H.; Hermann, Gloria; Vries, Liat; Hughes, Ieuan A.; Tadokoro-Cuccaro, Rieko; Darendeliler, Feyza; Poyrazoglu, Sukran; Ellaithi, Mona; Evliyaoglu, Olcay; Fica, Simone; Nedelea, Lavinia; Gawlik, Aneta; Globa, Evgenia; Zelinska, Nataliya; Guran, Tulay; Güven, Ayla; Hannema, Sabine E.; Hiort, Olaf; Holterhus, Paul-Martin; Iotova, Violeta; Mladenov, Vilhelm; Jain, Vandana; Sharma, Rajni; Jennane, Farida; Johnston, Colin; Junior, Gil Guerra; Konrad, Daniel; Gaisl, Odile; Krone, Nils; Krone, Ruth; Lachlan, Katherine; Li, Dejun; Lichiardopol, Corina; Lisa, Lidka; Markosyan, Renata; Mazen, Inas; Mohnike, Klaus; Niedziela, Marek; Nordenstrom, Anna; Rey, Rodolfo; Skaeil, Mars; Tack, Lloyd J. W.; Tomlinson, Jeremy; Weintrob, Naomi; Cools, Martine; Ahmed, S. Faisal
Gonadectomy in conditions affecting sex development - a registry-based cohort study
European journal of endocrinology: EJE - Bristol: BioScientifica Ltd., 1948, Bd. 184 (2021), 6, S. 791-801;
[Imp.fact.: 6.664]

Mooij, Christiaan F.; Tacke, Carline E.; Albada, Mirjam E.; Barthlen, Winfried; Bikker, Hendrika; Mohnike, Klaus; Oomen, Matthijs W. N.; Trotsenburg, A. S. Paul; Zwaveling-Soonawala, Nitash
First report on the use of pasireotide in a case of severe congenital hyperinsulinism due to a homozygous ABCC8 mutation
Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism - Seoul: Soc., 2012, Bd. 26 (2021);

Pierau, Mandy; Arra, Aditya; Brunner-Weinzierl, Monika
Preventing atopic diseases during childhood - early exposure matters
Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Bd. 12 (2021), insges. 14 S.;
[Imp.fact.: 7.561]

Prenzel, Freerk; Ceglarek, Uta; Adams, Ines; Hammermann, Jutta; Issa, Ulrike; Lohse, Gerhild; Mainz, Jochen; Meister, Jochen; Spittel, Dana; Thoss, Karin; Vogel, Mandy; Duckstein, Franziska; Henn, Constance; Hentschel, Julia
Audit of sweat chloride testing reveals analytical errors
Clinical chemistry and laboratory medicine - Berlin [u.a.]: De Gruyter, Bd. 59 (2021), 8, S. 1376-1383;
[Imp.fact.: 3.694]

Savarirayan, Ravi; Tofts, Louise; Irving, Melita; Wilcox, William; Bacino, Carlos A.; Hoover-Fong, Julie; Font, Rosendo Ullot; Harmatz, Paul; Rutsch, Frank; Bober, Michael B.; Polgreen, Lynda E.; Ginebreda, Ignacio; Mohnike, Klaus; Charrow, Joel; Hoernschemeyer, Daniel; Ozono, Keiichi; Alanay, Yasemin; Arundel, Paul; Kagami, Shoji; Yasui, Natsuo; White, Klane K.; Saal, Howard M.; Leiva-Gea, Antonio; Luna-González, Felipe; Mochizuki, Hiroshi; Basel, Donald; Porco, Dania M.; Jayaram, Kala; Fisheleva, Elena; Huntsman-Labed, Alice; Day, Jonathan R. S.
Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia - 2-year results from an open-label, phase 3 extension study
Genetics in medicine - London, UK: Springer Nature, 1998, Bd. 23 (2021), 12, S. 2443-2447;
[Imp.fact.: 8.822]

Schulte am Esch, Jan; Krüger, Martin; Barthlen, Winfried; Förster, Christine; Mohnike, Konrad; Empting, Susann; Benhidjeb, Tahar; Vossschulte, Hendrik
Technical aspects of paediatric robotic pancreatic enucleation based on a case of an insulinoma
The international journal of medical robotics and computer assisted surgery - Chichester: Wiley, 2004, Bd. 17 (2021), 6, insges. 7 S.;
[Imp.fact.: 2.547]

