

Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ Direktor: Professor Dr. Karl Welte

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Abteilung wurde in den letzten 10 Jahren maßgeblich durch die klinische Forschung und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämie und der angeborenen Erkrankungen der Blutbildung bestimmt (siehe a und b).

Die Abteilung ist mit ihren Projekten, insbesondere Projekte zur Erforschung der Erkrankung der Blutbildung, einbettet in einen Sonderforschungsbereich (SFB 566, Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege, Signalwege als therapeutische Zielstrukturen), dessen Sprecher Prof. Welte ist. Weiter werden von der Abteilung (Prof. Klein) die DFG-Forschergruppe „Stammzelltransplantation und Immunmodulation – molekulare Therapieansätze in der Pädiatrie“ und das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierte Netzwerk „Bone marrow failure syndromes“ von der Abteilung maßgeblich geleitet.

a) Akute myeloische Leukämie (AML). Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte internationale Therapieoptimierungsstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) zur Behandlung der kindlichen akuten myeloischen Leukämie (AML). Die Studienzentrale (Leiter: PD Dr. D. Reinhardt), das zytomorphologische Referenzlabor und die Zell- und DNA-Bank der Studie sind in der Abteilung angesiedelt. Zusätzlich zur klinischen Forschung werden in den Laboren eine ganze Reihe von Forschungsprojekten zur AML durchgeführt (z. B. Down-Syndrome und AML).

b) Akute lymphoblastische Leukämie (ALL): Die Leitung der deutschlandweiten und von der Deutschen Krebshilfe geförderten Therapieoptimierungsstudie der kindlichen ALL ist im Juli 2005 von Hannover nach Kiel umgezogen. Professor Schrappe, Leiter der Studie, hatte zuvor den Ruf auf die Leitung der Kinderklinik in Kiel angenommen. Die Forschung wird nun an beiden Standorten, Hannover und Kiel, durchgeführt. Die im folgenden aufgeführten ALL-Projekte sind nach wie vor in Hannover angesiedelt.

c) Angeborene Erkrankungen der Blutbildung,- Schwere kongenitale Neutropenie,- Angeborene Thrombozytopenien. Bei diesen beiden kongenitalen Störungen der Blutbildung werden die Pathomechanismen der Erkrankungen bzw. der Entwicklung von sekundären Leukämien und aplastischen Anämien untersucht. Ein in Hannover geleitetes Netzwerk, gefördert durch die EU und das BMBF, erfasst diese Patienten europaweit bzw. weltweit.

d) Entwicklung einer Gentherapie für das Wiskott-Aldrich-Syndrom als Basis für eine zukünftige klinische Therapiestudie zur Behandlung von Patienten mit dieser Krankheit

e) Hämatopoetische Stammzellbiologie mit Schwerpunkt auf der Identifizierung von Faktoren, die an Reifungsprozessen und Migration von Zellen beteiligt sind

f) Modulation des Immunsystems durch genetisch modifizierte dendritische Zellen

Forschungsprojekte

Risikoadaptierte Therapie der akuten myeloischen Leukämien im Kindesalter

Zur Optimierung der Behandlung von Kindern mit akuten myeloischen Leukämien (AML) ist die Identifikation von Risikokriterien und prognostischen Faktoren erforderlich. Bereits in der AML-BFM Studie 1983 konnten anhand der Morphologie und des Therapieansprechens Risikogruppen identifiziert werden, so dass die Therapieintensität angepasst werden konnte.

Allerdings ist die rein morphologische Bestimmung residualer Blasten durch eine geringe Sensitivität und Spezifität limitiert. Mit der quantitativen RT-PCR und der multiparametrischen Immunphänotypisierung stehen zwei Methoden zur Verfügung, die theoretisch eine sensitivere und spezifischere Diagnostik erlauben. Trotz der hohen Sensitivität der quantitativen PCR besteht allerdings die Einschränkung, dass nur etwa 25% der AML im Kindesalter Translokationen mit den entsprechenden Fusionsprodukten aufweisen, so dass die Methode nur bei einer kleinen Zahl von Patienten anwendbar ist. Die quantitative Bestimmung der Fusionsgene im Therapieverlauf erlaubte keine prognostische Aussage.

Im Gegensatz zur PCR der Fusionsgene lässt sich bei nahezu allen AML ein leukämie-assoziiertes Immunphänotyp (LAIP) identifizieren.

In dem multizentrischen Forschungsprojekt zur Evaluation der prognostischen Bedeutung der Minimalen Resterkrankung bei der AML im Kindesalter erfolgte zunächst eine umfassende Standardisierung der Methodik in Bezug auf Sensitivität und Spezifität und der prognostisch relevanten Grenzwerte, um die Anwendung in den beteiligten Referenzlaboren der AML-BFM Studie in Münster/Hannover, Wien, Prag und Göttingen zu ermöglichen.

Dabei wurden die angewandten leukämie-assoziierten Antikörper-Kombinationen zunächst bei 39 Kindern ohne eine Leukämie getestet und so die Spezifität definiert (Tab. 1). Außerdem erfolgten vergleichende Analysen in den verschiedenen Laboren, um die einheitliche

	Antigen-kombination	Mittelwert (MW) [%]	SD [%]	Häufigkeit bei Diagnose ¹
niedrige Spezifität	CD13/33/34	0,49	0,42	88%
	CD34/38/HLA-DR	0,23	0,22	
	CD15/34/33	0,12	0,11	
	CD15/17/34 ⁺ /33	0,09	0,1	
mittlere Spezifität	CD34/7/33	0,04	0,09	71%
	CD2/33/34	0,07	0,07	
	CD13/33/34 ⁺ /4low	0,07	0,05	
hohe Spezifität	CD2/13/33/34	0,02	0,02	33%
	CD34/19/33	0,01	0,01	
	CD10/34/33	0,01	0,01	
	CD34 ⁺ /56/33	0	0	
	moAB7.1/34 ⁺ /33	0	0,01	

Tab. 1: Spezifität verschiedener leukämie-assoziiertes Immunphänotypen

Methodik und Sensitivität zu belegen. In Verdünnungsversuchen konnte auch die Sensitivität jeder Kombination bestimmt werden. Dabei wurden drei Gruppen von LAIP identifiziert:

Da diese Werte lediglich die Nachweisbarkeit leukämischer Blasten definieren, folgte im nächsten Schritt die Festlegung von Grenzwerten, die eine prognostische Aussage erlauben und damit therapeutische Konsequenzen begründen können. Hierzu erfolgte die Untersu-

chung bei 65 Kindern mit AML, von denen 25 ein Rezidiv erlitten.

