

Kinder- und Jugendklinik

Lehrstuhl für Kinderheilkunde

Adresse

Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533118
Fax: +49 9131 8533113
www.kinderklinik.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher
(bis 30.6.2019)
Prof. Dr. med. Joachim Wölfle (ab 1.7.2019)

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Holm Schneider
Tel.: +49 9131 8533775
Fax: +49 9131 8533113
holm.schneider@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Arzneimitteltherapiesicherheit
- perinatale Programmierung und frühe Determination renaler und kardiovaskulärer Erkrankungen
- genetisch bedingte Hauterkrankungen des Neugeborenen
- Genomveränderungen bei Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter
- Zelldifferenzierungswege in der Entwicklung des Skelettsystems
- experimentelle und translationale Bildgebung
- neonatale Neurologie und Neuroprotektion

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 5
Beschäftigte: 430
• Ärzte: 75
• Wissenschaftler: 15
(davon drittmittelfinanziert: 10)
• Promovierende: 6

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Versorgung von Früh- und Neugeborenen
- pädiatrische Gastroenterologie
- pädiatrische Nephrologie
- Neuropädiatrie
- pädiatrische Endokrinologie
- pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Forschung

Die Forschung an der Kinder- und Jugendklinik ist auf den Bereich der Perinatalmedizin fokussiert. Hier werden krankheitsorientierte experimentelle, präklinische und klinische Studien durchgeführt. Weitere Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen pädiatrische Onkologie und Neuropädiatrie.

Die Kinderklinik verfügt über eine eigene Studienzentrale, die auch als Weiterbildungsstätte für das Gebiet Arzneimittelinformation dient.

Arzneimitteltherapiesicherheit

PI: Prof. Dr. A. Neubert, Prof. Dr. W. Rascher
Aufgrund häufiger Off-label-Anwendungen und fehlender altersgerechter Darreichungsformen sind Neugeborene und Kleinkinder besonders durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler gefährdet. Wir befassen uns seit vielen Jahren mit Methoden zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Dabei werden UAW systematisch erfasst und risikoreiche Medikamente sowie gefährdete Patientengruppen identifiziert. Unser Mitwirken am AMTS-Aktionsplan 2013-2015 (Punkt 16: Erarbeitung von Handlungsempfehlungen für den Einsatz von Arzneimitteln bei Kindern insbesondere im stationären Bereich) hat dazu geführt, dass die Klinik derzeit eine vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinder in Deutschland erstellt. Wir koordinieren das bundesweite, durch den Innovationsfonds geförderte Projekt „KiDSafe“, in welchem die genannte Dosisdatenbank sowie weitere Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit umfassend evaluiert werden. Darüber hinaus sind wir an mehreren EU-geförderten Projekten beteiligt (GAPP, EPTRI, c4c) und haben eine multizentrische Phase-3-Studie zum Einsatz von Clonidin für die Sedierung auf pädiatrischen Intensivstationen (CloSed; s. eigener Bericht) geleitet. Ziel der meisten Projekte ist eine Zulassung der untersuchten Medikamente in der Pädiatrie.

Perinatale Programmierung und frühe Determination renaler und kardiovaskulärer Erkrankungen

PI: Prof. Dr. A. Hartner, PD Dr. F. Fahlbusch
Ziel der Forschung ist es, die Auswirkungen von frühen Störungen in der Organentwicklung auf die Entstehung von Krankheiten im Jugend- und Erwachsenenalter zu verstehen. So wird untersucht, welche Folgen eine genetisch bedingte Reduktion der Nephronenzahl bzw. eine Störung der Nierenentwicklung für Niere und Kreislaufsystem im späteren Leben haben. Hierbei liegt der Fokus auf den Mechanismen der Pathogenese von entzündlichen Nierenerkrankungen, Hypertonie und Herzinsuffizienz. In weiteren Studien soll geklärt werden, welche plazentaren Veränderungen zu Schäden in kindlichen Organsystemen führen können, die die Entstehung von Krankheiten begünstigen. Diese Untersuchungen erfolgen in Kooperation mit dem Perinatalzentrum Mittelfranken und dem Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN.

