

Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie

- **Direktor: Prof. Dr. med. Horst von der Hardt (bis 31.08.2005)**
- **Kommissarischer Direktorin: PD Dr. med. Bettina Bohnhorst (bis 31.10.2005)**
- **Direktorin: Prof. Dr. med. Gesine Hansen (ab 01.11.2005)**

Zum 31.08.2005 ist der bisherige Abteilungsdirektor Prof. Dr. Horst von der Hardt in den Ruhestand gegangen. Nach zweimonatiger kommissarischer Leitung durch Priv.-Doz. Bettina Bohnhorst hat Prof. Dr. Gesine Hansen mit dem Antritt der W3 Professur für Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie die Leitung der Abteilung übernommen.

Forschungsprofil

Die in der Abteilung bestehenden Forschungsschwerpunkte orientieren sich an den klinischen Schwerpunkten in den Gebieten der pädiatrischen Pneumologie, Neonatologie, Immunologie und dem neu zu etablierenden Schwerpunkt Allergologie.

Das Forschungsprofil der Abteilung umfasst sowohl klinische Forschung als auch experimentelle Forschung.

Experimentelle Forschung

Ein fest etablierter wissenschaftlicher Schwerpunkt der Abteilung wird durch die Forschergruppe von Prof. Dr. Dr. Tümmler vertreten, die die Pathogenese der Mukoviszidose und die Genomik von *Pseudomonas*, einem besonders für die Patienten mit Mukoviszidose, hochpathogenen Erreger, untersucht. Darüberhinaus analysiert die Forschergruppe Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt. Ebenso auf *Pseudomonas* fokussiert hat sich die wissenschaftliche Arbeitsgruppe von Dr. Ulrich Baumann, die im Mausmodell Untersuchungen zur Entwicklung einer mukosalen *Pseudomonas*-Vakzine für Patienten mit Mukoviszidose durchführt. Die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung sind hier bereits durch Anwendungsstudien am Patienten in die Klinik transportiert worden. Frau Prof. Christiane Dammann stärkt mit ihren Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Lungenentwicklung die wissenschaftliche Verbindung von Neonatologie und Pulmonologie in der Abteilung. Mit der immunologisch-allergologischen Grundlagenforschung bringt Frau Prof. Gesine Hansen einen neuen Schwerpunkt in die Abteilung ein. Dieser integriert sich gut in die Forschungslandschaft der MHH (z.B. SFB 587, SFB 566). Ihre Arbeitsgruppe sucht nach neuen immunmodulatorischen Mechanismen zur kausalen Therapie des allergischen Asthma bronchiale bzw. anderer allergischer Erkran-

kungen und beschäftigt sich dabei vor allem mit der Interaktion von Antigen-präsentierender Zelle und T Zelle. Darüber hinaus untersucht Ihre Arbeitsgruppe Mechanismen der Induktion von Toleranz gegenüber Antigenen wie Allergenen sowie den Zusammenhang von Infektion und Allergieentstehung.

Klinische Forschung

Die in der Grundlagenforschung verfolgten Schwerpunkte sind ebenso in der klinischen Forschung vertreten. Die MHH Hannover stellt eines der größten Mukoviszidose Zentren Deutschlands dar. PD Dr. Manfred Ballmann ergänzt die Grundlagenforschung zur Mukoviszidose durch seine Aktivitäten in verschiedenen klinischen Studien. In einer multizentrischen, multinationalen prospektiv-randomisierten Studie wird die optimale Therapie des Typ 3 Diabetes bei Mukoviszidose untersucht. Weiterer klinisch-wissenschaftlicher Schwerpunkt ist die erweiterte Diagnostik bei Kindern, bei denen ein Verdacht auf Mukoviszidose besteht, der mit den Standardmethoden nicht geklärt werden kann. Frau Prof. Gappa eröffnet mit der Erarbeitung einer Methode zur funktionellen Charakterisierung der Lungenentwicklung die Möglichkeit, nicht nur die molekularen Mechanismen der Lungenentwicklung sondern durch Lungenfunktionsprüfung schon bei Frühgeborenen auch die klinischen Aspekte der Lungenentwicklung zu untersuchen.

Die Allergologie soll nicht nur in der Grundlagenforschung sondern auch in der klinischen Forschung durch die Arbeitsgruppe von Prof. Gesine Hansen etabliert werden. Hierbei interessieren vor allem die Mechanismen der Toleranzinduktion gegen Allergene, des Brechens von bereits etablierter Toleranz gegen Allergene sowie die Ursachen für die Entstehung von Allergien.

