Wissenschaftliche Organisation

**Kongress-Präsidentin**
Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann
Direktorin der Klinik für Innere Medizin IV: Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie
HSK, Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH
www.hsk-wiesbaden.de

**DGIM-Geschäftsstelle**
DGIM e.V.
Irenenstraße 1
65189 Wiesbaden
Geschäftsführung
RA Maximilian Broglie

**DGIM-Kongress-Team 2013**
Dr. med. Heidi Bauer
Dr. med. Helena Grawe
Dr. med. Bastian Jaeschke
dr. med. Volker Meves
Dr. med. Rainer Roth
PD Dr. med. Sebastian Schmid
Dr. med. Klaus-Jürgen Schmidt
Dr. med. Sandra Scholz
Dr. med. Norbert Schütz

**Stellvertretende Geschäftsführerin**
Dipl.-Kffr. Ourania Menelaou
Telefon: +49 (0) 611/205 8040 47
Telefax: +49 (0) 611/205 8040 46
omenelaou@dgim.de

**Managementassistentin**
Nicole Safenauer
Telefon: +49 (0) 611/205 8040 41
Telefax: +49 (0) 611/205 8040 46
nsafenauer@dgim.de

**Kongress-Sekretariat**
HSK, Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH,
Klinik für Innere Medizin IV
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden

Rita Hild
Telefon: 0611-439777
Telefax: 0611-439779
rita.hild@hsk-wiesbaden.de

Gisela Stork
Telefon: 0611-433022
Telefax: 0611-439779
gisela.stork@hsk-wiesbaden.de

**Verantwortlich für Patiententag und DGIM-Fortbildungskurse**
Dr. André Althoff
aalthoff@dgim.de

**Kongress Agentur (PCO)**
m:con – mannheim:congress GmbH
Thilo Hübner
Rosengartenplatz 2
D-68161 Mannheim
www.mcon-mannheim.de
Abstract-Gutachter DGIM 2013

Angiologie
Prof. Dr. med. Christine Espinola-Klein, Mainz
Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Schulte, Berlin

Endokrinologie
PD Dr. med. Sebastian Schmid, Lübeck
Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland, Hamburg

Epidemiologie / Versorgungsforschung
PD Dr. med. Marcus Dör, Greifswald
Prof. Dr. med. Reinhard Lorenz, München

Gastroenterologie / Hepatologie
Prof. Dr. med. Ralf Kiesslich, Frankfurt
Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg
Prof. Dr. med. Ansgar Lohse, Hamburg
Prof. Dr. med. Joachim Mössner, Leipzig
Prof. Dr. med. Jürgen Pohl, Wiesbaden

Geriatrie
Dr. med. Manfred Gogol, Coppenbrügge
PD Dr. med. Rupert Püllen, Frankfurt
Prof. Dr. med. Ralf-Joachim Schulz, Köln
Prof. Dr. med. Cornell Sieber, Nürnberg

Hämatologie / Onkologie
Prof. Dr. med. Wolfgang Herr, Mainz
Prof. Dr. med. Andreas Neubauer, Marburg

Infektiologie
Prof. Dr. med. Jürgen Lohmeyer, Gießen
Prof. Dr. med. Salzberger, Regensburg

Intensivmedizin
Prof. Dr. med. Horst Kierdorf, Braunschweig
PD Dr. med. Stefan Kluge, Hamburg

Kardiologie
Prof. Dr. med. Stephan Baldus, Köln
Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Göttingen
Prof. Dr. med. Malte Kelm, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Martin Sigmund, Wiesbaden

Nephrologie
Prof. Dr. med. Hermann-Joseph Pavenstädt, Münster
Prof. Dr. med. Manfred Weber, Köln

Pneumologie
Prof. Dr. med. Roland Buhl, Mainz
Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier, Marburg

Rheumatologie
Prof. Dr. med. Harald Burkhardt, Frankfurt am Main
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Gabriela Riemekasten, Berlin

Programmkomitee DGIM 2013

Prof. Dr. med. Buerke, Siegen
Prof. Dr. med. Buhl, Mainz
Prof. Dr. med. Ell, Wiesbaden
Prof. Dr. med. Espinola-Klein, Mainz
Prof. Dr. med. Frickhofen, Wiesbaden
Prof. Dr. med. de Groot, Offenbach
Prof. Dr. med. Hallek, Köln

Prof. Dr. med. Hasenfuß, Göttingen
PD Dr. med. Lankisch, Hannover
Prof. Dr. med. Lehnert, Lübeck

Prof. Dr. med. Lindhoff-Last, Frankfurt
Prof. Dr. med. Lohse, Hamburg
Prof. Dr. med. Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Müller-Quernheim, Freiburg