Die Bestimmung residualer Blasten erfolgte an 4 Zeitpunkten (MRD-Zeitpunkten) im Therapieverlauf (Abb.1).

Aufgrund der Abhängigkeit von der Therapie mussten diese prognostisch relevanten Grenzwerte für jeden MRD-Zeitpunkt separat bestimmt werden. Die entsprechend definierten Grenzwerte wurden dann in der eigentlichen prospektiven Studie angewandt (Tab. 2).

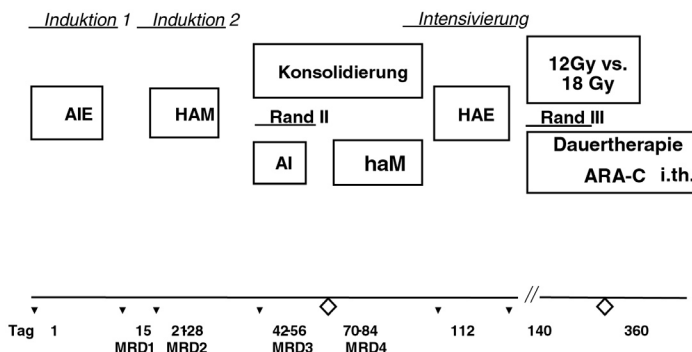


Abb.1: Übersicht der Therapiestudie AML-BFM 98 Studie. Angeben sind die Zeitpunkte 1 bis 4 der Minimalen Resterkrankung (MRD)-Bestimmung. AIE: Cytarabin, Idarubicin, Etoposide; HAM; Hochdosis Cytarabin, Mitoxantrone; AI: Cytarabine, Idarubicin; haM: mittelhochdosiertes Cytarabin, Mitoxantrone; HAE: Hochdosis Cytarabin, Etoposide

Spezifität der Immunphänotypen	Angabe in Prozent der weißen Blutzellen	MRD			
		MRD ₁ %	MRD ₂ %	MRD ₃ %	MRD ₄ %
low CD13/33/34 CD34/38/HLA-DR CD33/34 CD33/34/117	2				
medium CD15/33/117 CD15/33/34 CD15/117/33/34 CD7/33/34	2	1,8	1,3		
high CD2/33/34 CD19/33/34 CD56/33/34	0,6	0,3	0,3	0,2	
very high CD19/56/33/34	0,4	0,1	0,1	0,1	

Tab. 2: Prognostisch relevante Grenzwerte der immunologischen MRD-Diagnostik an verschiedenen Zeitpunkten der MRD-Bestimmung. Abhängigkeit der Grenzen von der Spezifität des Immunphänotyps und dem Zeitpunkt im Therapieverlauf

Zwischen 7/2001 und 7/2003 wurden insgesamt 150 Protokollpatienten der AML-BFM Studie in die prospektive Analyse eingeschlossen. Die Auswertung ergab, dass das ereignisfreie Überleben (EFS) der Kinder, die an mindestens 3 MRD-Zeitpunkten positiv waren, signifikant ungünstiger war im Vergleich zu den Patienten mit negativen MRD-Bestimmungen (3-Jahres-EFS 31±11% versus 65±5%; p<0,02; Abb. 2).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die MRD-Zeitpunkte MRD1 und MRD 2 die höchste prognostische Relevanz aufwiesen: kumulative Inzidenz Rezidiv/Non-Response: 48±10% versus 25±6%, pGray=0,02 und 48±7% versus 25±6%, pGray=0,01 (Abb. 3).

Somit stellt die standardisierte Immunphänotypisierung eine sensitive Methode zur Bestimmung des Therapieansprechens dar. Einschränkend muss allerdings vermerkt werden,

dass in der multiparametrischen Analyse bisherige Risikofaktoren wie die Zytogenetik und das morphologische Therapieansprechen eine vergleichbare prognostische Aussage erlauben, so dass eine allein auf der Immunphänotypisierung basierende Therapiestratifizierung unzureichend ist. In der laufenden Studie AML-BFM 2004 wird deshalb der Ansatz verfolgt, die Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung des Therapieansprechens durch die Kombination der morphologischen Befundung und der Immunphänotypisierung an Tag 28 zu optimieren. Die

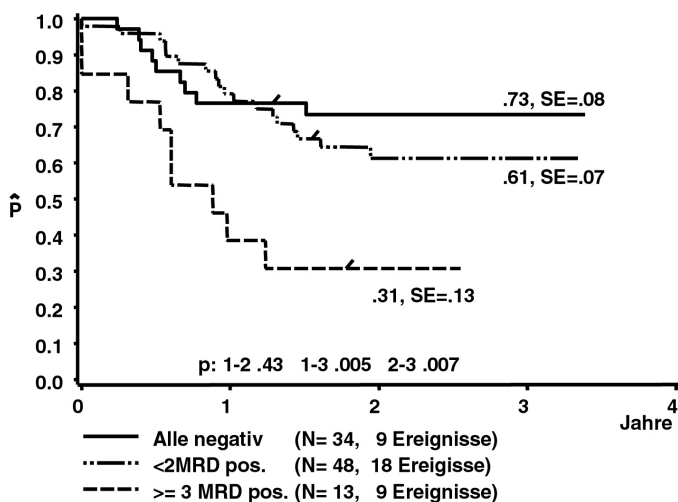


Abb. 2: 3-Jahres Ereignisfreies Überleben: Prognostische Aussage der MRD-Diagnostik