Genetisch bedingte Hauterkrankungen des Neugeborenen

PI: Prof. Dr. H. Schneider
Im Zentrum der Forschungsaktivitäten steht die Aufklärung molekularer Pathomechanismen und die Entwicklung therapeutischer Strategien für Genodermatosen, d. h. Erbkrankheiten der Haut und ihrer Anhangsgebilde. Solche Krankheiten können schon im Neugeborenenalter mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen. Neben der Haut sind oft auch andere Organe, z. B. Auge, Ohr und Lunge, von krankhaften Veränderungen betroffen. Erste systematische Studien an Patienten unterschiedlichen Alters erlaubten die Erfassung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen als Voraussetzung für gezielte Behandlungsansätze. An Mausmodellen der Epidermolysis bullosa, der lamellären Ichthyose und der ektodermalen Dysplasie untersuchen wir in DFG-geförderten Projekten Möglichkeiten des pränatalen Proteinersatzes bzw. der Genterapie *in utero*. Wir waren federführend an der ersten therapeutischen Studie an Kindern mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie beteiligt. Dabei wurden Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit einem Ektodysplasie-A1-Ersatzprotein in der frühesten postnatalen Entwicklungsphase geprüft. Basierend auf überzeugenden tierexperimentellen Daten, den Ergebnissen dieser klinischen Studie sowie dem Erfolg mehrerer individueller Heilversuche vor der Geburt, bereiten wir derzeit eine Phase-3-Studie zur pränatalen Verabreichung des Ersatzproteins vor.

Genomveränderungen bei Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

PI: Prof. Dr. M. Metzler
Krebszellen weisen charakteristische genetische Veränderungen auf, die nicht nur für die Tumorentstehung und -entwicklung Bedeutung haben, sondern auch als molekulare Marker zum spezifischen Nachweis der Tumorzellen – bei Diagnosestellung, Monitoring des Therapieansprechens und Rezidiverkennung – von Interesse sind. Neben solchen Veränderungen analysieren wir bei ausgewählten Tumorarten auch Keimbahnmutationen, die für das Auftreten von Tumoren in jungem Lebensalter prädisponieren. Als nationale Studienzentrale für die chronisch-myeloische Leukämie im Kindes- und Jugendalter beschäftigen wir uns außerdem intensiv mit klinischen und biologischen Aspekten dieser Modellkrankheit.

Zelldifferenzierungswege in der Entwicklung des Skelettsystems

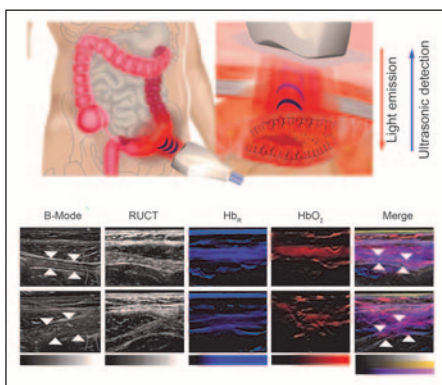
PI: Prof. Dr. M. Rauh, Prof. Dr. H. Schneider
Um die Rolle spezieller Signalmoleküle bei skelettalen Differenzierungsprozessen aufzuklären, nutzen wir ein breites Methodenspektrum, das

von Genexpressionsanalysen und immunhistochemischen Ansätzen über Osteogenesemodelle *in vitro* und *in vivo* bis zur massenspektrometrischen Bestimmung verschiedener Enzymaktivitäten reicht. Weiterhin beschäftigen wir uns mit der gezielten Differenzierung von Stammzellen aus Nabelschnurblut in Knochen- und Knorpelzellen. Diese könnten z. B. genutzt werden, um Ersatzgewebe für den Verschluss von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – der häufigsten angeborenen Fehlbildung – herzustellen und betroffenen Kindern so zusätzliche Operationen zu ersparen.