Forschungsprojekte

Entwicklung mukosaler Impfstoffe gegen *Pseudomonas aeruginosa*

Hintergrund: Die pulmonale Infektion mit dem opportunistischen Gram-negativen Erreger *Pseudomonas aeruginosa* ist die führende Todesursache bei Patienten mit Cystischer Fibrose (CF), eine der häufigsten nosokomialen Infektion bei beatmeten Patienten und ein relevanter Risikofaktor im Endstadium der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Mit systemischen Impfstoffen gegen *P. aeruginosa* durchgeführte klinische Studien bei CF-Patienten zeigen eine protektive Immunität. Gleichzeitig weist die hohe Zahl geimpfter Patienten mit chronischer *P. aeruginosa*-Infektion auf einen Optimierungsbedarf der Impfstoffe hin.

Da die pulmonale Infektion mit *P. aeruginosa* über die oberen Atemwege oder den Oropharyngealtrakt akquiriert wird, erscheint eine hohe Immunogenität der Impfstoffe in den oberen wie tiefen Atemwegen wünschenswert. Die adaptive Immunität gegen bakterielle Erreger beruht in den oberen und mittleren Atemwegen wesentlich auf sekretorischem IgA, welches von in der Lamina propria der Atemwegsmukosa gelegenen Antikörper-sezernierenden

Zellen (ASC) gebildet wird. In den Alveolen überwiegt dagegen quantitativ IgG, welches durch Diffusion aus der systemischen Zirkulation stammt. Durch die Wahl des Applikationsortes kann die Absiedlung (Homing) der ASC beeinflusst werden.

Zielsetzungen: Ziel unserer Arbeiten war die Entwicklung einer klinisch anwendbaren *P. aeruginosa*-wirksamen Vakzine. Unsere Optimierungsstrategie zielte dabei insbesondere auf eine Verstärkung der Atemwegs-Immunität der Vakzine.

Methoden und Ergebnisse: Als Antigen diente ein rekombinantes Fusionsprotein der hochkonservierten Aussenmembranproteine OprF und OprI von *P. aeruginosa*. Das Fusionsprotein zeigte eine gegenüber den Einzelproteinen synergistische Protektion im Infektionsmodell der neutropenen Maus und beim Menschen eine hohe Serum-Immunität wie eine gute Verträglichkeit.

1. Entwicklung mukosaler Impfstrategien im Tiermodell

Im Mausmodell untersuchten wir, mit welcher Impfstrategie eine verstärkte Immunantwort in den oberen wie tiefen Atemwegen erzielt werden kann. Dazu entwickelten wir auf der Basis des OprF-OprI-Antigens orale und nasale Vakzinen und verglichen diese mit einer konventionellen systemischen OprF-OprI-Adsorbatvakzine.

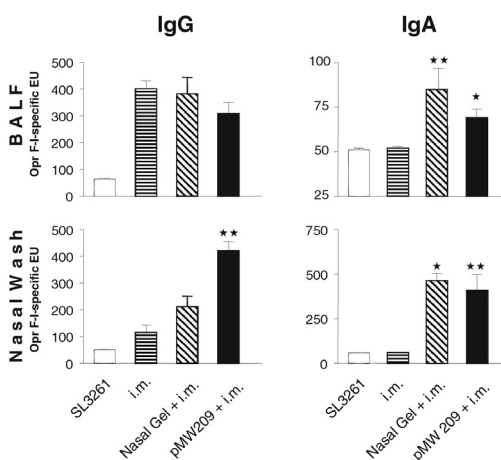


Abb. 1: OprF-OprI-spezifische IgG- und IgA-Antikörper in den pulmonalen (BALF) und nasalen Atemwegen (Nasal Wash) nach systemischer (i.m.), nasaler (Nasal Gel) und oraler (pMW209) Immunisierung oder Schein-Immunisierung mit dem Salmonellen-Vektor (SL3261) bei der Maus. Die mukosalen Impfungen wurden in Kombination mit einem systemischen Booster durchgeführt. Die Sterne bezeichnen signifikante ($p < 0.05$ bzw. $p < 0,001$) Unterschiede zur systemischen Impfung.

Für die Herstellung der oralen Lebendvakzine wurde ein attenuierter Salmonellenstamm (*S. typhimurium* SL3261) herangezogen. Salmonellen wurden als Vektor gewählt, weil diese in der Lage sind, aktiv das Darmepithel des Wirtes zu penetrieren und nach ihrer Phagozytose durch Antigen-präsentierenden Zellen (APC) in deren Phagolysosom zu persistieren.

Der Vektor führte in der Maus zu einer für Salmonellen typischen hohen Immunisierungsrate (100%) und hohen OprF-OprI-spezifischen IgA-Antikörperspiegeln in der Darmmukosa, nicht jedoch in den Atemwegen. Durch die Einführung einer systemischen Boosterimpfung konnten wir jedoch eine hohe Immunogenität auch in den nasalen und pulmonalen Atemwegen wie im Serum erzielen.

