

Aus der AG Experimentelle Pneumologie (Sprecher: Prof. Dr. Michael Kabesch, Hannover)

Forschungs-Highlights 2012

Michael Kabesch, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg - Klinik St. Hedwig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie

Die AG Experimentelle Pneumologie hat auch im vergangenen Jahr wieder Zuwachs bekommen und gibt nun ein wirklich umfassendes Bild der pädiatrischen, experimentell arbeitenden Gruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Das war der Anlass, die Standorte der AG-Gruppen auf eine Forschungslandkarte zu bringen und dabei gleich auch die Vernetzung der Gruppen untereinander darzustellen, so wie sie durch gemeinsame Publikationen in den letzten fünf Jahren dokumentiert ist (Abb. 1). Das Ergebnis kann sich sehen lassen! Die Qualität der Arbeiten aus der AG ist auch in diesem Jahr wieder beeindruckend; im Folgenden werden einige Highlights dargestellt. Komplette Artikel können über die Autoren angefordert werden. Natürlich ist so viel Qualität nicht geheim zu halten: Viele AG Mitglieder haben hochrangige Wissenschaftspreise gewonnen. Besonders möchte ich hier erwähnen, dass Dominik Hartl mit der Courmand Lecture beim ERS-Kongress in Wien ausgezeichnet wurde. Das von der GPP vergebene Forschungsstipendium hat ebenfalls Früchte getragen. Dr. Olaf Eickmeier aus Frankfurt hat seinen Forschungsaufenthalt in Boston beendet und seine dort gewonnenen Ergebnisse veröffentlicht [1]. Weitere Einblicke in die aktuelle Forschung der AG Mitglieder



Große Punkte: mehr als eine AG vor Ort. Violette Punkte: Mehr als 5 Vernetzungen (gemeinsame Publikationen aus der experimentellen Forschung mit AG-Mitgliedern in den vergangenen fünf Jahren).

wird es bei der GPP-Jahrestagung in Lübeck geben. Wir hoffen, dass die Veranstaltungen der AG Experimentelle Pneumologie zahlreich besucht werden!

Arbeitsgruppe Regamey, Bern

Respiratorische Viren spielen eine wichtige Rolle in der pulmonalen Morbidität von Patienten mit Cystischer Fibrose (CF). An primären Atemwegsepithelzellkulturen von CF-Patienten konnte die AG Regamey zeigen, dass das CF-Atem-

wegsepithel auf RV-Infektion im Vergleich zum gesunden Atemwegsepithel mit einer abgeschwächten Entzündungsantwort und erhöhtem Zelltod nach viraler Infektion reagiert (2). Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei CF die RV-Replikation im Vergleich zu gesunden Zellen deutlich erhöht ist und mit einer verminderten Produktion von antiviralen Mediatoren, insbesondere von Typ-I(β)- und Typ-III(γ)-Interferonen (IFN) [2], assoziiert ist [3]. Exogene Zugabe von IFN konnte diesen Defekt korrigieren und die RV-Re-

plikation deutlich senken. Diese In-vitro-Daten konnten in vivo in bronchoalveolären Lavagen von Kindern mit CF reproduziert werden [4]. Ob dieser Defekt in der Virus-Kontrolle CF-spezifisch ist, ist bisher unbekannt. CFTR-knock-down Experimente in vitro [3] und Daten von Asthma und COPD suggerieren, dass eher das Milieu der chronischen Entzündung in den Atemwegen für die schlechte Virus-Kontrolle verantwortlich ist. Elisabeth Kieninger aus der AG Regamey wurde am 26. April 2012 anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie mit dem MundiPharma-Preis der SGP (12.000 CHF) geehrt.