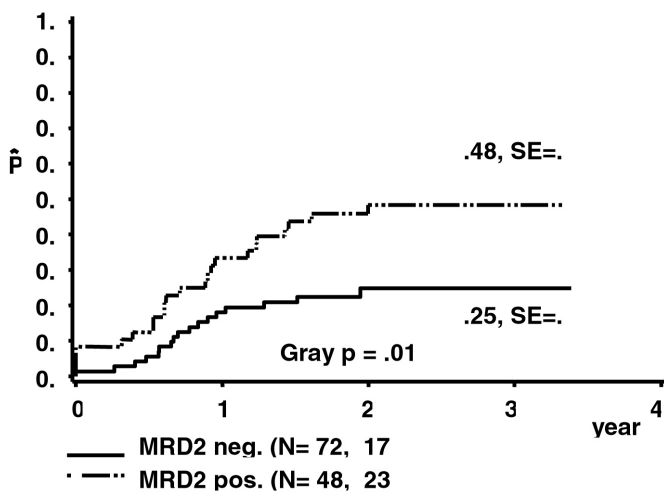


Abb. 3: Kumulative Inzidenz Rezidiv/Non-Response: Relevanz des MRD-Zeitpunktes 2

Ergebnisse dieser Untersuchungen sind zur Veröffentlichung eingereicht („Minimal Residual Disease Monitoring in Childhood Acute Myeloid Leukemia can predict outcome, but has no additional impact for risk group stratification“; C. Langebrake, U. Creutzig, M. Dworzak, O. Hrusak, E. Mejstrikova, F. Griesinger, M. Zimmermann, D. Reinhardt).

Weitere Forschungsprojekte

Akute Leukämien

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleiter: U. Creutzig, D. Reinhardt; Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2001/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe

■ Projektleiter: D. Reinhardt, G. Fleischhack; Förderung: Schering AG

Longterm cardiotoxicity in children with AML according to schedule and dosis given in studies AML-BFM 93 and 98

■ Projektleiter: U. Creutzig, D. Reinhardt; Förderung: Pfizer GmbH

Prädisposition von Kindern mit Down-Syndrom für das transitorisch-myeloproliferative Syndrom (TMS) und die akute myeloische Leukämie (AML)

■ Projektleiter: D. Reinhardt; Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Mutationen und Expressionsdichte der G-CSF-Rezeptoren bei der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter als Ursache einer vermehrten Rezidivhäufigkeit bei Standardrisikopatienten der Studie AML-BFM 98

■ Projektleiter: D. Reinhardt; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Untersuchung des Einflusses von Mutationen im Transkriptionsfaktor GATA1 auf die Leukämieentstehung bei Kindern mit Morbus Down (Trisomie 21)

■ Projektleiter: D. Reinhardt, C. Langebrake; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Interaktion mesenchymaler Stroma- und leukämischer Stammzellen bei Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Projektleiter: D. Reinhardt; Förderung: Gottfried-Arndt-Stiftung

Quantitative PCR zur Detektion der Minimalen Resterkrankung bei der AML im Kindesalter

■ Projektleiter: D. Reinhardt; Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Multidrug Resistance als Merkmal der Stammzellnähe bei akuter megakaryozytärer Leukämie (AMKL) mit und ohne Down Syndrom (DS) – Charakterisierung der leukämischen Stammzellpopulation

■ Projektleiter: U. Puhlmann, D. Reinhardt; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-stiftung; Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Modifikation der Steroidresistenz bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie durch differentiell exprimierte Proteine.

Der Antrag wird in Kooperation mit dem Institut für Zell- und Molekularpathologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. med. B. Schlegelberger, Dr. rer. nat. N. v. Neuhoff) bearbeitet.

■ Projektleiter: M. Lauten; Förderung: Deutschen José Carreras Leukämienstiftung e.V.

Untersuchung des Einflusses von Mutationen im Transkriptionsfaktor GATA1 auf die Leukämieentstehung bei Kindern mit Morbus Down (Trisomie 21).

■ Projektleiter: C. Langebrake, D. Reinhardt; Förderung: Deutsche José-Carreras-Leukämie-stiftung

Molekulare Klassifikation und Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter basierend auf der Erstellung von Genexpressionsprofilen

■ Projektleiter: M. Schrappe, M. Stanulla; Förderung: BMBF/NGFN2, Fonds 19374145

Genetische Variabilität und ihre Bedeutung in pädiatrischer akuter lymphoblastischer Leukämie

■ Projektleiter: M. Stanulla; Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

Evaluation der anti-leukämischen Immunantwort bei Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) mit Hilfe von genetisch modifizierten dendritischen Zellen

■ Projektleiter: B. Maecker, C. Klein; Förderung: Kind Philipp Stiftung für Leukämieforschung, HiLF

Immunität der akuten lymphoblastischen Leukämie

■ Projektleiter: C. Klein; Förderung: Sander-Stiftung, Erich-und-Emmy-Hoselmann-Stiftung, Lady-Tata-Foundation

Comparative analysis of the impact of genetically modified dendritic cells in a murine model for adoptive immunotherapy for acute myelogenous leukemia (AML)

■ Projektleiter: M. Sauer, A. Mishra, C. Klein; Förderung: HILF

Genexpressionsanalysen mittels Microarraytechnologie bei der kindlichen akuten lymphoblastischen Leukämie

■ Projektleiter: G. Cario, M. Stanulla, K. Welte, B. Schlegelberger, M. Schrappe; Förderung: Verein zur Förderung der Behandlung krebskranker Kinder Hannover e.V.

Prospektive Evaluation von Minimaler Resterkrankung (MRD) in der Hochrisikogruppe der internationalen multizentrischen Therapiestudie ALL-BFM-2000

■ Projektleiter: M. Schrappe, A. Schrauder; Förderung: Leukemia Research Foundation (USA); Kompetenznetzwerk Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Prospektive Erfassung von Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit ALL und Hirntumoren

■ Projektleitung: G. Calaminus, M. Neubauer, A. Wiener, E. Ittner, B. Bernbeck, C. Teske, Th. Langer, J. Beck, Universitätsklinik Düsseldorf und Erlangen für das Kompetenznetzprojekt Datenerhebung in Päd. Onkologie der MHH Kinderklinik: C. Linderkamp, B. Bartig, C. Zarnovican; Multizentrische Studie gefördert durch das BMBF : Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie

Nationales Genomforschungsnetz 2- Genomnetz Krebs-Cancer net: Molekulare Klassifikation und Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten mit akuter Lymphoblastischer Leukämien im Kindesalter basierend auf der Erstellung von Genexpressionsprofilen

■ Projektleiter: M. Schrappe, M. Stanulla, G. Cario; Förderung: DLR, Projektträger des BMBF