Zur nasalen Impfung wurde das OprF-OprI-Protein mit SDS emulgiert und mit einer Mikropipette auf die Nasenschleimhaut der Maus aufgetragen. Auch diese mukosale Impfstrategie besaß eine zur oralen Impfung vergleichbar gute Immunogenität sowohl in der Mukosa der Atemwege wie im Serum.

Ein erstmals durchgeführter systematischer Vergleich der oralen, nasalen und systemischen Impfstrategie zeigte, dass die Atemwegsimmunogenität der beiden mukosalen Strategien der konventionellen systemischen Immunisierung bei der Maus deutlich überlegen sein kann (Abb. 1).

2. Optimierung der Atemwegsimmunogenität beim Menschen

Die Überlegenheit der beiden mukosalen Impfstoffe hinsichtlich der Atemwegsimmunogenität bei der Maus warf die Frage auf, ob auch beim Menschen vergleichbare Vakzinen erfolgreich eingesetzt werden können. Bisher gibt es keinen zugelassenen mukosalen Impfstoff gegen bakterielle Atemwegserreger. Ein erhebliches methodisches Problem stellte dabei der Nachweis von Impfantikörpern in den pulmonalen Atemwegen dar. Bisher wurden diese nur mittels broncho-alveolärer Lavage gewonnen, was eine Evaluation der Atemwegsimmunogenität klinischer Vakzinen in größerem Maßstab bisher verhinderte.

In einer Serie klinischer Studien mit gesunden Probanden untersuchten wir zunächst die Sicherheit, Verträglichkeit und Serum-Immunogenität der nasalen OprF-OprI-Gel-Vakzine (n = 8). Anschließend evaluierten wir die Immunogenität der nasalen Vakzine in den pulmonalen Atemwegen (n = 12). Dazu führten wir neben einer broncho-alveolären Lavage (BAL) auch erstmalig eine Sputumexpektoration durch Inhalation einer hochprozentigen NaCl-Lösung durch. Wir zeigten, dass durch Induziertes Sputum (IS) Impfantikörper zuverlässig und in höheren Konzentrationen als in der BAL-Flüssigkeit nachweisbar sind. Dies öffnete den Weg für eine größer angelegte Studie mit n = 48 Probanden, in welcher wir erstmals systematisch die Atemwegsimmunogenität oraler, nasaler und systemischer Immunisierungsstrategien verglichen. Weil die Salmonellen-Vektoren wirtsspezifisch sind, wurden neue Konstrukte auf der Basis bereits klinisch geprüfter attenuierter Salmonellenstämme hergestellt.

Die nasale OprF-OprI-Gel-Vakzine erzielte vergleichbare Impfantikörperspiegel wie die oralen Varianten. Wie erwartet, gab es auch beim Menschen nach systemischer Immunisierung keinen Nachweis pulmonaler IgA-Antikörper.

Während die mukosalen OprF-OprI-Vakzinen bei der Maus eine 100% Impferfolgsrate in der Lunge und im Serum erzielten, betrug sie bei den Probanden in den pulmonalen Atemwegen nur 40 bis 70 %, im Serum 80-100%. Im Vergleich zu oralen Lebendvakzinen gegen andere Erreger sind dies jedoch die höchsten bisher beim Menschen erzielten Konversionsraten .

Vorläufige Daten einer aktuellen klinischen Studie mit n = 46 erwachsenen Patienten mit chronischen pulmonalen Erkrankungen (COPD und CF) zeigen, dass mit der nasalen OprF-OprI-Gelvakzine vergleichbar hohe pulmonale Antikörperspiegel wie bei gesunden Probanden erzielt werden können.

Zusammenfassung und Ausblick: Unsere neu entwickelten oralen und nasalen antipseu-

domonalen OprF-OprI-Vakzinen belegen Spezies-übergreifend die Überlegenheit der Atemwegs-Immunogenität mukosaler Impfstoffe gegenüber der konventionellen systemischen Immunisierung. Dies eröffnet neue Perspektiven für die Entwicklung von Impfstoffen gegen bakterielle Atemwegserreger. Es bleibt zu zeigen, dass die höheren mukosalen Antikörperspiegel auch mit einer verbesserten Protektion verbunden sind.

Gegenwärtige Studien beschäftigen sich mit dem Aufbau eines geeigneten Infektionsmodells bei der Maus. Vorgesehen sind auch Studien zum Einfluss einer chronischen Erregerexposition auf der Atemwegsschleimhaut auf die Impf-Immunität und zur Bedeutung der durch die Impfstrategie beeinflussbaren TH1-TH2-Balance auf die Qualität der Wirtsreaktion.