Prof. Dr. med. Nickel, Schlangenbad
Prof. Dr. med. Pavenstädt, Münster
Prof. Dr. med. Riemann, Ludwigsfahren
Prof. Dr. med. Salzberger, Regensburg
Prof. Dr. med. Sieber, Nürnberg

Prof. Dr. med. Sigmund, Wiesbaden
Dr. med. Spiess, München (BDI)
Prof. Dr. med. Suttrop, Berlin
Prof. Dr. med. Schneider, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Schumm-Draeger (BDI), München
YIA01
Die Therapie mit dem Mineralokortikoidantagonisten Eplerenon verbessert die aortale und penile Endothelfunktion und hemmt die Entwicklung einer Atherosklerose im Modell der ApoE-/--Maus

M. Kratz1, I. Lee1, S. Schirmer1, M. Baumhäkel1, M. Böhm1
1Universitätsklinikum Homburg, Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland
2Universitätsklinikum des Saarlandes, Kardiologie, Homburg, Deutschland
3Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung der endothelialen Dysfunktion und der Atherosklerose. Jedoch bleibt trotz der Behandlung mit RAAS-Inhibitoren der Aldosteron-Plasmaspiegel hoch. Daher untersuchten wir die Effekte durch die Behandlung mit dem Mineralokortikoidantagonisten Eplerenon im Vergleich zu einer Therapie mit Ramipril bzw. der Kombination aus diesen beiden Medikamenten im Modell der ApoE-/--Maus.

Methoden: ApoE-/--Mäuse wurden mit einer fettreichen Diät (21% Fett, 19,5% Casein, 1,25% Cholesterin) über einen Zeitraum von 8 Wochen gefüttert um eine milde Atherosklerose zu induzieren. Dabei untersuchten wir 4 Gruppen: ApoE-/--Mäuse (Kontrolle), ApoE-/--Mäuse behandelt mit Eplerenon (25 mg/kg/Tag), Ramipril (2,5 mg/kg/Tag) und der Kombination aus diesen beiden Medikamenten. Herzfrequenz und Blutdruck wurden mittels der Tail-Cuff-Methode bestimmt. Die Endothelfunktion wurde in Organbäderexperimenten anhand der carbacholinduzierten Relaxation von Aortenringen und Corpora Cavernosa Stüben in vitro in den verschiedenen Tiergruppen bestimmt. Atherosklerotische Plaquelast, Kollagengehalt und oxidativer Stress (Diethylidithiium DHE Färbung) beider Gewebe konnte mittels Immunfärbungen ermittelt werden.

Ergebnisse: Es zeigte sich innerhalb der verschiedenen Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die systolischen Blutdruck und die Herzfrequenz. Die verminderte Wirksamkeit der endothelabhängigen Relaxation (Carbachol) der Aortenringe und Corpora Cavernosa wurde in den mit Eplerenon, Ramipril und der Kombination beider Medikamente behandelten Tiergruppen signifikant verbessert (p<0,05). Die DHE-Färbung zeigte eine signifikante Reduktion (p=0,05) der ROS-Produktion sowohl in den Aortenringen, als auch in den Corpora cavernosa in allen behandelten Gruppen. Bei der Untersuchung des Kollagengehaltes beider Gewebsgruppen konnte die gleiche Entwicklung beobachtet werden: in allen Behandlungsgruppen war ein signikanter Rückgang (p=0,05) des Kollagengehaltes zu beobachten. Der Trend zu einer regrediente Plaquelast (Eplerenon: -9,0±3,2%, Ramipril: -11,9±4,4%, Eplerenon/Ramipril: -11,2±3,1%) konnte in allen behandelten Gruppen verzeichnet werden.

Zusammenfassung: Eplerenon verbessert die aortale und penile Endothelfunktion durch eine Reduktion des oxidativen Stresses, der atherosklerotischen Plaquelast und des Fibrosegehaltes in dem gleichen Maße, wie die Therapie mit Ramipril bzw. der Kombination aus Ramipril und Eplerenon. Diese Effekte sind unabhängig von dem systolischen Blutdruck und der Herzfrequenz. Daher sollten Mineralokortikoidantagonisten zur klinischen Therapie von vaskulären Erkrankungen und derer Komplikationen (z.B. erektile Dysfunktion) evaluiert werden.

YIA02
Autoantikörpertiter gegen AT1R und ETAR korrelieren positiv bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit

C. Albert1, M. von Plate1, D. Dragun1, Z. Halloul1, H. Heidecke1, P. Mertens1
1Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten & Bereich Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg, Deutschland, 2Charité Campus Virchow Klinikum Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Berlin, Deutschland, 3Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Arbeitsbereich Gefäßchirurgie, Magdeburg, Deutschland, 4CellTrend GmbH, Luckenwalde, Deutschland

Einleitung. Gefäßathero- und -arteriosklerose treten oft generalisiert auf. Pathophysiologisch werden unterschiedliche propagierende Mechanismen postuliert, wobei klassische Risikofaktoren (Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hochdruck, Diabetes mellitus) pathogenetisch neben immunologisch vermittelten Schädigungen einwirken. B-Zell-vermittelte humorale Faktoren wie Autoantikörper gegen Angiotensin II Typ 1 (AT1R) und Endothelin-1 Typ A Rezeptoren (ETAR) werden in der vorliegenden Studie hinsichtlich ihrer Prävalenz bei aggravierter pAVK untersucht.