Experimentelle und translationale Bildgebung

PI: Dr. F. Knieling

Konventionelle diagnostische Bildgebungsverfahren sind oft invasiv, mit Komplikationsrisiken verbunden und kosten viel Zeit. Diese Einschränkungen potenzieren sich bei Kindern und Jugendlichen mit noch besonders vulnerablen Organismus. Licht- und schallgestützte bildgebende Verfahren, wie die multispektrale optoakustische Tomographie (MSOT), bieten neue Möglichkeiten für nicht-invasive Diagnostik. Gepulstes Laserlicht im Nahinfrarotbereich führt dabei zur Entstehung von Ultraschallwellen, die mit speziellen Sonden aufgezeichnet werden. Unsere aktuellen Forschungsprojekte verbinden MSOT und andere bildgebende Verfahren mit Aspekten aus Grundlagenforschung und klinischer Pädiatrie, um eine rasche Übertragung der Erkenntnisse in den diagnostischen Alltag zu ermöglichen.



Das Prinzip der multispektralen optoakustischen Tomographie

Neonatale Neurologie und Neuroprotektion

PI: Prof. Dr. R. Trollmann

Forschungsschwerpunkte dieser Arbeitsgruppe sind die Früherkennung perinatal erworbener Hirnläsionen und die Neuroprotektion. An einem etablierten Mausmodell der perinatalen

Hypoxie untersuchen wir molekulare Effektormechanismen des unreifen Gehirns nach Schädigung durch Hypoxie und Exzitotoxizität sowie neuroprotektive Behandlungsansätze (u.a. Erythropoietin und Prolyl-Hydroxylase-Inhibitoren). Wir analysieren die Auswirkungen einer akuten Hypoxie auf die frühe neuronale Migration, die Angiogenese, die Gliazell- und die Blut-Hirnschrankenfunktion sowie Effekte pharmakologischer Interventionen zur Stabilisierung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF). Zudem haben wir an einem Mausmodell neonataler Anfälle die altersspezifische Wirkung exzitatorischer Neurotransmitter im unreifen Gehirn charakterisiert. Die begleitende Untersuchung Hypoxie-induzierter neuroinflammatorischer Mechanismen *in vitro* sowie tierexperimentell dient der Weiterentwicklung von Projekten zur Neuroprotektion über die Neonatalzeit hinaus.

Lehre

Die Kinder- und Jugendklinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Human- und Zahnmedizin. Daneben werden spezielle Forschungsseminare und interdisziplinäre Veranstaltungen angeboten. An einem eigens für die Bedürfnisse der Neonatologie und der pädiatrischen Intensivmedizin hergestellten Notfall-Simulator wird der Umgang mit Notfällen geübt und im Team analysiert. Dabei erfolgt auch eine Aufarbeitung realer Zwischenfälle aus dem Klinikalltag.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Neubert A, Baarslag MA, Dijk MV, Rosmalen JV, Standing JF, Sheng Y, Rascher W, Roberts D, Winslade J, Rawcliffe L, Hanning SM, Metsvaht T, Giannuzzi V, Larsson P, Pokorná P, Simonetti A, Tibboel D; CLOSED Consortium. The CLOSED trial; CLONidine compared with midazolam for SEDation of paediatric patients in the intensive care unit: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017, 7:e016031

Hübner H, Strick R, Wachter DL, Kehl S, Strissel PL, Schneider-Stock R, Hartner A, Rascher W, Horn LC, Beckmann MW, Rübner M, Fahlbusch FB. Hypermethylation and loss of Retinoic Acid Receptor Responder 1 expression in human choriocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2017, 36:165

Knieling F et al. Multispectral optoacoustic tomography for assessment of Crohn's disease activity. *N Engl J Med* 2017, 376:1292-1294

Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, Wahlbuhl M, Kowalczyk-Quintas C, Vigolo M, Kirby N, Tannert C, Rompel O, Rascher W, Beckmann MW, Schneider P. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med* 2018, 378:1604-1610

Anderson ND et al. Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors. *Science* 2018 Aug 31;361(6405)

Trollmann R, Mühlberger T, Richter M, Boie G, Feigenspan A, Brackmann F, Jung S. Differential regulation of angiogenesis in the developing mouse brain in response to exogenous activation of the hypoxia-inducible transcription factor system. *Brain Res* 2018, 1688:91-102

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Grange, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis: USA

Dr. P. Schneider, Department of Biochemistry, University of Lausanne, Epalinges: Schweiz

Dr. O. Delattre, INSERM U830, Institut Curie, Paris: Frankreich

Prof. Dr. D. Reinhardt, Department of Anatomy & Cell Biology, McGill University, Montreal: Kanada

Prof. Dr. Catherine Tuleu, University College London, London: Großbritannien

Prof. Dr. Dick Tibboel, Erasmus Medical Center, Rotterdam: Niederlande

Department of Pediatrics and Adolescent Medicine

Chair of Pediatrics

Address

Loschgestraße 15
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8533118
Fax: +49 9131 8533113
www.kinderklinik.uk-erlangen.de

Director

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher
(until 30.6.2019)
Prof. Dr. med. Joachim Wölfle (as of 1.7.2019)

Contact

Prof. Dr. med. Holm Schneider
Phone: +49 9131 8533775
Fax: +49 9131 8533013
holm.schneider@uk-erlangen.de

Research focus

- Medication safety
- Perinatal programming and early determination of renal and cardiovascular disorders
- Genetic skin diseases of the neonate
- Genomic aberrations in childhood malignancies
- Differentiation pathways during skeletal development
- Experimental and translational imaging
- Perinatal hypoxic brain injury and neuroprotection

Structure of the Chair

Professorships: 5
Personnel: 430
• Doctors (of Medicine): 75
• Scientists: 15 (thereof funded externally: 10)
• Graduate students: 6

Clinical focus areas

- Medical care of preterm and term newborn infants
- Pediatric gastroenterology
- Pediatric nephrology
- Neuropediatrics
- Pediatric endocrinology
- Pediatric oncology and hematology

Research

Research at the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine is focused on the area of perinatal medicine. This involves disease-oriented experimental, preclinical, and clinical studies. Further main research interests lie in the fields of pediatric oncology and neuropediatrics. The Department has its own clinical trial center which also serves as an accredited institution for professional training in the field of drug information.

Medication safety

PI: Prof. Dr. A. Neubert, Prof. Dr. W. Rascher
Newborns and infants are particularly at risk for adverse drug reactions and medication errors due to common off-label use and lack of age-appropriate formulations. We have been working for many years on methods to improve medication safety. Data on adverse drug reactions are being collected systematically; high-risk medications have been detected and particularly vulnerable groups of patients have been identified. Our contribution to the "AMTS-Aktionsplan 2013-2015" (item 16: Development of recommendations for the use of drugs in children particularly in the inpatient care) led to current BMG-funded activities of our Department to establish an evidence-based dosing information database for children in Germany. We are also in charge of the country-wide project "KiDSafe" funded by the Innovation Funds. Within this project the aforementioned dosing database (pediatric formulary) and other measures to increase medication safety are being evaluated in detail. Moreover, we actively participate in several EU-funded projects (e. g. GAPP, EPTRI, c4c) and have coordinated a multicenter phase 3 study to investigate the use of clonidine as sedative agent in pediatric intensive care units (CloSed; compare own report). The aim of most projects is a pediatric-use marketing authorization for the studied drugs.