Mit einem Ende 2005 gegründeten Unternehmen soll die Zulassung sowohl des systemischen als auch des nasalen Impfstoffes innerhalb von 5 Jahren erreicht werden.

Projektleiter: Kerstin Göcke, Heinz Arnold, Gerrit Sturz, Britta Gewecke, Joachim Freihorst, Michael Larbig, Ulrich Baumann; Kooperationspartner: Bernd-Ulrich von Specht (Freiburg), Dirk Bumann (Abt. Immunologie, MHH), Engelbert Gessner (Abt. Klin. Immunologie, MHH); Förderung: DFG (SP170/11-1), Mukoviszidose e.V., Bonn, Appenrodt-Stiftung, Hannover, Pelias AG, Wien.

Weitere Forschungsprojekte

Klinische Studie zur Beurteilung der systemischen und mukosalen Immunogenität einer rekombinanten Nasengel-Vakzine aus den Membranproteinen OprF und OprI von *Pseudomonas aeruginosa* bei Erwachsenen mit chronischen Lungenerkrankungen. Phase I Studie zur Sicherheit und mukosalen Immunogenität eines rekombinanten nasalen Impfstoffes gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleiter: U. Baumann; Förderung: DFG.

ErbB receptors in fetal lung development.

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann; Förderung: DFG

Toleranzmechanismen beim allergischen Asthma bronchiale.

■ Projektleiter: G Hansen; Förderung: DFG

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls 4-1BB und seines Liganden 4-1BBL beim allergischen Asthma bronchiale.

■ Projektleiter: G. Hansen; Förderung: DFG

Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG (SFB 621 Pathologie der intestinalen Mukosa, Projekt C7)

Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirations-trakt.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG (SFB 587 Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie, Projekt A9)

Intraklonale Genomdiversität von *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG (Schwerpunkt: Ökologie bakterieller Krankheitserreger: Molekulare und evolutionäre Aspekte)

Europäisches Graduiertenkolleg (GK 653) „*Pseudomonas*: Pathogenicity and Biotechnology“

Mobile gene islands of *P. aeruginosa*

■ Projektleiter: B. Tümmler

P. aeruginosa* mammalian host-cell interaction: Phagocyte-sensitizing genes of *P. aeruginosa

■ Projektleiter: L. Wiehlmann

European Cystic Fibrosis Twin and Sibling Study: Genetic susceptibility to infectious disease

■ Projektleiter: F. Stanke; Förderung: DFG

Expression von *P. aeruginosa* im Respirationstrakt.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: DFG (Graduiertenkolleg 745 „Mukosale Erreger-Wirt-Interaktionen“, Projekt A3)

Identifizierung habitatspezifisch exprimierter Gene von *Pseudomonas aeruginosa* als Ziele der therapeutischen Intervention.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: BMBF (Kompetenznetz ‚Genomforschung an pathogenen Bakterien‘ PathoGenoMik, Cluster C Gram-negative Bakterien, Projektgruppe 4)

Entwicklung von genetischen Markern zur Infektabwehr und Resistenz im Atemweg des Schweins (Forscherverbund IRAS). Teilprojekt 5: Assoziationsstudien zur genetischen Suszeptibilität zur Atemwegsinfektion.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: BMBF (Kompetenznetz ‚Funktionelle GenomAnalyse am Tierischen Organismus‘ FUGATO)

Identifikation immunregulatorischer Mechanismen beim allergischen Asthma bronchiale und Entwicklung neuer therapeutischer Strategien.

■ Projektleiter: G. Hansen; Förderung: BMBF

Frühtherapie des Diabetes Mellitus bei Cystischer Fibrose. Multizentrische prospektive randomisierte Therapiestudie

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: Muko e.V und NovoNordisk

Benchmarking Mukoviszidose

■ Projektleiter: M. Ballmann; Förderung: BMGS

Tobramycin- Inhalationsstudie bei Pseudomonas Frühtherapie. Multizentrische Studie

■ Projektleiter: M. Ballmann, S. Junge; Förderung: Chiron

Untersuchung zur Sensitivität und Spezifität des Procalcitonins bei der Erkennung der Late-Onset-Sepsis in der Neonatologie.

■ Projektleiter: D.B. Bartels; Förderung: Industrie

Planung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome.

■ Projektleiter: D.B. Bartels; Förderung: Stiftungen und Industrie

Nosokomiale Infektionen wachstumsretardierter Frühgeborener.

■ Projektleiter: D.B. Bartels; Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

Lernbehinderungen von Frühgeborenen im Kindergartenalter (ECLS-Daten).

■ Projektleiter: D.B. Bartels; Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

GBS Sepsis bei Neugeborenen (Kollaboration mit Uni Freiburg)

■ Projektleiter: D.B. Bartels; Förderung: Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover

Mucosal vaccination against P. aeruginosa with a recombinant Salmonella-F/I-hybrid vaccine – optimisation for use in cystic fibrosis

■ Projektleiter: U. Baumann; Förderung: Appenrodt-Stiftung, Hannover.