EsPhall / An open label, randomized phase II/III study to compare the safety and efficacy of Imatinib with chemotherapy in pediatric patients with PH+/ BCR-ABL acute lymphoblastic leukemia (PH+ALL)

■ Projektleiter: M. Schrappe, M. Möricke; Förderung: Novartis

Prospektive in vivo Resistenzanalyse der therapierefraktären akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter

■ Projektleiter: A. Schrauder, M. Stanulla, M. Schrappe; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

INTERFANT-99: Internationales Therapieprotokoll für Säuglinge bis 12 Monate mit ALL

■ Stellvertr. Studienleiter: M. Schrappe

Angeborene Erkrankungen der Blutbildung

Die Rolle von Punktmutationen im Gen des G-CSF-Rezeptors in der Leukämogenese

■ Projektleiter: M. Germeshausen, M. Ballmaier, K. Welte; Förderung: Deutsche Krebshilfe, Projekt 10-2000-We 3 / 10-1105

Die Rolle von TPO, c-Mpl und der c-Mpl abhängigen Signaltransduktion bei angeborenen Störungen der Hämatopoese

■ Projektleiter: M. Ballmaier, K. Welte, M. Germeshausen; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt A05: „Zytokin-Rezeptoren“

SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

Europäische Zentrale zur Datendokumentation von Patienten mit chronischen Neutropenien, Betreuung einer Zellbank zur Sammlung von Patientenmaterial zu Forschungszwecken.

■ Projektleiter: C. Zeidler, B. Schwinzer, G. Pracht; Förderung: SCN International Registry, Seattle, WA, USA

G-CSF-vermittelte Signaltransduktion in myeloischen Zellen von Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen

■ Projektleiter: C. Kardinal, K. Welte; Förderung: DFG, SFB 566, Teilprojekt B1

Molekulare Pathomechanismen des Ausreifungsstops der Myelopoese bei Patienten mit schwerer kongenitalen Neutropenie (CN)

■ Projektleiter: J. Skokowa, K. Welte; Förderung: Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, Amgen

Die Rolle von b- und g-Catenin in der Früherkennung und Pathogenese der akuten myeloischen Leukämie bei CN Patienten

■ Projektleiter: J. Skokowa, K. Welte; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF) in der myeloischen Differenzierung von CD34+ Vorläuferzellen den gesunden Spender und CN Patienten

■ Projektleiter: J. Skokowa, K. Welte; Förderung: Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, Dieter-Schlag Stiftung, Amgen

Die Rolle des Thrombopoetin (TPO)/c-mpl Signalwegs in der myeloischen Differenzierung embryonaler Stammzellen des Rhesus-Affens und der Maus

■ Projektleiter: Z. Wang, K. Welte; Förderung: Madeleine-Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, Amgen

Untersuchungen zur Bedeutung der Neutrophilen Elastase bei kongenitalen Neutropenien

■ Projektleiter: Dr. C. Beger; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft; Dieter-Schlag-Stiftung; DFG-Klinische Forschergruppe „Stammzelltransplantation und Immunmodulation – molekulare Therapieansätze in der Pädiatrie“ (Projekt A4 der Klinischen Forschergruppe 110-1)

**EU-Projekt im „Programme on Community action on rare diseases“:
European Network on the Epidemiology, Pathophysiology and treatment of Severe Chronic Neutropenia**

■ Projektleiter: B. Schwinzer, K. Welte, C. Zeidler; Förderung: Europäische Union (EU rare disease SI 2.323638)

BMBF-gefördertes Netzwerk für seltene Erkrankungen:-Netzwerk zu angeborenen Störungen der Blutbildung

Zusammen mit Universität Freiburg, Universität Ulm, Charité-Virchow-Klinikum Berlin, Universität Erlangen, Universität Münster

Netzwerksprecher: Prof. Karl Welte; Netzwerkkoordinatorin: Dr. Cornelia Zeidler

Projekte aus Hannover innerhalb des Netzwerkes:

Zentrale nationale Datenbank und Netzwerkkoordination

■ Projektleiter: K. Welte, C. Zeidler

Incidence and natural course of congenital neutropenia with respect to the different subtypes

■ Projektleiter: C. Zeidler, B. Schwinzer

Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartments in congenital bone marrow failure syndromes

■ Projektleiter: M. Ballmaier, K. Welte

Generierung und Charakterisierung humaner hämatopoetischer Stammzelllinien

■ Projektleiter: C. Klein

The role of mutations in the gene for neutrophil elastase in the pathophysiology of congenital neutropenia

■ Projektleiter: M. Germeshausen, M. Ballmaier, K. Welte

National Registry for Congenital Thrombocytopenia

■ Projektleiter: C. Zeidler, B. Schwinzer, M. Ballmaier, K. Welte

Inherited thrombocytopenias: megakaryocytic development

■ Projektleiter: M. Ballmaier, M. Germeshausen, K. Welte

Anti-Tumor-Strategien

Die EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter: Untersuchungen zur virologischen und immunologischen Pathogenese und zur standardisierten Diagnostik und Therapie im Rahmen des PED-PTLD Netzwerkes

■ Projektleiter: B. Maecker, G. Offner, M. Melter, H. Netz, J. Ehrich, K. Welte, A. Reiter, Th. Schulz, H. Kreipe, B. Schlegelberger, C. Klein; Förderung: Salubritas Stiftung

Kontrollierte Genexpression zur Induktion einer antitumoralen Immunität gegen Hirntumoren durch Transplantation genetisch modifizierter hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleiter: R. Dewey, C. Klein; Förderung: Deutsche Krebshilfe (IO1900DEI)

Molekulare Analyse der Differenzierung dendritischer Zellen

■ Projektleiter: C. Klein; Förderung: Fritz-Bender-Stiftung

PTLD-Register und Ped-PTLD-Therapiestudie

■ Projektleiter: B. Maecker, C. Klein; Förderung: Salubritas Stiftung, Novartis

Prospektive multizentrische Therapiestudie Ped-PTLD Pilot 2005 zur standardisierten Diagnostik und Therapie der PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter

■ Projektleiter: B. Maecker, C. Kebelmann-Betzing, G. Henze, C. Klein; Förderung: Salubritas Stiftung, CD-Stiftung