Perinatal programming and early determination of renal and cardiovascular disorders

PI: Prof. Dr. A. Hartner, PD Dr. F. Fahlbusch
Our research aims at elucidating the consequences of an early impairment of organ development for the pathogenesis of diseases during adolescence and adult life. To this purpose, the sequelae of a congenital reduction of nephron numbers or disruption of renal development for the kidney and the cardiovascular system are being studied. We have been focusing on the pathogenetic mechanisms of inflammatory renal disease, hypertension, and heart failure. In further studies, we are attempting to clarify which placental alterations may lead to defects in organ systems of the offspring and can expedite the onset of later disease. These studies are being performed in collaboration with the Perinatal Center of Middle Franconia and the Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN.

Genetic skin diseases of the neonate

PI: Prof. Dr. H. Schneider
Our primary research goal is to identify pathogenetic mechanisms underlying genodermatoses (hereditary disorders of the skin and its

appendages) at the molecular level and to develop appropriate therapeutic approaches. Some of these diseases may be associated with life-threatening complications already in the first weeks after birth. In addition to the skin, other organs, such as eye, ear, and lung, are frequently affected by pathogenetic processes. First systematic natural history studies in patients of different age groups allowed the characterization of genotype-phenotype relationships as a prerequisite for specific therapeutic attempts. In DFG-funded projects, we have been investigating the feasibility of prenatal protein replacement or gene therapy in mouse models of epidermolysis bullosa, lamellar ichthyosis, and hypohidrotic ectodermal dysplasia. We coordinated the first clinical trial in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia, a multicenter study to evaluate the safety and efficacy of a recombinant ectodysplasin A1 administered at the earliest stage of postnatal development. Based on promising preclinical data, the results of this clinical trial, and the success of named-patient use case studies, we are currently preparing a phase 3 trial to investigate such protein replacement therapy *in utero*.

Genomic aberrations in childhood malignancies

PI: Prof. Dr. M. Metzler
Cancer cells show characteristic genetic alterations which are important not only for tumorigenesis and disease progression, but also as molecular markers allowing the detection of specific tumor cells – for diagnostic purposes, monitoring of tumor response to therapy, and for relapse recognition. Besides investigating such molecular markers, we have been analyzing germ-line mutations of selected tumor types that predispose to malignancies early in life. As national study center for chronic myeloid leukemia in childhood and adolescence, we are continuing intense research on clinical and biological aspects of this model disease.

Differentiation pathways during skeletal development

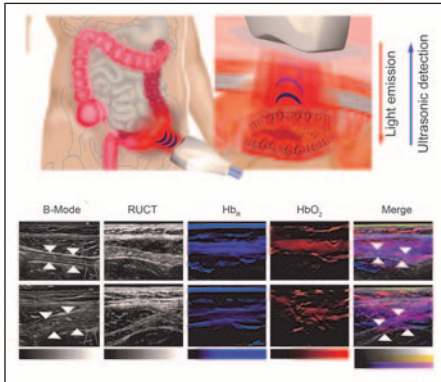
PI: Prof. Dr. M. Rauh, Prof. Dr. H. Schneider
To clarify the role of certain signaling molecules during skeletal development, we have been using a broad spectrum of methods including gene expression assays, immunohistochemistry, models of osteogenesis *in vitro* and *in vivo*, and determination of various enzyme activities by mass spectrometry. A related research project is focused on the controlled differentiation of cord blood-derived mesenchymal stem cells into osteoblasts and chondrocytes. These cells could be used for autografts, e.g. in the treatment of

cleft lip and palate (the most frequent congenital malformation) to reduce the number of surgical interventions required.

Experimental and translational imaging

PI: Dr. F. Knieling

Conventional diagnostic imaging methods are often invasive, time-consuming, and harbor risks for complications. These limitations potentiate in children and adolescents, whose organisms are particularly vulnerable. Light- and sound-based imaging approaches, like multispectral optoacoustic tomography (MSOT), offer novel opportunities to perform non-invasive diagnostics. Pulsed laser light in the near-infrared spectrum leads to the generation of ultrasonic waves, which are received by special transducers. Our current projects combine MSOT and other imaging technologies with aspects of basic research and clinical pediatrics to achieve rapid translation of the findings into routine diagnostic procedures.