Spezifität und Sensitivität der kombinierten Bestimmung von CrP, IL8 und Procalcitonin in der Diagnostik der neonatalen late-onset-Sepsis.

■ Projektleiter: B. Bohnhorst; Förderung: Hennigsdorf

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie).

■ Projektleiter: O. Dammann; Förderung: National Institute for Neurological Disorders and Stroke

Neuregulins and their receptors in fetal lung development. National Institutes of Health (NIH), mentored clinical scientist award (KO8); Principal Investigator (PI).

■ Projektleiter: C. E. L. Dammann; Förderung: Developmental Biology Laboratory, Tufts University, Boston (U.S.A.);

DNA microarray expression profiling to study genes involved in the signaling of the onset of fetal surfactant synthesis.

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann; Förderung: National Institutes of Health (NIH), Microarray Core Facility, MGH, Harvard University;

ErbB4 in lung maturation

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann; Förderung: Abbott und Promega

Androgens in fetal lung maturation

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann; Förderung: National Institutes of Health, NIH R01

Planung und wissenschaftliche Evaluation einer Aufklärungskampagne zum Shaken Baby Syndrome.

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann; Förderung: Stiftungen und Industrie

Zytokinpolymorphismen und Hirnschäden bei Frühgeborenen.

■ Projektleiter: M. Dördelmann; Förderung: HILF

Entzündungsbotenstoffe und Hirnschäden bei Frühgeborenen.

■ Projektleiter: M. Dördelmann; Förderung: HiLF

Polymorphismen in zytokinvermittelten Signaltransduktionswegen bei Frühgeborenen mit Hirnschäden.

■ Projektleiter: M. Dördelmann; Förderung: HiLF

Evaluation der Multiple Breath Washout Technik mittels Ultraschall zur Diagnose früher pulmonaler Veränderungen bei Mukoviszidose.

■ Projektleiter: M. Gappa; Förderung: Mukoviszidose e.V.

Multiple Breath Washout zur frühen Diagnose einer Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation – eine Pilotstudie.

■ Projektleiter: M. Gappa; Förderung: Novartis.

Attachment and cytotoxicity of Pseudomonas aeruginosa to macrophages and bronchial epithelial cells: role in the adaptation to the CF lungs.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: Mukoviszidose e.V., Vaincre la Mucoviscidose

Comparative phenotyping of highly virulent clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis.

■ Projektleiter: B. Tümmler; Förderung: Mukoviszidose e.V., Vaincre la Mucoviscidose

Nicht geförderte Studien:

Multizentrische Studie der Lipidproteinprofile bei HIV-infizierten Kindern unter verschiedenen Regimes der Antiretroviralen Therapie.

■ Projektleiter: U. Baumann

CD45 Ratios im Schwangerschaftsverlauf.

■ Projektleiter: D.B. Bartels

Hormonexposition in der Schwangerschaft und kindliche ALL.

■ Projektleiter: D.B. Bartels

Definition von Wachstumsrestriktion und Inzidenz schwerer Hirnblutungen.

■ Projektleiter: D.B. Bartels

Untersuchung der Spezifität von sonografisch nachweisbarer Luft in Leber und Pfortader in der Diagnosestellung der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) bei Frühgeborenen.

■ Projektleiter: B. Bohnhorst

Einfluss oraler Magensonden auf die Apnoe-, Bradykardie- und Hypoxämiehäufigkeit bei Frühgeborenen.

■ Projektleiter: B. Bohnhorst

ErbB signaling in fetal type II cell growth

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

siRNA technique in fetal type II cells

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

Molecular Epidemiology and Micromethods for Public Health Infant Studies (MEMPHIS): Proteomics in body fluids of preterm newborns

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

ErbB4 in fetal surfactant synthesis

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

ErbB in the developing lung

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

ErbB Rezeptoren und Inflammation in der sich entwickelnden Lunge

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

ErbB Rezeptorexpression in humanen umbilikalen Endothelzellen

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

Nabelschnur-Ex vivo-Modell

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

Gestational dependent NRG expression in human umbilical Endothelialcells

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

CD45 Ratios im Schwangerschaftsverlauf

■ Projektleiter: C.E.L. Dammann

Diagnostischer Stellenwert intestinaler Kurzschlußstrom-Messungen (ICM) und nasaler Potential-Differenz (nPD) und ihre Relation zu Schweißchlorid-Konzentration, CFTR-Gensequenzierung und Transkriptanalyse bei Patienten mit Verdacht auf atypische Cystische Fibrose (CF)

■ Projektleiter: N. Derichs

Prospektiv randomisierte multizentrische klinische Studie zur Wirksamkeit von inhalativ verabreichten Iloprost bei spontan atmenden Neugeborenen mit PPHN (WIN-Studie)

■ Projektleiter: M. Dördelmann

UPG – Tidalatemparemeter mittels Ultraschallsensor als Screeningtool. Pilotstudie.