Methodik und Patienten. In einer prospektiv angelegten Beobachtungsstudie wurden von 200 Patienten mit fortgeschrittener angiographisch gesicherter pAVK Serumproben und klinische Daten sowie Laborwerte für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren gesammelt. Autoantikörpertiter für AT1R und ETAR wurden mittels solid phase ELISA (Fa. CellTrend, Luckenwalde, Deutschland) analysiert, bei dem die Konformationspeptide der Rezeptoren in chinesischen Hamsterzellen exprimiert und auf den Platten gecoated waren. Die Titer wurden mittels
standardisierter Serumproben als relative Units angegeben. Eine Korrelationanalyse mit laborchemischen Parametern (Harnsäure, eGFR, HDL-/LDL-Cholesterin, CRP, Leukozyten) erfolgte.

**Ergebnisse.** Autoantikörpertiter oberhalb der Sensitivitätsgrenze (2,5 E/ml) wurden gegen ETAR in 114/200 (57%), gegen ATIR in 123/200 Patienten (61,5%) innerhalb der Kohorte gefunden. Es bestand eine Korrelation für das Auftreten beider Autoantikörper in den Patienten (r2 = 0,79). Die Kohorte wurde in drei Gruppen eingeteilt, mit (i) fehlenden Autoantikörper-Titern für ETAR oder ATIR, (ii) >2,5 E/ml Auto-Antikörper titern und (iii) allen Patienten mit hochpositiven Titern (>75% Autoantikörpertiter für ETAR oder AT1R, (ii) >2,5 E/ml Auto-Antikörpertiter und (iii) allen Patienten mit hochpositiven Titern (>75% Autoantikörpertiter). Es wurden unabhängige und gepoolte Korrelationen der Gruppen mit den erhobenen klinischen und laborchemischen Daten durchgeführt. Diese Analyse ergab keine signifikante Assoziation der Höhe bzw. Präsenz von Autoantikörpertitern mit dem Vorliegen einzelner klassischer Risikofaktoren/klinischer Parameter.

**Schlussfolgerung.** Autoantikörper gegen Oberflächenrezeptoren wie ETA oder AT1 treten in mehr als 50% aller untersuchten pAVK Patienten auf, wobei oft beide vorliegen. Das Vorkommen und die Höhe der Antikörper werden nicht durch klassische Risikofaktoren beeinflusst. Andererseits konnten wir keine Gruppe identifizieren, bei der trotz fehlender klassischer Risikofaktoren eine aggregierte Atherosklerose durch vorliegende Autoantikörper erklärt werden könnte.

Tabelle 1. Deskriptive Statistik der Autoantikörpertiterverteilung. (KI=Konfidenzintervall) aAk.

| Median (25-75% KI) | Median (25-75% KI), | Range (E) |
|--------------------|--------------------|-----------|
| Positiv-getestete Proben | Gesamtkollektiv (n=200) | | |
| ETAT 5,0 (4,0-7,9), n=114 | 3,4 (<2,5-5,6) | <4,0 - 40 |
| AT1R6,4 (4,7-9,0), n=123 | 4,0 (<2,5-7,2) | <2,5 - 40 |

**YIA03**

**Innovative Arzneiformen in der Therapie von CED: Selektive Akkumulation von PEGylierten PLGA-Wirkstoffträgern in entzündeter Mukosa**

C. Lautenschläger1, C. Schmidt1, D. Fischer2, A. Stallmach1

1Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Jena, Deutschland, 2Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, Ulm, Deutschland, 3Universitätsklinikum Greifswald, Medizinische Klinik C und Poliklinik, Greifswald, Deutschland, 4Universitätsklinikum Greifswald, Medizinische Klinik C und Poliklinik, Greifswald, Deutschland, 5Harvard Medical School, Children’s Hospital Boston, Boston, USA, 6Harvard Medical School, Children’s Hospital Boston, Boston, USA, 7Memorial Sloan-Kettering-Cancer Center, Division of Human Biology, Seattle, USA, 8Memorial Sloan-Kettering-Cancer Center, New York, USA

Einleitung. Die medikamentöse Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) ist häufig durch systemische Nebenwirkungen geprägt, welche die Lebensqualität und den Erfolg einer Therapie beeinträchtigen. Partikuläre Wirkstoffträger als funktionalisierte Mikro- und Nanopartikel könnten sich selektiv in hohen Konzentrationen in der entzündeten Mukosa anreichern, Wirkstoffe freisetzen und somit die Therapieeffizienz deutlich erhöhen.