Song, Sijie; Zhu, Yefang; Jorch, Gerhard; Zhang, Xiaoting; Wu, Yan; Chen, Wen; Gong, Hua; Zhou, Ligang; Wang, Xueyan; Zhong, Xiaoyun
A very preterm infant born to mother of mirror syndrome secondary to fetomaternal hemorrhage - a case report
BMC pregnancy and childbirth - London: BioMed Central, 2001, Bd. 21 (2021), insges. 6 S.;
[Imp.fact.: 3.007]

Thomann, Julia; Tittel, Sascha R.; Voss, Egbert; Oeverink, Rudolf; Palm, Katja; Fricke-Otto, Susanne; Kapelari, Klaus; Holl, Reinhard W.; Wölfle, Joachim; Bettendorf, Markus
Guideline adherence and registry recruitment of congenital primary hypothyroidism - data from the German registry for congenital hypothyroidism (HypoDok)
International journal of neonatal screening: open access neonatal screening & neonatal medicine journal - Basel: MDPI, 2015, Bd. 7 (2021), 1, insges. 11 S.;

BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

Mohnike, Klaus
Hypoglykämie
Differenzialdiagnose Pädiatrie - München: Elsevier; Michalk, Dietrich *1944-* . - 2021, S. 605-610

ABSTRACTS

Brückner, Thomas; Lüss, Sebastian; Gleißner, Michael
Manöver zur assistierten Expiration bei Hauptbronchuskompression
DIVI21 Virtuell / Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin , 2021 , 2021, S. 100, Artikel PS05-K14

ANDERE MATERIALIEN

Adler, Jakob; Rißmann, Anke; Kropf, Siegfried; Mohnike, Klaus; Taneva, Elina; Ansorge, Thomas; Zenker, Martin; Wex, Thomas
Estimated prevalence of harmful alcohol consumption in pregnant and nonpregnant women in Saxony-Anhalt (NorthEast Germany) using biomarkers
Alcoholism: clinical and experimental research ; the official journal of the Research Society on Alcoholism and the International Society for Biomedical Research on Alcoholism - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, 1977 - clinical and experimental research ; the official journal of the Research Society on Alcoholism and the International Society for Biomedical Research on Alcoholism, Bd. 45 (2021), 4, S. 819-827;
[Imp.fact.: 3.035]

Rohayem, Julia; Bäumer, Lena Maria; Zitzmann, Michael; Fricke-Otto, Susanne; Mohnike, Klaus; Gohlke, Bettina; Reschke, Felix; Jourdan, Claus; Müller, Herman L.; Dunstheimer, Désirée Patricia Alexandra; Weigel, Johannes; Jorch, Norbert; Müller-Rossberg, Elke; Lankes, Erwin; Gätjen, Imke; Richter-Unruh, Annette; Hauffa, Berthold; Kliesch, Sabine; Krumbholz, Aniko; Brämswig, Jürgen
Semen quality and testicular adrenal rest tumour development in 46,XY congenital adrenal hyperplasia - the importance of optimal hormonal replacement
European journal of endocrinology: EJE - Bristol: BioScientifica Ltd., 1948, Bd. 184 (2021), 4, S. 487-501;
[Imp.fact.: 6.664]

DISSERTATIONEN

Pick, Jonas; Simeoni, Luca [ErwähnteR]; Kalinke, Ulrich [ErwähnteR]
Die Bedeutung von CTLA-4 für IL-17-bildende CD8+ T-Zellen
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, 2-89 Blätter, Illustrationen, Diagramme

Schmidt-Bremme, Katharina; Mpotsaris, Anastasios [ErwähnteR]; Pfäffle, Roland Werner [ErwähnteR]
Semiquantitative Analyse der cerebralen Magnetresonanztomografie bei Kindern mit Achondroplasie mittels Dornheim Segmenter®
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, II-VI, 62 Blätter, Illustrationen, Diagramme