■ Projektleiter: M. Gappa

Die Rolle verschiedener kostimulatorischer Moleküle bei der Toleranzinduktion und beim Brechen von Toleranz.

■ Projektleiter: G. Hansen

MicroChip-basierte Genexpressionsanalyse bei verschiedenen Therapiemodellen im murinen Asthma-Modell.

■ Projektleiter: G. Hansen

MicroChip-basierte Genexpressionsanalyse in Toleranzmodellen .

■ Projektleiter: G. Hansen

Ursachen des Airway Remodeling im chronischen Asthma-Modell.

■ Projektleiter: G. Hansen

Toleranztransfer in der Schwangerschaft.

■ Projektleiter: G. Hansen

Target-Gene bei Bronchialkarzinom

■ Projektleiter: G. Hansen

Survival-relevante diagnostische Gene beim Bronchialkarzinom.

■ Projektleiter: G. Hansen

Methodenetablierung zum Vergleich der Ergebnisse aus surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectroscopy (SELDI – TOF MS). Messungen aus bronchoalveolärer Lavage, Magensaft, Speichel und Urin

■ Projektleiter: S. Süßmuth

Originalpublikationen

Bartels DB, Dammann O. Brain damage in the preterm newborn – what can you do? *Early Hum. Dev.* 2005; 81: 229-230.

Bartels DB, Krienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets CF. Population-based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90:F53-F59.

Bartels DB, Wenzlaff P, Poets CF. Können Daten aus Qualitätssicherungsprogrammen wie der Peri-/Neonatalerhebung für sekundärepidemiologische Untersuchungen genutzt werden? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005 Feb; 209(1):8-13.

Bartling B, Hofmann HS, Boettger T, **Hansen G**, Burdach S, Silver RE, Simm A. Comparative application of antibody and gene array for expression profiling in human squamous cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2005;49: 145.

Bogdanova N, Enßen-Dubrowskaja N, Festchenko S, Lazijuk GI, Rogov YI, **Dammann O**, Bremer M, Karstens JK, Sohn C, Dörk T. Association of two mutations in the CHEK2 gene with breast cancer. *Int. J. Cancer* 2005; 116;263-6.

Dammann CEL, Meyer M, **Dammann O**, von Neuhoff N. Protein detection in dried

blood by surface enhanced laser desorption / ionization-time of flight-mass spectrometry (SELDI-TOF MS). *Biol. Neonate* 2005; 89:126-32.

Dammann CEL, Meyer M, **Dammann O**, von Neuhoff N. Protein patterns in dried blood spots: surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight-mass spectrometry (SELDI-TOF MS) method. *Biol Neonate* 2005;89:126-132.

Dammann R, Strunnikova M, Schagdarsuren U, Rastetter M, Papritz M, Hattenhorst UE, Hofmann HS, Silber RE, Burdach S, **Hansen G**. CpG island methylation and expression of tumour-associated genes in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 2005; 41:1223.

Derichs N, Schuster A, Grund I, Ernsting A, **Stolpe C**, Körtge-Jung S, Stuhmann M, Kozłowski P, **Ballmann M**. Homozygosity for L997F in a child with normal clinical and chloride secretory phenotype provides evidence that this cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation does not cause cystic fibrosis. *Clin Genet.* 2005; 67: 529-31.

Griese M, Essl R, Schmidt R, **Ballmann M**, Paul K, Rietschel E, Ratjen F. Beat Study Group. Sequential analysis of surfactant, lung function and inflammation in cystic fibrosis patients. *Respir Res.* 2005;6:133.

Hofmann HS, **Hansen G**, Richter G, Taege C, Simm A, Silber RE, Burdach S. Matrix metalloproteinase-12 expression correlates with local recurrence and metastatic disease in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;1: 1086.

Juhas M, Wiehlmann L, Salunkhe P,

Lauber J, Buer J, **Tümmler B**. GeneChip expression analysis of the VqsR regulon of *Pseudomonas aeruginosa* TB. *FEMS Microbiol Lett.* 2005; 242: 287-95.

Kong KF, Jayawardena SR, Del Puerto A, **Wiehlmann L, Laabs U, Tümmler B**, Mathee K. Characterization of *poxB*, a chromosomal-encoded *Pseudomonas aeruginosa* oxacillinase. *Gene.* 2005; 358: 82-92.