Delayed donor lymphocyte infusion (DLI) in the form of ex vivo generated leukemia reactive cytotoxic T cells in a murine model of mixed hematopoietic chimerism. A new approach for immunotherapy of pediatric acute leukemias with high risk for recurrence

■ Projektleiter: M. Sauer; Förderung: DFG SA-137/1-1

SZT

Development of smart contrast agents for selective MRI-based in vivo tracking of donor derived cell differentiation after allogeneic blood stem cell transplantation

■ Projektleiter: J. Pfeuffer, M. Sauer, J. Engelmann, K. Ugurbil; Förderung: Max-Planck-Institut für Biokybernetik Tübingen, Hertie-Stiftung

Itraconazol als intravenöse und orale Sequenztherapie bei Kindern unter Blutstammzell-Transplantation (BSCT)“

■ Projektleiter: L. Grigull; Förderung: Janssen Cilag GmbH

Evaluation pharmakologischer und pharmakokinetischer Ciclosporin A Parameter in der Frühphase nach pädiatrischer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation

■ Projektleiter: L. Grigull, A. Schrauder; Förderung: Novartis

Gentherapie

Retroviraler und lentiviraler Gentransfer in hämatopoetische Stammzellen - Entwicklung einer spezifischen Gentherapie zur Behandlung des Wiskott-Aldrich-Syndroms

■ Projektleiter: C. Klein; Förderung: DFG (K110-1), Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Hämostasiologie

Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII und IX sowie Charakterisierung von genetischen Polymorphismen von mit der Immunantwort assoziierter Gene

Kurztitel: Inhibitor-Immunologie-Studie

■ Projektleiter: K.-W. Sykora, Ivonne Wieland; Förderung: BAXTER Deutschland, ZLB Behring

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

■ Projektleiter: C. Wermes; Mitarbeiter: R. Eisert; Abteilungsleitung: A. Ganser, K. Welte; Förderung: ZLB Behring

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen im Kindes- und Jugendalter und von Geschwisterkindern von Patienten mit Hämophilie

■ Projektleiter: C. Wermes; Mitarbeiter: R. Belkaidi; Förderung: Bayer Health Care

Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A

■ Projektleiter: K.-W. Sykora; Förderung: Baxter Healthcare Grants und ZLB-Behring

Forschungsprojekte ohne Förderung

Jeffrey Modell Zentrum für Immundefekte

Kooperation mit den Abteilungen Pädiatrische Pulmonologie und Internistische Immunologie (keine eigenen Finanzmittel)

■ Projektleiter: C. Zeidler (Neutropenien), C. Klein (WAS)

Funktionelle Genetik der kongenitalen Neutropenie

■ Projektleiter: C. Klein, B. Grimbacher, K. Welte

Impfungen nach allogener Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation: Durchführung und Bewertung eines frühzeitigen Impfschemas nach allogener KMT/PBST mit der Frage nach Verträglichkeit und Wirksamkeit

Hierzu wurden die Patienten etwa 4 Monate nach allogener KMT/PBST erstmals angelehnt an die Empfehlungen der STIKO geimpft. Im Verlauf wurden auftretende Infektionen und die erreichten Impftiter dokumentiert. Betreuung einer medizinischen Dissertation (Frau cand. med. W. Schlötelburg).

■ Projektleiter: A. Beilken

Zytostatische Therapie mit den Präparaten Gemcitabine, Irinotecan und Oxaliplatin im Rahmen individueller Heilversuche bei pädiatrischen Patienten mit refraktären Malignomen

■ Projektleiter: L. Grigull, A. Beilken

Pulmonale Komplikationen nach allogener Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation: Durchführung einer prospektiven Studie in Kooperation mit der Abteilung für pädiatrische Pulmonologie

■ Projektleiter: A. Beilken, K.-W. Sykora, M. Gappa, S. Schmidt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Konduktorinnen für Hämophilie A und B (CarrierQoL-Study)

■ Projektleiter: C. Wermes; Mitarbeiter: R. Eisert; Abteilungsleitung: A. Ganser, K. Welte

Thrombophilie im Kindesalter: Bedeutung hereditärer Thromboserisikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit angeborener und erworbener Thrombophilie

■ Projektleiter: C. Wermes; Mitarbeiter: M. von Depka, K.-W. Sykora, U. Nowak-Göttl

Hämophilie im Kindesalter

Prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie

■ Projektleiter: W. Kreuz (Universität Frankfurt) in Zusammenarbeit mit C. Wermes (Hannover)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with mucopolysaccharidoses (MPS-HCT 2005)

■ Projektleiter: K.-W. Sykora, M. Sauer, L. Grigull, A. Beilken

Nonmyeloablative haploidentische Stammzelltransplantation bei Kindern mit therapierefraktären bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems

■ Projektleiter: M. Sauer, K.-W. Sykora, Bremer, K. Welte

Gemtuzumab ozogamicin als „salvage“ Therapie bei Kindern mit refraktärer oder rezidivierender akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleiter: Prof. Dr. U. Creutzig, PD Dr. D. Reinhardt;

Molekularer und immunologischer Nachweis invasiver Pilzinfektionen mittels real-time PCR und Galactomannan-ELISA

■ Projektleiter: D. Reinhardt

Inzidenz und prognostische Faktoren des transitorisch myeloproliferativen Syndroms (TMS) bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleiter: D. Reinhardt, C. Langebrake; Förderung beantragt (Deutsche Krebshilfe e.V.)

Die Therapiestudie SCN-HCT 2005

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Patients with Severe Congenital Neutropenia (SCN, including Kostmann's syndrome)

■ Projektleiter: K.W. Sykora, C. Zeidler, K. Welte

Die Therapiestudie MPS-HCT 2005

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Mucopolysaccharidoses

■ Projektleiter: K.W. Sykora, M. Sauer, L. Grigull, A. Beilken

Originalpublikationen

Bogdanova N, Markoff A, Pollmann H, Nowak-Göttl U, Eisert R, **Wermes C**, Todorova A, Eigel A, Dworniczak B, Horst J. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with severe haemophilia A. *Hum Mutat* 2005; 26(3):249-54.

Burger B, Beier R, **Zimmermann M**, Beck JD, Reiter A, Schrappe M. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL)--experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(3):220-5.