The principle of multispectral optoacoustic tomography

Neonatal neurology and neuroprotection

PI: Prof. Dr. R. Trollmann

The research of this group is focused on the early detection of perinatally acquired brain lesions and neuroprotection. In an established mouse model of perinatal hypoxia, we have been investigating molecular effector mechanisms of the immature brain after perinatal damage due to hypoxia and excitotoxicity as well as neuroprotective strategies, e.g. administration of erythropoietin and prolyl hydroxylase inhibitors. We are studying the impact of acute hypoxia on early neuronal migration, angiogenesis, astrocytic, and blood-brain barrier function and have been evaluating approaches to pharmacological stabilization of hypoxia-inducible transcription factors (HIF). Moreover, age-specific effects of excitotoxic stimuli on the

regulation of excitatory neurotransmitter systems during early development are being characterized in a mouse model of neonatal seizures. The investigation of hypoxia-induced neuroinflammatory mechanisms *in vitro* and in animal models also stimulates the progress of projects on neuroprotective strategies beyond the neonatal period.

Teaching

The Department of Pediatrics and Adolescent Medicine participates with compulsory and elective courses in the degree programs in Medicine and Dentistry. Alongside traditional teaching, special research seminars and interdisciplinary courses are offered. An „emergency care simulator“, adapted to the needs of neonatology and pediatric intensive care, enables the training of emergency medical procedures and team-work analysis of the management strategies applied. This includes regular reviews of real emergency situations experienced in our clinic.

Individual researchers supervise Bachelor's and Master's theses as well as MD and PhD theses.

Selected publications

Neubert A, Baarslag MA, Dijk MV, Rosmalen JV, Standing JF, Sheng Y, Rascher W, Roberts D, Winslade J, Rawcliffe L, Hanning SM, Metsvaht T, Giannuzzi V, Larsson P, Pokorná P, Simonetti A, Tibboel D; CLOSED Consortium. The CLOSED trial; CLONidine compared with midazolam for Sedation of paediatric patients in the intensive care unit: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017, 7:e016031

Hübner H, Strick R, Wachter DL, Kehl S, Strissel PL, Schneider-Stock R, Hartner A, Rascher W, Horn LC, Beckmann MW, Rübner M, Fahlbusch FB. Hypermethylation and loss of Retinoic Acid Receptor Responder 1 expression in human choriocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2017, 36:165

Knieling F et al. Multispectral optoacoustic tomography for assessment of Crohn's disease activity. *N Engl J Med* 2017, 376:1292-1294

Schneider H, Faschingbauer F, Schuepbach-Mallepell S, Körber I, Wohlfart S, Dick A, Wahlbuhl M, Kowalczyk-Quintas C, Vigolo M, Kirby N, Tannert C, Rompel O, Rascher W, Beckmann MW, Schneider P. Prenatal correction of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *N Engl J Med* 2018, 378:1604-1610

Anderson ND et al. Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors. *Science* 2018 Aug 31;361(6405)

Trollmann R, Mühlberger T, Richter M, Boie G, Feigenspan A, Brackmann F, Jung S. Differential regulation of angiogenesis in the developing mouse brain in response to exogenous activation of the hypoxia-inducible transcription factor system. *Brain Res* 2018, 1688:91-102

International cooperations

Prof. Dr. T. Grange, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis: USA

Dr. P. Schneider, Department of Biochemistry, University of Lausanne, Epalinges: Switzerland

Dr. O. Delattre, INSERM U830, Institut Curie, Paris: France

Prof. Dr. D. Reinhardt, Department of Anatomy & Cell Biology, McGill University, Montreal: Canada

Prof. Dr. Catherine Tuleu, University College London, London: UK

Prof. Dr. Dick Tibboel, Erasmus Medical Center, Rotterdam: The Netherlands