Arbeitsgruppe Mall, Heidelberg

Die AG Mall konnte in Kooperation mit den Gruppen von Michael Kabesch und Ursula Seidler zeigen, dass im Rahmen der allergischen Atemwegsentszündung ein epithelialer Chloridkanal, SLC26A9, aktiviert wird und durch eine Steigerung der Chloridsekretion eine wichtige Rolle für eine funktionierende mukoziliäre Clearance im Rahmen der entzündungsbedingten Mukushypersekretion spielt [5]. Das Fehlen von SLC26A9 führt bei Mäusen mit allergischer Atemwegsentszündung zu einer ausgeprägten Mukusobstruktion und funktionelle Poly-

morphismen im SLC26A9-Gen beim Menschen sind mit Asthma bronchiale assoziiert. Diese Befunde legen nahe, dass es sich bei SLC26A9 um einen wichtigen Modifier und neuen therapeutischen Angriffspunkt beim Asthma bronchiale und anderen obstruktiven Lungenerkrankungen wie der Mukoviszidose handeln könnte. In einem Mausmodell mit COPD-ähnlicher Lungenerkrankung konnte gezeigt werden, dass genetisch bedingte Variabilität der Funktion von CFTR die Mukusobstruktion und pulmonale Mortalität signifikant moduliert und somit auch bei Patienten mit COPD eine krankheitsmodifizierende Rolle spielen könnte [6]. Schließlich konnte die Gruppe in Kooperation mit der Gruppe von Carsten Schultz am EMBL neuartige Sensoren auf FRET-Basis zur Messung der Neutrophilene lastase entwickeln [7]. Diese Protease wird im Rahmen der neutrophilen Entzündung in den Atemwegen freigesetzt. Mit dem Assay kann sie nun besser lokalisiert und quantifiziert werden.

Arbeitsgruppen Hartl und Kormann, Tübingen

Die AG Hartl zeigte basierend auf der ersten genom-weiten Assoziationsstudie bei CF-Patienten, dass der Schweregrad der CF-Lungenerkrankung mit Genveränderungen im Interferon-related development regulator 1 (IFRD1) vergesellschaftet ist. Aufgrund dieser Beobachtung wurde die Expression und Funktion von IFRD1 in CF-Neutrophilen untersucht. CF-Patienten zeigten eine höhere IFRD1-Expression in Neutrophilen [8]. Neutrophile Granulozyten bilden die dominante Zellpopulation in den Atemwegen von CF-Patienten. Nukleinsäuren werden vom angeborenen

Immunsystem durch Mustererkennungszepetoren erkannt. Die AG Hartl untersuchte die Expression, Regulation und Funktionalität von Mustererkennungszepetoren auf neutrophilen Granulozyten und fand, dass Granulozyten RIG-I und MDA5 in sekretorischen Vesikeln speichern. Die funktionelle Relevanz dieser Ergebnisse wird weiter bearbeitet [9].

Zusammen mit der AG Kormann wurde untersucht, ob eine Erhöhung der FOXP3-Expression durch modifizierte mRNA allergisches Asthma in zwei Mausmodellen beeinflussen kann. FOXP3 mRNA modulierte die Th2- und Th17-Inflammation sowie die Lungenfunktion. Weiterhin verließ FOXP3 mRNA nicht nur T-Zellen, sondern auch Epithelzellen und Makrophagen eine T-Zell-suppressive Fähigkeit [10].

Dominik Hartl hielt die 'Courand Award Lecture' der ERS, Nico Rieber wurde mit dem Young Researcher Award der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie ausgezeichnet und Michael Kormann bekam den „Best Paper Award 2012“ der Universität Tübingen.

Arbeitsgruppen Stock und Derichs, Berlin

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die systemische Gabe von Kortikosteroiden die Ausbildung einer (wünschenswerten) mukosalen Toleranz gegenüber inhalierten Allergenen verhindern kann. Die AG Stock zeigte, dass die Applikationsart von Steroiden die Effekte in entscheidendem Maß beeinflusst, denn die lokale Applikation von Kortikosteroiden als Inhalation hatte keinen Einfluss auf die Entstehung einer allergenspezifischen mukosalen Toleranz [11].