Burkhardt B, **Zimmermann M**, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, **Riehm H**, Schrappe M, Reiter A. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131(1):39-49.

Cario G, Skokowa J, Wang Z, Bucan V, Zeidler C, Stanulla M, Schrappe M, Welte K. Heterogeneous expression pattern of pro- and anti-apoptotic factors in myeloid progenitor cells of patients with severe congenital neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol*. 2005, 129(2):275-8.

Cario G, Stanulla M, Fine BM, Teuffel O, Neuheff NV, **Schrauder A**, Flohr T, Schafer BW, Bartram CR, **Welte K**, Schlegelberger B, Schrappe M. Distinct gene expression profiles determine molecular treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105(2):821-6.

Classen CF, Behnisch W, **Reinhardt D**, Koenig M, Moller P, Debatin KM. Spontaneous complete and sustained remission of a rearrangement CBP (16p13)-positive dis-

seminated congenital myeloid sarcoma. *Ann Hematol* 2005; 84(4):274-275.

Classen CF, Teigler-Schlegel A, Röttgers S, **Reinhardt D**, Döhner K, Debatin KM. AML bearing the translocation t(11;17) (q23;q21): involvement of MLL and a region close to RARA, with no differentiation response to retinoic acid. *Ann Hematol* 2005; 84(12): 774-80.

Cloppenborg T, Stanulla M, Zimmermann M, Schrappe M, **Welte K, Klein C**. Immunosurveillance of childhood ALL - polymorphic Interferon- γ alleles are associated with age at diagnosis and clinical risk groups. *Leukemia* 2005; 19(1):44-8.

Creutzig U, **Hannemann J, Krämer I, Zimmermann M**, Herold R, Marx JF. The "quality house pediatric oncology" as an instrument for improving the performance of the trial centers. *Klin Padiatr* 2005; 217(3): 114-9.

Creutzig U, **Reinhardt D**, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, **Zimmermann M**. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005; 19(8):1355-60.

Creutzig U, **Zimmermann M, Hanne-mann J, Krämer I**, Pfistner B, Herold R, Henze G. Quality management for clinical trials within the German Competence Network Paediatric Oncology and Haematology. *Onkologie* 2005; 28(6-7):333-6.

Creutzig U, **Zimmermann M**, Ritter J, **Reinhardt D**, Hermann J, Henze G, Jurgens H, Kabisch H, Reiter A, **Riehm H**, Gadner H, Schellong G. Treatment strategies and long-

term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19(12):2030-42.

Durisin M, Mengel M, **Beilken A**, Donnerstag F, Lenarz T, Stöver T. Embryonales Rhabdomyosarkom der Orbita. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2005 [e-pub ahead of print]

Germeshausen M, Schulze H, Kratz C, Wilkens L, Repp R, Shannon K, **Welte K, Ballmaier M**. An acquired G-CSF receptor mutation results in increased proliferation of CMML cells from a patient with severe congenital neutropenia. *Leukemia* 2005; 19(4):611-7.

Goemans BF, Zwaan C, Martinelli S, Harrell P, de Lange D, Carta C, **Reinhardt D**, Hahlen K, Creutzig U, Tartaglia M, Heinrich MC, Kaspers GJ. Differences in the prevalence of PTPN11 mutations in FAB M5 paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 130(5):801-3.

Goemans BF, Zwaan C, Miller M, **Zimmermann M**, Harlow A, Meshinchi S, Loonen AH, Hahlen K, **Reinhardt D**, Creutzig U, Kaspers GJ, Heinrich MC. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2005; 19(9):1536-42.

Goemans BF, Zwaan ChM, Harlow A, Loonen AH, Gibson BES, Hählen K, **Reinhardt D**, Creutzig U, Heinrich MC, Kaspers GJL. In vitro profiling of the sensitivity of pediatric leukaemia cells to Tipifarnib (ZarnestraTM): Identification of T-cell ALL and FAC M5 AML as the most sensitive subsets. *Blood* 2005; 106(10):3532-7.

Goemans BF, Zwaan CM, Miller M, **Zimmermann M**, Harlow A, Meshinchi S, Loonen AH, Hahlen K, **Reinhardt D**, Creutzig U, Kaspers GJ, Heinrich MC. Mutations in KIT and RAS are frequent events in pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2005; 19(9):1536-42.

Grigull L, Beilken A, Schrappe M, Das A, Luecke T, **Sander A, Stanulla M, Rehe K, Sauer M, Schmid H, Welte K**, Lukacs Z, Gal A, **Sykora KW**. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler). *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(3):265-9.

Grigull L, Linderkamp C, Sander A, Schmid H, Mutschler U, **Welte K, Beilken A**. Multiple spleen and liver abscesses due to *Yersinia enterocolitica* septicemia in a child with congenital sideroblastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(11):624-6.

Heuft HG, Goudeva L, Pulver N, **Grigull L**, Schwella N, Blasczyk R. A dose-response analysis of lenograstim plus dexamethasone for neutrophil mobilization and collection. *Transfusion* 2005; 45(4):604-12.

Ji P, Agrawal S, Diederichs S, Baumer N, Becker A, Cauvet T, Kowski S, Beger C, **Welte K**, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. Cyclin A1, the alternative A-type cyclin, contributes to G1/S cell cycle progression in somatic cells. *Oncogene* 2005; 24(16):2739-44.

Kardinal C, Dangers M, Kardinal A, Koch A, Brandt DT, Tamura T, **Welte K**. Tyrosine phosphorylation modulates binding

preference to cyclin-dependent kinases and subcellular localization of p27^{Kip1} in the acute promyelocytic leukemia cell line NB4. *Blood* 2005; Sep 29 [Epub ahead of print].

Kaspers GJ, **Reinhardt D**, Fleischhack G, Armendariz H, Stark B, Zwaan CM, **Zimmermann M**, Creutzig U. Low efficacy of methotrexate in childhood acute myeloid leukemia (AML): Single-agent therapeutic window study in relapsed AML. *Pediatr Blood Cancer* 2005; [e-pub ahead of print 15 Dec 2005].

King S, Germeshausen M, Strauss G, **Welte K, Ballmaier M**. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. *Br J Haematol* 2005; 131(5):636-44.