Zielstellung. Es wurde die Targeting-Effizienz im Rahmen der partikulären Translokation und Akkumulation von Chitosan- und Polyethylenglykol (PEG)- und nichtfunktionalisierten Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Mikro- und Nanopartikeln in die entzündete und nicht entzündete intestinale Mukosa in Rektumbiopsien untersucht.

**Material und Methoden.** Chitosan, PEG- und nichtfunktionalisierte PLGA Mikro- und Nanopartikel mit einem mittleren hydrodynamischen Durchmesser von 3000 nm bzw. 300 nm wurden mittels Solvent-Evaporation-Technik hergestellt. Die Targeting-Effizienz im Rahmen der partikulären Translokation und Akkumulation wurden in Ussing-Kammer Experimenten an humanen Makrobioszi en untersucht. Dazu wurden bei endoskopischen Untersuchungen von 16 CED Patienten (7 M. Crohn, Colitis ulcerosa) und 5 gesunden Kontrollpatienten rektale Makrobioszi en entnommen.

**Ergebnisse.** Insgesamt wurden 101 Ussing-Kammer Experimente durchgeführt. Histomorphologische und elektrophysiologische Untersuchungen zeigten eine signifikante Veränderung der Barriereintegrität bei entzündeten Makrobioszi en (TER: Kontrolle: 34,1 +/- 6,4 Ω x cm2; CED: 21,6 +/- 7,1 Ω x cm2; p=0,034). PEGylierte Mikropartikel zeigten eine signifikant höhere partikuläre Translokation durch entzündete Mukosa im Vergleich zur gesunden Mukosa (3,33 +/- 0,17% vs. 0,55 +/- 0,05%; p=0,045). Zusätzlich war auch die partikuläre Akkumulation von PEG-funktionalisierten Mikropartikeln in entzündeter Mukosa gegenüber gesunder Mukosa signifikant erhöht (10,8 +/- 3,1% vs. 4,4 +/- 2,6%; p=0,041). Im Gegensatz dazu lagerten sich Chitosan-funktionalisierte Partikel aufgrund der positiven Oberflächenladung an die Gewebeoberfläche an und zeigten dadurch die geringste partikuläre Translokation und Akkumulation in gesunden als auch entzündetem Gewebe.

Schlussfolgerung. PEGylierte PLGA-Mikropartikel zeigten eine selektive partikuläre Translokation und Akkumulation in die entzündete Mukosa. Eine medikamentöse Therapie mit wirkstoffbeladenen-PEGylierten PLGA-Wirkstoffträgern stellt somit eine neue und innovative Behandlungsstrategie der CED dar, die die therapeutische Effizienz erhöhen und systemische Nebenwirkungen vermindern kann.

**YIA04**

**The cell fate determinant Lgl1 influences HSC fitness and prognosis in AML**

P. Arreba Tutusaus1, L. Bullinger1, J. Hildebrandt1, Z. Wang1, J. Gaebel1, C. Hirt1, D. Niederwieser5, S. Lane6, K. Döhner2, V. Vasioukhin1, T. Fischer1, S. Armstrong4, F. Heidel1, P. Arreba Tutusaus1, L. Bullinger1, J. Hildebrandt1, Z. Wang1, J. Gaebel1, C. Hirt1, D. Niederwieser5, S. Lane6, K. Döhner2, V. Vasioukhin1, T. Fischer1, S. Armstrong4, F. Heidel1

1Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Magdeburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm, Deutschland, 3Harvard Medical School, Children’s Hospital Boston, Boston, USA, 4Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Innere Medizin C und Poliklinik, Greifswald, Deutschland, 5Universitätsklinikum Leipzig, Hämatologie und Internistische Onkologie, Leipzig, Deutschland, 6Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australien, 7Fred Hutchinson Cancer Research Center, Division of Human Biology, Seattle, USA, 8Memorial Sloan-Kettering-Cancer Institute, New York, USA

A unique characteristic of hematopoietic stem cells (HSC) is the ability to self-renew. Several genes and signaling pathways control the fine balance between self-renewal and differentiation in HSC and potentially also in leukemia stem cells (LSC). Evolutionarily conserved signaling pathways and cell fate determinants, such as RNA-binding proteins or polarity regulators have been recently described as effectors in hematopoietic stem cell biology. However, only a few members of the polarity network have been investigated to date and the exact role of these genes in hematopoietic stem cells (HSC) and leukemia is not well understood. Several genes and signaling pathways control the fine balance between self-renewal and differentiation in HSC and potentially also in leukemia stem cells (LSC). Lgl1 is a highly conserved gene, known to be involved in regulation of cell polarity, proliferation and cell division. It connects the polarity nodes 'Par-complex' (Pard6, Pard3, Prkcz/Prkci) and 'Scribble-complex' (Dlg, Scrib and Llgl1), components of which are involved in regulation of cell polarity, proliferation and cell division. It connects the polarity nodes 'Par-complex' (Pard6, Pard3, Prkcz/Prkci) and 'Scribble-complex' (Dlg, Scrib and Lg1), components of which have been shown to influence the repopulation capacity of HSC.