Die AG Derichs an der Charité in Berlin beschäftigt sich mit kausaler Therapieentwicklung bei Mukoviszidose. In den letzten Jahren wurden funktionelle und optische Methoden entwickelt, mit denen eine präklinische Testung und Priorisierung von CFTR-Korrektoren und -Potentiatoeren erfolgen kann [12]. Außerdem werden in der AG translationale Projekte zur CFTR-Biomarker-Entwicklung und -Standardisierung durchgeführt. Nico Derichs erhielt den DGP-Forschungspreis 2012.

Arbeitsgruppe Bufe, Bochum

Der Limulus Amebocyte Lysate (LAL) Assay wird häufig verwendet, ist aber anfällig für Interferenzen durch nicht bakterielle Substanzen (β -Glucane, Pektine aus Pflanzen). Die AG Bufe beschreibt nun einen Assay zur quantitativen Bestimmung von LPS, der frei von diesen Interferenzen ist und auf der Stimulation von TLR4/MD2/CD14-transfizierten HEK-293-Zellen beruht und eine verlässliche Alternative zum LAL-Assay darstellt [13]. Stallstaubextrakt (CDE) schützt nach Inhalation während der Sensibilisierungsphase vor der Entstehung von allergischem Asthma. Die AG Bufe identifizierte im CDE ein proteolytisches Enzym, das aus dem Darm des Mehlwurms (TMT1) stammt, der als traditioneller Bewohner von Ställen gilt. Dieses Enzym induziert die Freisetzung von Komplementfaktor C5a in der BAL und schützt Mäuse so vor den inflammatorischen Effekten des Asthma bronchiale [14].

Arbeitsgruppen Dittrich und Hansen, Hannover

Die AG Dittrich konnte 2012 u.a.

zeigen, dass IL-4 Epithelzellen moduliert, und einen möglichen Mechanismus aufzeigen, warum monosensibilisierte Patienten ein erhöhtes Risiko für weitere Sensibilisierungen aufweisen [15]. Pulmonale Epithelzellen unterdrücken üblicherweise die T-Zell-Aktivierung und -Differenzierung, was in vivo einen wichtigen Mechanismus darstellt, um eine Überreaktion des Immunsystems auf harmlose inhalierte Antigene, z.B. Allergene wie Pollen, zu unterdrücken. Durch IL-4 wird diese suppressive Eigenschaft der Epithelzellen reduziert. Möglicherweise führt die erhöhte IL-4-Ausschüttung bei Allergenkontakt durch diesen Mechanismus bei monosensibilisierten Patienten dazu, dass Neusensibilisierungen gegen andere Allergene entstehen.

Anna Dittrich erhielt für Ihre Arbeit "T(H)17 cells mediate pulmonary collateral priming", die 2011 im JACI publiziert wurde, den Klosterfrau Research Grant. Melanie Albrecht aus der AG Dittrich erhielt 2011 den Nachwuchspreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie.

Die AG Hansen konnte zeigen, dass das kostimulatorische Molekül „ICOS“ eine zentrale Rolle in der T-Zell-Differenzierung und Prägung einer immunologischen Toleranz hat [16]. Mithilfe eines Knock-out-Stamms und eines blockierenden Antikörpers konnte demonstriert werden, dass bei gestörtem ICOS-Signalling sowohl die Reifung als auch die suppressive Funktion regulatorischer T-Zellen empfindlich gestört ist. Diese Ergebnisse weisen ICOS als ein potenzielles Zielmolekül in der Asthmatherapie auf. Mithilfe der „Chipcytometry“, die im Labor von Gesine Hansen entwickelt wurde, gelang eine ge-

naue Beschreibung von Oberflächenmarkern (CD123+, CD304+, MHC-II), anhand derer Basophile von plasmazytoid-dendritischen Zellen unterschieden werden können [17]. Die Ergebnisse dienen dem besseren Verständnis der Rolle von myeloiden Zellen bei chronisch-inflammatorischen Erkrankungen wie Asthma oder Lupus erythematosus.