Kratz CP, Boll S, Kontny U, Schrappe M, Niemeyer CM, **Stanulla M**. Mutational screen reveals a novel JAK2 mutation, L611S, in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005 [Epub ahead of print].

Langebrake C, Brinkmann I, Teigler-Schlegel A, Creutzig U, Griesinger F, **Puhmann U, Reinhardt D**. Immunophenotypic differences between diagnosis and relapse in childhood AML: Implications for MRD monitoring. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 63B(1):1-9.

Langebrake C, Creutzig U, **Reinhardt D**. Immunophenotype of down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. *Klin Padiatr* 2005; 217(3):126-34.

Langebrake C, Uhlenbrock S, Ritter J, Groll AH. Arzneimittelinteraktionen antimikrobieller Substanzen bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Padiatr* 2005; 217(Suppl 1):S165-74.

Lehrnbecher T, Bernig T, Hanisch M, Koehl U, Behl M, **Reinhardt D**, Creutzig U, Klingebiel T, Chanock SJ, Schwabe D. Common genetic variants in the interleukin-6 and chitotriosidase genes are associated with the risk for serious infection in children undergoing therapy für acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2005; 19(10):1745-50.

Limbourg FP, Ringes-Lichtenberg S, Schaefer A, Jacoby C, Mehraein Y, Jäger MD, Limbourg A, Fuchs M, Klein G, **Ballmaier M**, Schlitt H-J, Schrader J, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H. Haematopoietic stem cells improve cardiac function after infarction without permanent cardiac engraftment. *Eur J Heart Failure* 2005; 7:722-9.

Maecker B, von Bergwelt-Baildon MS, Anderson KS, Vonderheide RH, Anderson KC, Nadler LM, Schultze JL. Rare spontaneous T cell reactivity against hTERT in patients with multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 2005; 141:558-62.

Maecker B, von Bergwelt-Baildon MS, Sherr DH, Nadler LM, Schultze JL. Identification of a new HLA-A*0201-restricted cryptic epitope from CYP1B1. *Int J Cancer* 2005; 115(2):333-6.

Masjosthusmann K, Bielack SS, Köhler G, Florax A, Schiborr M, Bruch J, **Reinhardt D**, Kuhn N, Paulussen M, Jürgens H. Concomitant Ewing sarcoma and acute lymphoblastic leukemia in a 5-year-old girl. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(6):846-9.

Moricke A, **Zimmermann M**, Reiter A, Gadner H, **Odenwald E**, Harbott J, Ludwig WD, **Riehm H**, Schrappe M. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005; 217(6):310-20.

Puhlmann U, Ziemann C, Ruedell G, Vorwerk H, Schaefer D, **Langebrake C**, Schuermann P, Creutzig U, **Reinhardt D**. Impact of the cyclooxygenase system on doxorubicin-induced functional multidrug resistance 1 overexpression and doxorubicin sensitivity in acute myeloid leukemic HL-60 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312(1):346-54.

Rathinam C, Geffers R, Yücel R, Buer J, **Welte K**, Möröy T, **Klein C**. The transcriptional repressor Gfi1 controls STAT3-dependent dendritic cell development and -function. *Immunity* 2005; 22(6):717-28.

Reinhardt D, Diekamp S, **Langebrake C**, Ritter J, Sary J, Dworzak M, **Schrauder A**, **Zimmermann M**, Fleischhack G, Ludwig WD, Harbott J, Creutzig U. Acute megakaryoblastic leukemia in children and adolescents, excluding Down's syndrome: improved outcome with intensified induction treatment. *Leukemia* 2005; 19(8):1495-6.

Rudolph C, **Hegazy AN**, von Neuhoff N, Steinemann D, Schröck E, Striepecke R, **Klein C**, Schlegelberger B. Cytogenetic characterization of a BCR-ABL transduced mouse cell line. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2005; 161:51-6.

Sauer M, **Bettoni C**, **Lauten M**, **Ghosh A**, **Rehe K**, **Grigull L**, **Beilken A**, **Welte**

K, Sykora KW. Complete substitution of cyclophosphamide by fludarabine and ATG in a busulfan-based preparative regimen for children and adolescents with beta-thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(5): 383-7.

Schnakenberg E, Mehles A, Cario G, **Rehe K**, Seidemann K, Schlegelberger B, Elsner HA, **Welte KH**, Schrappe M, **Stanulla M.** Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia in a German study population. *BMC Med Genet* 2005; 6:23.

Seidemann K, Zimmermann M, Book M, Meyer U, Burkhardt B, **Welte K**, Reiter A, **Stanulla M.** Tumor necrosis factor and lymphotoxin alfa genetic polymorphisms and outcome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma: results from Berlin-Frankfurt-Munster Trial NHL-BFM 95. *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8414-21.

Skokowa J, Ali SR, Felda O, Kumar V, Konrad S, Shushakova N, Schmidt RE, Piekorz RP, Nurnberg B, Spicher K, Birnbaumer L, Zwirner J, Claassens JW, Verbeek JS, van Rooijen N, Kohl J, Gessner JE. Macrophages induce the inflammatory response in the pulmonary Arthus reaction through G alpha i2 activation that controls C5aR and Fc receptor cooperation. *J Immunol* 2005; 174(5):3041-50.

Snapper SB, **Meelu P**, Nguyen D, Stockton B, Bozza P, Rosen F, Alt FW, von Andrian U, **Klein C.** WASP-deficiency leads to global defects of directed leukocyte migration in vitro and in vivo. *J Leuk Biol* 2005; 77:993-8.

Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, **Cario G, Schrauder A, Zimmermann M, Welte K,** Ludwig WD, Bartram CR, Zanger UM, Eichelbaum M, Schrappe M, Schwab M. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005; 293(12): 1485-9.

Stanulla M, Schaeffeler E, Arens S, Rathmann A, **Schrauder A, Welte K,** Eichelbaum M, Zanger UM, Schrappe M, Schwab M. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2005; 81(1):39-44.

Stanulla M, Seidemann K, Schnakenberg E, Book M, Mehles A, **Welte K,** Schrappe M, Reiter A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T polymorphism and risk of pediatric non-Hodgkin lymphoma in a German study population. *Blood* 2005; 105(2):906-7.