In this project, we investigated a potential role for Lgl1 in HSC via genetic inactivation of Lgl1 and its expression in hematologic neoplasia. Using a conditional knockout mouse model, genetic inactivation of Lgl1 leads to an increase in HSC numbers that show increased repopulation capacity and competitive advantage after transplantation. This advantage increases upon serial transplantation or when stress is applied to HSC. Using gene array analysis of sorted HSC we were able to show...
that Lgl1 inactivation is associated with transcriptional repression of transcription factors such as KLF4 and EGLN1 that are known inhibitors of HSC self-renewal. The Lgl1-/- signature was most strongly correlated with a normal cytogenetic caryotype based on hierarchical clustering. Interestingly, this group (enriched for the Lgl1-/- signature) also correlated with decreased survival as compared to the other leukemia subgroups. Investigating a subgroup of patients with normal caryotype by qPCR, we found loss of Lgl1 expression to be strongly correlated with dismal survival. Multivariable analysis using a COX regression model proved Lgl1 expression to be of prognostic relevance independent of known prognostic factors such as FLT3-ITD-., NPM1- or CEBPa-mutations, and significant differences were observed between Lgl1-/- and wildtype patients (P<0.05).

Zusammenfassung. Der rechte Vorhof ist in der Entwicklung der Herzinsuffizienz von markanten ultrastrukturellen und proteinbiochemischen Remodellierungsvorgängen betroffen. In der Proteomanalyse konnten signifikant differentielle Expressionunterschiede nachgewiesen werden. Bemerkenswert erscheinen insbesondere Veränderungen des mitochondrialen Energiemetabolismus, welche sich im Wandel der mitochondrialen Morph e ultrastrukturell widerspiegeln. In Konzept dieser Ergebnisse mit aktuellen Untersuchungen des linken Vorhofs und des rechten und linken Ventrikels im insuffizienten Herzen zeigt sich, dass die metabolischen Veränderungen in den vier anatomischen kardialen Einheiten differieren.

YIA05
Proteomanalyse des rechten Vorhofes in der Tachykardie-induzierten Herzinsuffizienz: Neue Einblicke in molekulare Pathomechanismen

A. Dietl1, R. Deutzmann2, J. Schröder1, C. Jungbauer1, P. Schmid1, M. Resch1, G. Riegger1, A. Luchner1, C. Birner1

1Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland, 2Universität Regensburg, Naturwissenschaftliche Fakultät, Regensburg, Deutschland, 3Universitätsklinikum Regensburg, Zentrales Labor für Elektronenmikroskopie, Regensburg, Deutschland

Einführung. Bei der Entstehung der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt sich im Rahmen kardialer Remodellierungsvorgänge eine Beeinträchtigung der atrialen Kontraktilität als auch eine erhöhte Suszeptibilität für Herzrhythmusstörungen. Ziel. Aufdeckung differentieller Proteinexpressionsmuster und ultrastruktureller Veränderungen im rechten Vorhof des globalinsuffizienten Herzens.

Methoden. Im Tiermodell (Kaninch en) induzierte ein tachykardes Pacing über 30 Tage eine progrediente linksventrikuläre Dysfunktion mit klinisch manifester Herzinsuffizienz (HF, n=7). Unbehandelte Tiere dienten als Kontrollen (CTRL; n=7). Gewebeschnitte der rechten Vorhöfe wurden mittels 2-D-Gelelektrophorese aufgetrennt und signifikant differenziell exprimierte Proteine wurden massenspektrometrisch identifiziert. Ultrastrukturelle Veränderungen wurden durch Transmissionselektronenmikroskopie untersucht.

Ergebnisse. HF Tiere wiesen eine linksventrikuläre Dysfunktion (FS 25±3% in HF vs. 42±4% in CTRL; P<0.01) und Dilatation (LVGed 1.4±0.1 cm vs. 1.5±0.2 cm; P<0.01) auf. Zudem hypertrophierte der rechte Vorhof (0.64±0.17 cm vs. 0.46±0.08 cm; P<0.05 in HF vs. CTRL). Signifikant differenzielle Proteinexpressionsunterschiede wurden in drei funktionellen Gruppen detektiert (jeweils HF/CTRL): 1. Energiemetabolismus: Cyclophilin A (1.8x; P<0.05), HSP 70 (1.9x; P<0.05), Glutathion-S-transferase (1.8x; P<0.05), 2. Scavengers (Inaktivierung reaktiver Sauerstoffspezies): Manganese-Superoxiddismutase (2.0x; P<0.05), Peroxiredoxin 3 (1.8x; P<0.05), 3. Chaperone (Katalyse der korrekten Proteinfaltung): Cyclophilin A (0.8x; P<0.05), HSP 70 (1.9x; P<0.05). Elektronenmikroskopisch zeigte sich in Zellen des rechten Vorhofs herzinsuffizienter Tiere eine deutliche Zunahme der mitochondrialen Dichte infolge einer merklichen Augmentation der Cristae (vgl. Abbildung). Ferner imponierte intramitochondrial akkumulierendes Glycogen (vgl. Abbildung Pfeile).