Weise, Christian; Thieme, Hagen [ErwähnteR]; Kirbs, Angela [ErwähnteR]
Einfluss der Transfusion adulter Erythrozytenkonzentrate auf die Entstehung der Retinopathia praematurorum und der Periventrikulärer Leukomalazie bei Frühgeborenen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, 52 Blätter

EXPERIMENTELLE PÄDIATRIE UND NEONATOLOGIE

1. FORSCHUNGSPROFIL

- COVID19 und LongCOVID (BMBF-geförderte Studien)
- Frühkindliches, adaptives Immunsystem (DFG Förderung)
- Chronische Entzündungen, Infektabwehr (EFRE-Projekt)
- Allergieprävention (DFG Förderung)
- Immuntherapien
- Molekulare Mechanismen der T-Zelldifferenzierung
- Mucoviszidose

Arbeitsfassung 2021
ohne redaktionelle Freigabe

PÄDIATRISCHE HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE DER UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK

1. FORSCHUNGSPROFIL

Der Arbeitsbereich pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik Magdeburg erfüllt alle Forderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) zur Kinderonkologie und gehört neben der Universitätskinderklinik Halle zu den beiden kinderonkologischen Zentren in Sachsen-Anhalt. Unser Leistungsspektrum umfasst Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Krebserkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des Immunsystems sowie Störungen der Blutgerinnung im Kindes- und Jugendalter. Junge Erwachsene mit Tumoren, die hauptsächlich im Kindesalter auftreten, werden ebenfalls in unserer Einrichtung, in enger Zusammenarbeit mit den Kollegen der internistischen Onkologie betreut.

Forschungsprojekte: siehe Universitätskinderklinik

Arbeitsfassung 2021
ohne redaktionelle Freigabe

2. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Preisler, Barbara; Pezeshkpoor, Behnaz; Banchev, Atanas; Fischer, Ronald; Zieger, Barbara; Scholz, Ute; Rühl, Heiko; Kemkes-Matthes, Bettina; Schmitt, Ursula; Redlich, Antje Karen; Unal, Sule; Laws, Hans-Jürgen; Olivieri, Martin; Oldenburg, Johannes; Pavlova, Anna
Familial multiple coagulation factor deficiencies (FMCFDs) in a large cohort of patients - a single-center experience in genetic diagnosis
Journal of Clinical Medicine - Basel: MDPI, 2012, Bd. 10 (2021), 2, insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 4.241]

Redlich, Antje Karen; Luster, Markus; Lorenz, Kerstin; Lessel, Lienhard; Rohrer, Tilman; Schmid, Kurt Werner; Frühwald, Michael; Vorwerk, Peter; Kuhlen, Michaela
Age, American Thyroid Association risk group, and response to therapy are prognostic factors in children with differentiated thyroid cancer
The journal of clinical endocrinology & metabolism - Oxford: Oxford University Press, Bd. 106 (2021), insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 5.958]

Redlich, Antje Karen; Pamporaki, Christina; Lessel, Lienhard; Frühwald, Michael; Vorwerk, Peter; Kuhlen, Michaela
Pseudohypoxic pheochromocytomas and paragangliomas dominate in children
Pediatric blood & cancer - New York, NY: Wiley, 2004, Bd. 68 (2021), 7, insges. 10 S.;
[Imp.fact.: 3.167]

Virgone, Calogero; Roganovic, Jelena; Vorwerk, Peter; Redlich, Antje Karen; Schneider, Dominik T.; Janic, Dragana; Bien, Ewa; López-Almaraz, Ricardo; Godzinski, Jan; Osterlundh, Gustaf; Stachowicz-Stencel, Teresa; Brugières, Laurence; Brecht, Ines Beatrice; Thomas-Teinturier, Cécile; Fresneau, Brice; Surun, Aurore; Ferrari, Andrea; Bisogno, Gianni; Orbach, Daniel
Adrenocortical tumours in children and adolescents - the EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations
Pediatric blood & cancer - New York, NY: Wiley, Bd. 68 (2021), Suppl. 4, insges. 11 S.;
[Imp.fact.: 3.167]

Arbeitsfassung 2021
ohne redaktionelle Freigabe