

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. Joachim Wölfle

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- Arzneimitteltherapiesicherheit
- Perinatale Programmierung und Determination renaler/kardiovaskulärer Erkrankungen
- Seltene endokrine Erkrankungen, insbes. Störungen des Längenwachstums
- 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: 81
• Wissenschaftler: 15
(davon drittmittelfinanziert: 10)
• Promovierende: 6

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Versorgung von Früh- und Neugeborenen
- Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie
- Pädiatrische Gastroenterologie
- Pädiatrische Nephrologie
- Neuropädiatrie
- 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 Endokrinologie/Diabetologie, Onkologie, Neuropädiatrie und Pharmakotherapie.

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

Arzneimitteltherapiesicherheit

PI: Prof. Dr. A. Neubert
Wir befassen uns seit vielen Jahren mit der pädiatrischen Arzneimitteltherapie und hier insbesondere mit Methoden zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Unser Mitwirken an den AMTS-Aktionsplänen (2013-2015 und 2016-2019) hat dazu geführt, dass in der Klinik eine vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinder in Deutschland erstellt und kostenfrei zur Nutzung durch Angehörige der Heilberufe zur Verfügung gestellt wurde (kinderformularium.de). Darüber hinaus koordinieren wir das bundesweite, durch den Innovationsfonds geförderte Projekt „KiDSafe“, in welchem die genannte Dosisdatenbank sowie weitere Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit umfassend evaluiert werden. Insgesamt wurden im diese Untersuchung deutschlandweit mehr als 42500 Patienten aus ganz Deutschland eingeschlossen. Zusätzlich sind wir Mitglied in den Europäischen Netzwerken c4c und EPTRI mit dem Ziel die pädiatrische klinische und präklinische Forschung europaweit zu fördern. Weitere Projekte beinhalten die die Entwicklung eines Algorithmus zur Identifizierung von arzneimittelbedingten stationären Aufnahme sowie die Problematik nicht geeigneter Darreichungsformen 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 Gentherapie *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 Ektodysplasien-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.

Physiologie und Pathophysiologie von Störungen des Längenwachstums

PI: Prof. Dr. J. Woelfle

Längenwachstum ist ein zentrales Phänomen der Kindheit, das häufig als Indikator für An-/Abwesenheit von Gesundheit genutzt wird. Störungen können dabei sowohl zu unterdurchschnittlichem Längenwachstum mit dem Risiko eines Kleinwuchses, aber auch zu übermäßigem Wachstum mit der Folge eines Hochwuchses führen. In diesem Bereich beschäftigen wir uns mit genetischen und epigenetischen Ursachen von Wachstumsstörungen, insbesondere Störungen der Signaltransduktion nach Aktivierung des Wachstumshormonrezeptors und der transkriptionellen Regulation von Mitgliedern der WH-IGF-1-Achse.

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 Keimbahn-Mutationen, 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

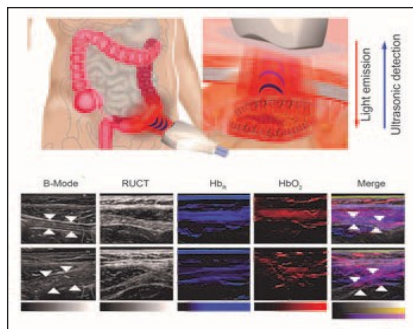
PI: Prof. Dr. M. Rauh, Prof. Dr. H. Schneider

Um die Rolle spezieller Signalmoleküle bei skelettalen Differenzierungsprozessen aufzuklären, nutzen wir ein breites Methodenspektrum, 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 Bildung

PI: Dr. F. Knieling

Konventionelle diagnostische Bildgebungsmethoden 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 der 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, neurotrophe Wachstumsfaktoren). Wir analysieren die Auswirkungen einer akuten Hypoxie auf die frühe neuronale Migration, die Angiogenese, die Gliazell- und die Blut-Hirn-Schrankenfunktion sowie Effekte pharmakologischer Interventionen zur Stabilisierung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF). Zudem haben wir an einem Mausmodell neonataler Anfälle die Wirkung exzitotoxischer Stimuli auf zentrale Mechanismen der frühen ZNS-Reifung mit dem Ziel charakterisiert, spezifische Signalwege (u.a. ADAR-Regulation, RNA editing) als Ansatz für altersspezifische neuroprotektive Therapieoptionen zu

identifizieren. Analysen Hypoxie-induzierter neuroinflammatorischer Mechanismen *in vitro* sowie tierexperimentell dienen 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

Zahn J, Hoerning A, Trollmann R, Rascher W, Neubert A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 23;12(6):583.

Eberl S, Ahne G, Toni I, Standing J, Neubert A. Safety of clonidine used for long-term sedation in paediatric intensive care: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Dec 23. doi: 10.1111/bcp.14552.

Schmidt M, Rauh M, Schmid M, Huebner H, Ruebner M, Wachtveitl R, Cordasic N, Rascher W, Menendez-Castro C, Hartner A, Fahlbusch FB. Influence of Low Protein Diet-Induced Fetal Growth Restriction on the Neuroplacental Corticosterone Axis in the Rat. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2019) 10:124

Regensburger AP, Fonteyne LM, Jüngert J, Wagner AL, Gerhalter T, Nagel AM, Heiss R, Flenkenthaler F, Qurashi M, Neurath MF, Klymiuk N, Kemter E, Fröhlich T, Uder M, Woelfle J, Rascher W, Trollmann R, Wolf E, Waldner MJ, Knieling F. Detection of collagens by multispectral optoacoustic tomography as an imaging biomarker for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1905-1915.

Krieg P, Dick A, Latzko S, Rosenberger S, Meyer J, Crumrine D, Hielscher T, Elias PM, Rauh M, Schneider H. Conditional Alox12b knockout: degradation of the corneocyte lipid envelope in a mouse model of autosomal recessive congenital ichthyoses. *J Invest Dermatol* 2020, 140:249-253 378:1604-1610

Plamper M, Gohlke B, Schreiner F, Woelfle J. Phenotype-Driven Diagnostic of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Macrocephaly, But Neither Height nor Weight Development, Is the Important Trait in Children. *Cancers (Basel)*. 2019, 11(7):975.

Schulte S, Gohlke B, Schreiner F, Gruenewald M, Fimmers R, Stoffel-Wagner B, Bartmann P, Woelfle J. Thyroid Function in Monozygotic Twins with Intra-twin Birth Weight Differences: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr*. 2019 Aug;211:164-171

Jung S, Ballheimer YE, Brackmann F, Zoglauer D,

Geppert CI, Hartmann A, Trollmann R. Seizure-induced neuronal apoptosis is related to dysregulation of the RNA-edited GluR2 subunit in the developing mouse brain. *Brain Res*. 2020 May 15;1735:146760. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146760.

Jung S, Topf HG, Boie G, Trollmann R. C1 Esterase Inhibitor Reduces BBB Leakage and Apoptosis in the Hypoxic Developing Mouse Brain. *Neuromolecular Med*. 2020 Mar;22(1):31-44. doi: 10.1007/s12017-019-08560-8.

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