Zusammenfassung. Der rechte Vorhof ist in der Entwicklung der Herzinsuffizienz von markanten ultrastrukturellen und proteinbiochemischen Remodellierungsvorgängen betroffen. In der Proteomanalyse konnten signifikant differenzielle Expressionunterschiede nachgewiesen werden. Markante Veränderungen im rechten Vorhof bestehen in der Dysfunktion des terminalen Herzinsuffizienten Herzens, welche sich im Wandel der mitochondrialen Morphologie und proteinbiochemischen Veränderungen widerspiegeln. In Konzept dieser Ergebnisse mit aktuellen Untersuchungen des linken Vorhofs zeigt sich, dass die metabolischen Veränderungen in den vier anatomischen kardialen Einheiten differieren.
te, that the hauptsächlichen Produzenten des IL-22 CD11b+CD103+, CD11b+CD103- und CD11b+CD11c+ Zellen sind (rMoPh). Die Depletion of this rMoPh by injection of Clodronat am Tag 2-4 led to a significant abatement of IL-22 in the postischämischen Niere. This decrease in IL-22 hindered to a significant higher percentage of Neukrose-Index (PAS-Färbung), significantly fewer distal (THP-Färbung) and proximal Tubuli (Lectin-Färbung), as well as significant fewer PCNA+/THP+ Zellen, which is the regeneration of the Tubuli veranschaulichten. Die mRNA Analyse zeigte a significant erhöhte Expression der Schadens- und Entzündungsmarker wie rGTP, Kim-1, TGF-β, MCP-1 und TNF-α. Die Substitution von IL-22 durch die Injekti- 
on einer kombinanten mIL-22 (20 µg) am Tag 3 in der Clodronat-Gruppe kompensierte these Effekte.

Bei der in vitro Stimulation von Knochenmark-abstammenden dendritischen Zellen (BMDCs) led to nur die Stimulation von TLR4 und mit den Überständen von nephrotischen TECs (NS), zu einer Produkti- 
on signifikanter Mengen an IL-22. Eine TLR4-Blockade reduzierte die NS-induzierte Produktion signifikant. Wir verahrenbten den Mäusen mit anti-IL-22-Antikörper, TLR4-Antikörper oder einem Kontroll-IgG-Antikörper vom Tag 2-4 postischämisch. Die IL-22 Blockade und die TLR4-Blockade zeigte diesellhalb signifikanten Effekate wie unter Clodronat Injektion.

Aus unseren Ergebnissen schließen wir, dass nephrotische Tubuli endoge- 

Abstracts

YIA07
Intra-renal IL-18 Triggers Systemic Lupus, while Caspase-1 Inhibition Ameliorates IL-18 Mediated Nephritis in MRL-Faslpr mice.

J. Menke1, S. Schmitt2, B. Maar3, A. Schwarting2
1Medizinische Klinik und Poliklinik, Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Nieder-Olm, Deutschland, 2Johannes Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

Several cytokines, including IFN-g, IL-18, IL-12, and IL-23 have been implicated in the pathophysiology of autoimmune disease. IL-18, a po- 
tent inducer of IFN-g, enhances TH1 responses that are thought to be synergistic and dependent on IL-12. We tested the hypothesis that intra- 

YIA08
Erste klinische Erfahrungen mit der neuen FORTA-Klassifikation zur Bewertung der Pharmakotherapie bei alten Menschen

H. Fröhnhofer1, M. Wehling2, H. Burkhart3, J. Schützer4, C. Michalek5
1Medizinische Klinik III, Essen, Deutschland, 2Ruprecht-Karls-Universität / Medizinische Fakultät Mannheim, Institut für experimentelle und klini- 
sche Pharmakologie und Toxikologie, Mannheim, Deutschland, 3Univer- 
sitätsmedizin Mannheim, IV. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland, 4Klinken-Eisen-Mitte, Geriatrie, Essen, Deutschland