Lee VT, Smith RS, **Tümmler B**, Lory S. Activities of *Pseudomonas aeruginosa* effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection. *Infect Immun.* 2005; 73: 1695-705.

Müller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, **Ballmann M**. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2005;25: 715-717.

Munder A, Zelmer A, Schmiedl A, Dittmar KE, Rohde M, Dorsch M, Otto K, Hedrich HJ, **Tümmler B**, Weiss S, Tschernig T. Murine pulmonary infection with *Listeria monocytogenes*: differential susceptibility of BALB/c, C57BL/6 and DBA/2 mice. *Microbes Infect.* 2005; 7: 600-11.

Reva ON, Tümmler B. Differentiation of regions with atypical oligonucleotide composition in bacterial genomes. *BMC Bioinformatics.* 2005; 6: 251.

Salunkhe P, Smart CH, Morgan JAW, Panagea S, Walshaw MJ, Hart CA, Geffers R, **Tümmler B**, Winstanley C. A cystic fibrosis epidemic strain of *Pseudomonas aeruginosa* displays enhanced virulence and antimicrobial resistance. *J Bacteriol.* 2005; 187: 4908-20.

- Salunkhe P**, Töpfer T, Buer J, **Tümmler B**. Genome-wide transcriptional profiling of the steady-state response of *Pseudomonas aeruginosa* to hydrogen peroxide. *J Bacteriol.* 2005; 187: 2565-72.
- Scherf W, Burdach S, **Hansen G**. Reduced expression of transforming growth factor beta 1 exacerbates pathology in an experimental asthma model. *Eur J Immunol* 2005;35:198.
- Schober E, Holl RW, Grabert M, **Thon A**, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 705 – 707.
- Trujillo-Vargas CM, Mayer KD, Bickert T, Palmetshofer A, Grunewald S, Ramirez-Pineda JR, Polte T, **Hansen G**, Wohlleben G, Erb KJ. Vaccinations with T-helper type 1 directing adjuvants have different suppressive effects on the development of allergen-induced T-helper type 2 responses. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1003.
- Ullrich G**, Jänsch H, Schmidt, S, Strüber M, Niedermeyer J. Consulting the „experts“: How do lung transplant recipients and their accompanying relatives perceive the helpfulness of professional support? *Progr Transplant* 2005; 15; 115-122.
- Ullrich G**, Jänsch H, Strüber M, Niedermeyer J. Professionelle Unterstützung lungentransplantiertener Erwachsener und ihrer Angehörigen. *Atemwegs- und Lungenkrankh* 2005; 31: 97-107.
- Übersichten:**
- Baumann U**. Kind mit HIV – Sind sie gerüstet? *MMW* 2005; 147:70-74.
- Dammann O**, Leviton A, **Gappa M**, **Dammann CE**. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG.* 2005;112 Suppl 1:4-9.
- Dammann O**, Leviton A, Gappa M, Dammann CEL. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation, and longterm outcome. *BJOG* 2005; 112, Suppl. 1:4-9.
- Juhas M**, Eberl L, **Tümmler B**. Quorum sensing: the power of cooperation in the world of *Pseudomonas*. *Environ Microbiol.* 2005; 7: 459-71.
- Leviton A, Blair E, **Dammann O**, Allred EN. The wealth of information conveyed by gestational age. *J. Pediatr.* 2005; 146:123-7.
- Leviton A, **Dammann O**, Durum SK. The adaptive immune response in neonatal brain white matter damage. *Ann. Neurol.* 2005; 58:821-8.
- O’Shea TM, Counsell SJ, **Bartels DB**, **Dammann O**. Magnetic resonance and ultrasound brain imaging in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2005; 81 (3): 263-71.
- Stanke F**, Becker T, Wienker T, **Tümmler B**. The floating impact of genetic modulators on cystic fibrosis in a changing environment - implications for modifier study design and evaluation. *Ped Pulmonology* 2005, Suppl. 28: 100-102.
- Tümmler B**, Cornelis P. Pyoverdine receptor: a case of positive Darwinian selection in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2005; 187: 3289-92.

Tümmler, B., Stanke, F. Methoden der Modifier Suche am Beispiel der Cystischen Fibrose. *Medgen* 2005; 17:183-187.

Wolf M., **Baumann U.**, Borte M., Grimbacher B., Schulze I., Schuster V. Humorale Immundefizienz II: Antikörpermangelsyndrome mit bekanntem genetischen Defekt. *Allergologie* 28: 130-142.

Buchbeiträge

Bartels DB, Dammann O. Inflammatory Perinatal Brain Damage: Observations, Experiments, Explanations. In: *Neuropsychiatric disorders and infection*. Taylor & Francis.