Arbeitsgruppe Kopp und Weckmann, Lübeck

Anti-lymphangiogene Eigenschaften von Kollagen IV sind bisher nicht beschrieben. Die AG Kopp und Weckmann beschreibt erstmals Lamstatin, einen Inhibitor, der nicht nur die Proliferation und Migration, sondern auch die Gefäßneubildung von lymphatischen Endothelzellen hemmt. Zudem normalisierte er entartete Tumor-Lymphangiogenese (Mausmodell). Diese Studie liefert bisher unbekannt Einblicke in die endogene Regulation der Lymphangiogenese [18].

Arbeitsgruppe Schaub, München

Die AG Schaub konnte 2012 in Zusammenarbeit mit der AG Kabesch zeigen, dass Träger von IL-10-Polymorphismen eine niedrigere Anzahl von regulatorischen T-Zellen und Zytokinen (IL-5, TNF- α , GM-CSF) sowie mehr IFN- γ im Nabelschnur hatten und im Alter von drei Jahren vermehrt an atopischer Dermatitis (AD) und/oder Giemen erkrankten [19]. Genveränderungen in Th1-Genen (TBX21, HLX1) können ebenfalls die Zytokinsekretion (IL-5, IL-13) bei Geburt verändern, und Kinder mit TBX21 SNPs zeigten mit drei Jahren weniger AD [20]. Zudem wurde gezeigt, dass Th17-Zellen bei Kindern mit aller-

gischem Asthma mit der Asthmakontrolle korrelieren. In einer grundlegenden Arbeit zur Analyse von immunologischen Daten konnte die AG eine neue statistische Methode zur Auswertung von komplexen, nicht-normalverteilten Daten (Zytokine auf Protein- und Genexpression auf mRNA-Ebene) entwickeln, die eine Adjustierung für „Confounder“ erlaubt [21]. In Arbeiten der PASTURE-Geburtskohorte konnten neue Erkenntnisse zu protektiven Mechanismen bei der Entstehung von allergischen Erkrankungen gewonnen werden [22]. Die Präsentation von Diana Rädler wurde beim 31. EAACI-Kongress in Genf zur besten Oral Abstract Presentation gewählt.

Arbeitsgruppe Lex, Halle

Die AG Lex beschäftigt sich mit der Untersuchung von neuen nichtinvasiven Markern der Atemwegsinfektion und des -remodelings. In einer neuen fraktionierten Atemkondensat-Sammelmethode konnten erstmals signifikante Unterschiede der H₂O₂-Konzentrationen in unterschiedlichen Teilen der Lunge gemessen werden. Die Ergebnisse zeigten aber auch, dass die Werte der „Alveolarfraktion“ und nicht die der „Atemwegsfraktion“ bei asthmatischen Jugendlichen mit der Asthmakontrolle korrelierte [23]. Eine solche Beobachtung hatten bereits andere Autoren an gemessenen fraktionierten NO-Exhalat-Messwerten gemacht, so dass der alveolären Inflammation beim Asthma eine zunehmend stärker zu beachtende Rolle zukommt.

Jordis Trischler aus der Arbeitsgruppe Lex hat ein DFG-Stipendium für einen Forschungsaufenthalt an der Columbia University, New York, USA erhalten.