Hintergrund. Die Pharmakotherapie alter Menschen ist aufgrund von altersassoziierter Multimorbidität und eingeschränkter Kompensati- 
onfähigkeit eine große Herausforderung. Es wurden zahlreiche Ver- 
suche unternommen, dieses Problem anzugehen. Ein Vorschlag zur Verbesserung der Pharmakotherapie im hohen Lebensalter ist die FOR- 

tausend Studienpatienten analysiert. Die Basis- und As- 

Schlussfolgerung. Erste vorläufige Daten an einer kleinen Patientenzahl lassen vermuten, dass die Anwendung der FORTA-Klassifikation bei Klinikpatienten mit einer Reduktion des Sturzrisikos assoziiert ist.
YIA09  
Inkorporation von Antigenen in Kapside von Adeno-Assoziierten Viren (AAV) steigert die Immunogenität von AAV Vektor-basierenden Vakzinen

A. Nowagi¹, J. Rybniker¹, K. Demant², H. Janicki², S. Winter¹, H. Bünig², P. Hartmann²
¹Klinikum der Universität zu Köln, Medizinische Klinik I, Experimentelle Infektionologie, Köln, Deutschland, ²Klinikum der Universität zu Köln, Medizinische Klinik I, Labor für AAV-Vektorentwicklung, Köln, Deutschland

Adeno-Assozierte Viren (AAV) unterschiedlicher Serotypen werden vornehmlich in der Gentherapie eingesetzt und über die genetische Modifikation ihrer Kapside lässt sich der Tropismus von AAV variieren. Wir stellen hier eine „proof of principle“ Studie vor, für die wir rekombinante AAV (rAAV) Vektoren des Serotyps 2 entwickelt haben, die für das myokobakterielle Antigen Ag85A kodieren, AAV:Ag85A. Zusätzlich haben wir das Kapsid des Vektors als Gerüst zur Antigen-Präsentation verwendet indem wir das Ag85A Antigen mit dem VP2 Kapsidprotein von rAAV2 fusioniert haben. Unsere Hypothese ist, dass Kapsid-modifizierte AAV Vektoren in einer einmaligen Applikation als „prime-boost Vakzine“ genutzt werden können und dadurch konventionellen Vakzinierungs-Strategien überlegen sind. Diese „prime-boost“ Vakzine, Ag85A-AAV:Ag85A, soll durch einen frühen Kontakt des Kapsidgebundenen Antigens das Immunsystem primen und durch die nachgeschaltete Expression des Ag85A Transgens boosten. Balb/c Mäuse, die mit Ag85A-AAV:Ag85A i.m. immunisiert wurden, entwickelten signifikant schneller eine Antigen-spezifische humorale Immunantwort mit höheren IgM und IgG Antikörper Titer als Mäuse, welche mit den konventionellen Vektoren, AAV:Ag85A, oder mit dem rekombinanten Protein, rAg85A, immunisiert wurden. IgG Antikörper Titer in „prime-boost Vakzine“-behandelten Mäusen erreichten bereits nach 4 Wochen Titer in einem Bereich, die in AAV:Ag85A-vakzinierten Mäusen erst 8 Wochen nach Impfung beobachtet werden konnten. Insbesondere zeigte der IgG Antikörper Pool der Ag85A-AAV:Ag85A vakzinierte Mäuse eine signifikant höhere Avidität als die konventionell vakzinierten Mäuse. Um das immunogene Potential der Kapsidmodifikation per se zu untersuchen, haben wir Mäuse mit einem Vektor immunisiert, der nur das Ag85A Antigen im Kapsid präsentiert und das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) exprimiert und nach 4 Wochen mit rAg85A geboostert. Hier zeigt sich eine dramatisch schnelle und hohe IgG Gedächtnis-Antwort. Dieser Titer war vergleichbar zum IgG Titer induziert durch die „prime-boost“ Vakzine. Dies impliziert, dass die Kapsid-Modifikation allein eine starke Antigen-spezifische B-Zell Gedächtnisantwort primen kann.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass die Kombination der Antigen-Präsentation im AAV Kapsid zusammen mit der Übersprache des Antigens nach Zelltransduktion in beindruckender Weise das immunogene Potential von AAV-basierenden Vektoren erhöht. Zusätzlich zur Induktion höherer Antikörper Titer wurden humorale Immunantworten signifikant schneller und mit höherer IgG Avidität, als in konventionellen Impf-Strategien induziert und können somit früheren Schutz bieten. Diese neue Vakzinierungsstrategie eröffnet ein weites feld potentieller Anwendungen. Die Antigen-VP2 Fusion lässt für die Vielzahl von Applikationen einsetzen wie z. B. Vakzinierungen mit multiplen Antigenen, angewendet in einem einzelnen Konstrukt.