Bohnhorst, B. Prophylaxe und Therapie der Frühgeborenenapnoen. In: Dirk Bassler, Johannes Forster, Gerd Antes, Herausgeber. *Evidenzbasierte Pädiatrie, EG I, 2005/1*. Thieme Verlag.

Dressler F, Hobusch D, Girschick H, Huppertz HI. Lyme-Arthritis. In: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, 2005;H6:4-6.

Hansen G, Schuster A, Reinhardt D. Asthma bronchiale. In: *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. Urban & Fischer Verlag. München 2005: 375-396.

Huppertz HI, **Dressler F.** Lyme disease. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.): *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; pp. 591-603.

Lauener RP, **Hansen G,** Wahn U. Prävention von Atopie und Asthma. In: *Pädiatrische Allergologie und Immunologie*. Urban & Fischer Verlag. München 2005: 313-317

Neudorf U, **Thon A,** Kawasaki – Erkrankung. In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Leitlinien: Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München 2005:H 8:1 – 4.

Thon A, Freihorst J, Leipold G. Purpura Schönlein-Henoch. In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Leitlinien: Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München 2005:H 8:5 – 8.

Ullrich, G. Jahrbuch CF. Band 2: Psychosoziale Veröffentlichungen aus 2002. BoD Verlag, Norderstedt.

Abstracts

2005 wurden insgesamt 78 Abstracts publiziert.

Promotionen

S. Fehrmann (Dr. med.): *Pseudomonas aeruginosa* als intrazelluläres Pathogen: Funktionelle Analyse essentieller Gene.

H. Stobbe (Dr. med.): Auswirkungen eines individuellen Trainingsprogramms auf körperliche und klinische Verläufe bei Mukoviszidosepatienten.

N. Wiwerink (Dipl.-Biochem.): Molekulare Epidemiologie der Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* bei der Mukoviszidose.

K. Zscheppang (Masterarbeit). ErbB4 receptor in the developing fetal lung.

C. Franke (Dipl. Dok. (FH)): PAPP-A und Beta-HCG als Prädiktoren für das neonatale Outcome

Habilitation

PD Dr. B. Bohnhorst: Atemregulationsstörungen bei Frühgeborenen. Klinische Untersuchungen zu Pathophysiologie und Therapie (Kinderheilkunde).

Preise

M. Ballmann: Windorfer- Preis 2005 für die beste klinische Arbeit im Bereich der CF (gemeinsam mit Paul K, Rietschel E, Griese M, und Ratjen F).

M. Rastan-Kruck: Posterpreis der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie für die Arbeit: Spirometrie (Forcierte expiratorische Fluß-Volumen-Kurven) bei Klein- und Vorschulkindern: Referenzwerte und Interpretation.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

M. Ballmann: Vorstandsmitglied der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Gutachter für die Fachzeitschriften *Archives of Diseases in Childhood*, *European Journal of Pediatrics*, *European Journal of Endocrinology*, *Journal of Cystic Fibrosis*, *Pediatric Pulmonology*, *Thorax*.

D.B. Bartels: Review-Tätigkeit für wissenschaftliche Zeitschriften: *American Journal of Epidemiology*, *Developmental Medicine and Child Neurology*, *Early Human Development*, *Journal of Pediatrics*, *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*.

C.E.L. Dammann: Gutachterin für die Fachzeitschriften *Biology of the Neonate*, *European Respiratory Journal*, *European Cytokine Network*, *Journal of Clinical Investigation*, *Pediatric Pulmonology*.

O. Dammann: Grant review für European Commission (6th Research Framework Programme), National Institutes of Health (Perinatal / Neonatal Study Section), Neurological Foundation of New Zealand; Journal Review für *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *Archives of Medical Research*, *Biology of the Neonate*, *Developmental Medicine & Child Neurology*, *Developmental Psychobiology*, *Early Human Development*, *European Cytokine Network*, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *Journal of Perinatal Medicine*, *Journal of Pediatrics*, *Paediatric & Perinatal Epidemiology*, *Pediatric Research*; Member of Editorial Board of *Early Human Development*.

M. Gappa: Gutachterin für Schweizerischen Nationalfonds und British Lung Foundation, Associate Editor for Europe: *Pediatric Pulmonology*, Fachgutachterin für *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, *European Respiratory Journal*, *Journal of Cystic Fibrosis*, *Pediatric Allergy and Immunology*, *Pediatric Pulmonology*, *Respiration*, *Respiratory Medicine*, *Thorax*.

B. Tümmler: Sprecher des Europäischen Graduiertenkollegs 'Pseudomonas: Pathogenicity and Biotechnology', Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (BMBF, DFG, EU, ESF, EMBO, INSERM, MIUR/CINECA, NIH, OECD, Schweizerischer Nationalfonds, The Wellcome Trust) und Fachgutachter für 26 internationale Journale.