Arbeitsgruppe Kabesch, Regensburg/Hannover

Die AG Kabesch ist 2012 von Hannover nach Regensburg gewechselt und untersucht weiterhin genetische und epigenetische Mechanismen, die zur Entstehung von Asthma führen. 2012 wurden mehrere Arbeiten in Kooperation mit anderen Gruppen der AG Experimentelle Pneumologie durchgeführt, wie bereits oben erwähnt wurde [5, 19, 20, 22]. Darüber hinaus hat die AG eine neue Form der Analyse für genom-weite Datensätze entwickelt. Mit dieser Methode konnte gezeigt werden, dass Mutationen in ganz spezifischen Molekülen der-Toll-Like-Rezeptor-Signalkaskade mit Asthma assoziiert sind [24]. Weitere Signalwege, die bei Entzündungen eine Rolle spielen, werden derzeit mit dieser neuen Methode ausgewertet. Epigenetische Analysen an Bauernkindern und Kindern, die nicht auf dem Bauernhof aufwachsen, haben gezeigt, dass signifikante Unterschiede in der epigenetischen Regulation von Immungenen zwischen diesen Kindern, aber auch zwischen Asthmatikern und Gesunden bestehen [25]. Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass in den ersten Lebensjahren bei Asthmatikern epigenetische Veränderungen stattfinden, die so bei Gesunden nicht vorkommen. Möglicherweise können so neue Ziele für die Asthmatherapie identifiziert werden. Michael Kabesch hat 2012 den Johannes-Wenner-Preis der deutschen Lungenstiftung, überreicht durch die GPP, erhalten. Die Posterpräsentation von Max Schieck wurde beim ERS-Kongress 2012 aus 6.000 Einreichungen zu einem der zwölf besten Poster gewählt.

*Prof. Dr. med. Michael Kabesch
Krankenhaus Barmherzige Brüder - Klinik St. Hedwig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Steinmetzstraße 1–3
93049 Regensburg
E-Mail: Michael.Kabesch@barmherzige-regensburg.de*

Literatur

- [1] Eickmeier O, Seki H, Haworth O, Hilberath JN, Gao F, Uddin M et al. Aspirin-triggered resolvin D1 reduces mucosal inflammation and promotes resolution in a murine model of acute lung injury. *Mucosal Immunol* 2012.
- [2] Kieninger E, Varelle M, Kopf BS, Blank F, Alves MP, Gisler FM et al. Lack of an exaggerated inflammatory response on virus infection in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39 (2): 297–304.
- [3] Varelle M, Kieninger E, Alves MP, Kopf BS, Moller A, Geiser T et al. Impaired type I and type III interferon induction and rhinovirus control in human cystic fibrosis airway epithelial cells. *Thorax* 2012; 67 (6): 517–25.
- [4] Kieninger E, Singer F, Tapparel C, Alves P, Latzin P, Tan H et al. High rhinovirus burden in lower airways of children with cystic fibrosis. *Chest* 2012 (in press).
- [5] Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R et al. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest* 2012; 122 (10): 3629–34.
- [6] Johannesson B, Hirtz S, Schattner J, Schultz C, Mall MA. CFTR regulates early pathogenesis of chronic obstructive lung disease in betaENaC-overexpressing mice. *PLoS One* 2012; 7 (8): e44059.
- [7] Gehrig S, Mall MA, Schultz C. Spatially resolved monitoring of neutrophil elastase activity with ratiometric fluorescent reporters. *Angew Chem Int Ed Engl* 2012; 51 (25): 6258–61.
- [8] Hector A, Kormann M, Kammermeier J, Burdi S, Marcos V, Rieber N et al. Expression and Regulation of Interferon-Related Development Regulator 1 (IFRD1) in Cystic Fibrosis Neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012.
- [9] Berger M, Hsieh CY, Bakele M, Marcos V, Rieber N, Kormann M et al. Neutrophils express distinct RNA receptors in a non-canonical way. *J Biol Chem* 2012; 287 (23): 19409–17.
- [10] Mays L, Ammon-Treiber S, Mothes B, Müller-Hermelink E, Mezger M, Beer-

Hammer S et al. Modified mRNA encoding Foxp3 protects against allergic asthma in mice through an IL-10-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2012 (in press).

[11] Kerzerho J, Wunsch D, Szely N, Meyer HA, Lurz L, Rose L, et al. Effects of systemic versus local administration of corticosteroids on mucosal tolerance. *J Immunol* 2012; 188 (1): 470–6.

[12] Davison HR, Taylor S, Drake C, Phuan PW, Derichs N, Yao C, et al. Functional fluorescently labeled bithiazole DeltaF508-CFTR corrector imaged in whole body slices in mice. *Bioconjug Chem* 2012; 22 (12): 2593–9.