Steele M, Hitzler J, Doyle JJ, **Germeshausen M,** Fernandez CV, Yuille K, Dror Y. Reduced intensity hematopoietic stem-cell transplantation across human leukocyte antigen barriers in a patient with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and monosomy 7. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45:212-6.

Steward C, Blair A, Moppet J, Clarke E, Virgo P, Lankester A, Burger S, **Sauer M,** Flanagan A, Pamphilon D, Orchard P. High peripheral blood progenitor cell counts enable autologous back-up before stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(2):115-21.

Taube T, **Schmid H**, Reinhard H, von Stackelberg A, Henze G, Schulte Overberg U. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombozytopenic purpura in childhood. *Hematologica* 2005; 90:281-3.

Teuffel O, Schrauder A, Sykora KW, Zimmermann M, Reiter A, **Welte K**, Schrappe M. The impact of cyclosporin A on acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(2):145-50.

Tiemann M, Claviez A, Luders H, **Zimmermann M**, Schellong G, Dorffel W, Parwaresch R. Proliferation characteristics in pediatric Hodgkin's lymphoma point to a cell cycle arrest in the G(1) phase. *Mod Pathol* 2005; 18(11):1440-7.

Tissing WJE, **Lauten M**, Meijerink JPP, den Boer ML, Koper JW, Sonneveld P, Pieters R: The expression of the glucocorticoid receptor, but not the differential expression of specific isoforms, is associated with glucocorticoid resistance in childhood ALL. *Haematologica* 2005, 90:1279-81.

Urban C, Benesch M, **Sykora KW**, Schwinger W, Lackner H. Non-radiotherapy conditioning with stem cell transplantation from alternative donors in children with refractory severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:591-4.

Wagner S, Reinert C, **Schmid H**, Liebeskind A-K, Jorch N, Längler A, Graf N, Warmuth-Metz M, Pietsch Th, Peters O, Wolff JEA. High-dose methotrexate prio to simultaneous radiochemotherapy in children with

malignant high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2005; 25:2583-8.

Wang Z, Skokowa J, Pramono A, Ballmaier M, Welte K. Thrombopoietin regulates differentiation of Rhesus monkey embryonic stem cells to hematopoietic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1044:29-40.

Wieding JU, Matern J, Köstering H, **Wermes C**, Wenzel E. Retention test Homburg to monitor the adhesive properties of von Willebrand factor after substitution or desmopressin therapy. *Sem thrombosis and hemostasis* 2005; 31(4):441-8.

Woessmann W, Seidemann K, Mann G, **Zimmermann M**, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gardner H, **Riehm H**, Schrappe M, Reiter A. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105(3):948-58.

Yetgin S, **Germeshausen M**, Touw I, Koc A, Olcay L. Acute lymphoblastic leukemia in a patient with congenital neutropenia without G-CSF-R and ELA2 mutations. *Leukemia* 2005; 19:1710-1.

Yoshimi A, Bader P, Matthes-Martin S, Stary J, Sedlacek P, Duffner U, Klingebiel T, Dilloo D, Holter W, Zintl F, Kremens B, **Sykora KW**, Urban C, Hasle H, Korthof E, Revesz T, Fischer A, Nollke P, Locatelli F, Niemeyer C.M. Donor leukocyte infusion after hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Leukemia* 2005; 19:971-7.

Reviews

Zeidler, C. Congenital Neutropenias. *Hematology*. 2005;10(Suppl 1):306-11.

Buchbeiträge

Bogdanova N, Markoff A, Nowak-Göttl U, Eisert R, **Wermes C**, Pollmann H, Todorova A, Eigel A, Dworniczak B, Horst J. Spectrum of molecular defects and mutation detection date in patients with severe hemophilia A. 35. Hemophilia Symposium, Hamburg 2004. Hamburg: Springer-Verlag; 2005. p. 215-18.

Klein C. Primäre Immundefekte: Klassifizierung - Diagnostik - Therapie. In: Gaedicke G, Gadner H, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg.) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer Verlag 2005.

Kreuz W, Auerswald G, Budde U, Klose HJ, Lenk H, and the **GTH-PUP-Study group**. Inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with hemophilia A and B. A prospective multi-center study of the Pediatric Committee of the German, Swiss and Austrian Society for thrombosis and hemostasis research (GTH). 35. Hemophilia Symposium, Hamburg 2004. Hamburg: Springer-Verlag; 2005. p. 34-7.

Wermes, C. Ratgeber für Konduktorinnen der Hämophilie, Sonderdruck. Hannover, 2005.

Herausgeber

Reinhardt D, Böhles H, Creutzig U., Kiess W, Korinthenberg R, Michalk D, Poets CF, Schmaltz AA, Schmittbecher P, Weiß M, editors. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer Verlag; 2005.

Abstracts

2005 wurden insgesamt 91 Abstracts publiziert.

Promotionen, Diplom- und Magisterarbeiten

Cloppenborg, Thomas (Dr. med.): CA-Dinukleotid Polymorphismus von Interferon-gamma in der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindesalters und seine Bedeutung für die antitumorale Immunität

Dynybil, Christian (Dr. med.): Untersuchungen zur Assoziation des inaktivierenden NQO1 C609T-Polymorphismus und der GSTM1- und GSTT1-Deletionspolymorphismen mit dem Auftreten sekundärer maligner Neoplasien nach Therapie kindlicher akuter lymphoblastischer Leukämie.

Ehlers, Stephanie (Dr. med.): Untersuchungen zur Pathophysiologie der sekundären Leukämie bei schwerer angeborener Neutropenie: Bedeutung des Auftretens von G-CSF-Rezeptormutationen in den unterschiedlichen Zellpopulationen des hämatopoetischen Systems

Wissenschaftspreise

Prof. Dr. med. Karl Welte: Deutscher-Krebshilfe-Preis 2005

Dr. med. Cornelia Wermes: European Haemophilia B Research Award

Dr. med. Ivonne Wieland: Carl-Gustav-Carus-Förderpreis für herausragende Dissertationen, für die Doktorarbeit an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

K. Welte: Fachausschuss Klinische Studien der Deutschen Krebshilfe; Beirat der Deutschen José Carreras Leukämie-Stiftung; Gutachter verschiedener DFG-Sonderforschungsbereiche; Mitglied des Aufsichtsrates des Universitäts-Klinikums Münster