[13] Peters M, Fritz P, Bufe A. A bioassay for determination of lipopolysaccharide in environmental samples. *Innate Immun* 2012; 18 (5): 694–9.

[14] Stieh M, Bufe A, Peters M. Proteolytic activity in cowshed dust extracts induces

C5a release in murine bronchoalveolar lavage fluids which may account for its protective properties in allergic airway inflammation. *Thorax* 2012 (in press).

[15] Albrecht M, Amhold M, Lingner S, Mahapatra S, Bruder D, Hansen G, et al. IL-4 Attenuates Pulmonary Epithelial Cell-Mediated Suppression of T Cell Priming. *PLoS One*; 7 (9): e45916.

[16] Busse M, Krech M, Meyer-Bahlburg A, Hennig C, Hansen G. ICOS mediates the generation and function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells conveying respiratory tolerance. *J Immunol* 2012; 189 (4): 1975–82.

[17] Dijkstra D, Hennig C, Witte T, Hansen G. Basophils from humans with systemic lupus erythematosus do not express MHC-II. *Nat Med* 2012; 18 (4): 488–9; author reply 489–90.

[18] Weckmann M, Moir LM, Heckman CA,

Black JL, Oliver BG, Burgess JK. Lamstatin – a novel inhibitor of lymphangiogenesis derived from collagen IV. *J Cell Mol Med* 2012.

[19] Raedler D, Illi S, Pinto LA, von Mutius E, Illig T, Kabesch M, et al. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2012.

[20] Casaca VI, Illi S, Suttner K, Schleich I, Ballenberger N, Klucker E, et al. TBX21 and HLX1 polymorphisms influence cytokine secretion at birth. *PLoS One* 2012; 7 (1): e31069.

[21] Ballenberger N, Lluís A, von Mutius E, Illi S, Schaub B. Novel statistical approaches for non-normal censored immunological data: analysis of cytokine and gene expression data. *PLoS One* 2012; 7 (10): e46423.

[22] Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, et al. Prenatal and

early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (2): 523–30 e9.

[23] Trischler J, Merkel N, Konitzer S, Müller CM, Unverzagt S, Lex C. Fractionated breath condensate sampling: H(2)O(2) concentrations of the alveolar fraction may be related to asthma control in children. *Respir Res* 2012; 13: 14.

[24] Pandey R, Michel S, Tesse R, Binia A, Schedel M, Liming L, et al. Genetic variation in the TLR signaling pathway is associated with childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012 (in press).

[25] Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy *Allergy* 2012 (in press).

Aus der AG Infektiologie in der Pädiatrischen Pneumologie (Sprecher: Dr. med. Lutz Nährlich, Gießen)

Aktualisierung der „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ – Kurzform

Markus Rose, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Johannes Forster, St. Josefskrankenhaus, Kinderabteilung St. Hedwig, Freiburg i. Br.

Seit 1999 ist das Präparat Palivizumab zur saisonalen Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Frühgeborenen ≤ 35 Schwangerschaftswochen (SSW) im ersten Lebensjahr bzw. zusätzlich im zweiten Lebensjahr für behandlungsbedürftige Frühgeborene mit Bronchopulmonaler Dysplasie

(BPD) zugelassen, seit 2003 auch für „Kinder unter zwei Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern“ [3–5]. Seit Juni 2008 liegt eine „Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ von Palivizumab des Gemeinsamen Bundesausschusses vor [6].

Begründung für den Bedarf einer RSV-Prophylaxe

RSV ist der häufigste Erreger von Erkrankungen der unteren Atemwege in den ersten beiden Lebensjahren. Besonders Kinder mit Frühgeburtlichkeit, chronischer Lungenerkrankung,

angeborenen Herzfehlern, neuromuskulären Erkrankungen, Immundefekten und chromosomalen Aberrationen 21 („Hoch-Risiko-Kinder“) können von einem schweren Verlauf betroffen sein [8]. So ist z.B. für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen bekannt, dass sie häufiger intensivmedi-