YIA10  
Influence of Early Growth Response 1 (Egr1) and Tenascin C (Tnc) on compensatory lung growth

P. Rauschkolb¹, J. Wolff², W. Seeger², R. Voswinckel³
¹Max Planck Institut für Herz- und Lungenforschung, Entwicklung und Umbau der Lunge, Bad Nauheim, Deutschland, ²Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland

Rationale: Mice that underwent a unilateral pneumonectomy (PNX) show complete restoration of pulmonary function through a rapid and complete compensatory growth of the remaining lung including neo-alveolarization. Currently there is still little known about the nature, initiation and modulation of such growth but there is growing evidence that in addition to other pathways mechanotransduction might be involved. The immediate early gene Egr1 (Early Growth Response 1) and the matricellular protein Tnc (Tenascin C) are known to be inducible amongst others by mechanical signals. Microarray studies showed that their expression is upregulated after PNX. In this study we assess the role of Egr1 and Tnc in early stages of compensatory lung growth.

Methods: Compensatory lung growth was induced by unilateral pneumonectomy. 1h - 10d after PNX the expression of Egr1 and Tnc was monitored as well as their cellular localization via Immunohistochemistry. The changes of alveolar morphometry after PNX have been analyzed by design based stereology in Egr1-/- mice, Tnc-/- mice and wild type mice respectively.

Results: RT-PCR analysis showed that Egr1 expression co-localizes with SP-C positive cells and is upregulated immediately after PNX (1h) whereas Tnc expression is downregulated and co-localizes with PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor alpha) positive cells. Stereology analysis of tissue sections showed that the lungs of Egr1-/- mice have the same surface area but less alveoli compared to wild type mice. Furthermore, these mice seem to have a greater lung volume as their wild type littermates. After PNX or during compensatory lung growth, respectively, the loss of Egr1 seems to lead to a delayed regeneration of alveolar surface area whereas the lung volume increases faster compared to wild type mice. Preliminary stereological analysis of Tnc-/- mice showed that these mice also seem to have a larger lung volume compared to wild type mice. After PNX the regeneration of alveolar number as well as lung volume seems to be impaired.

Summary & Outlook: The results indicate that Egr1 and Tnc seem to have an influential role in the initial phases of compensatory lung growth. Currently Tnc-/- mice are still under investigation to further delineate the role of Tnc during compensatory lung growth. Additional experiments will be done to clarify if these genes are regulated by mechanical signals and/or each other during compensatory lung growth. To exclude a potential compensation by isoforms of Tnc and Egr1 in vivo knockout experiments have been initiated.
VIA11
Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Ascites as prognostic factor

S. Koch1, I. Niederle1, T. Gamstätter1, M. Schuchmann1, P. Galle1, M. Wörm1, A. Weinmann1
1Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

Introduction: Since 2007, sorafenib is the standard of care in patients with advanced HCC. However, it is unclear which baseline factors influence patient’s prognosis.

Methods: Retrospective analysis of all consecutive patients with advanced HCC who were treated with sorafenib between 2007 and 2011 at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. The overall survival (OS) was appraised by Kaplan-Meier method.

Results: 177 patients (median age: 64.1 years; 100 men) were treated with sorafenib. Ascites was diagnosed by CT or sonography in 46 (39.3%) patients at beginning of sorafenib therapy. Child–Pugh score no cirrhosis+ A/ B/ C was 19.6%/ 63%/17.4% in patients with ascites vs. 74.6%/ 18.3%/ 2.8% in patients without ascites. There was no significant difference in the BCLC classification, extrahepatic metastases or in the presence of portal vein thrombosis. Median levels of alpha-fetoprotein (AFP) at initiation of sorafenib therapy were ten- times higher in patients with ascites (729 vs. 79 ng/ml). The median tumor size was significantly higher 9 vs. 6.4 cm (p <0.05). The median duration of treatment was 3.42 months in patients with ascites and 4.01 month without ascites (p< 0.05). The absence of ascites at the initiation of sorafenib therapy was associated with a significant better OS (11.5 months vs. 4.4 months, p< 0.05). The presence of ascites at initiation of sorafenib in patients with advanced HCC affects the duration of therapy and the OS adversely.

Conclusion: Ascites in patients with advanced HCC is associated with worse OS and shorter duration of therapy with sorafenib.

P002
Which assay may be useful for monitoring rivaroxaban in emergency situations?

H. Mani1, N. Hertha1, A. Kasper1, G. Schüttfort1, Y. Weil1, B. Linnemann1, V. Timec1, E. Lindhoff-Last1
1Johann Wolfgang Goethe-University Hospital Frankfurt/Main, Department of Internal Medicine, Division of Vascular Medicine and Hemostasis Center, Frankfurt, Deutschland

Aim: Rivaroxaban monitoring may be required in emergency situations when acute lifethreatening bleeding or thrombosis occurs. The aim of this study was to determine a point-of-care assay (POCT) that may be useful for monitoring rivaroxaban therapy ex vivo in such acute cases.

Method: To validate the time- and concentration-dependent effects of rivaroxaban, POCT was performed in blood samples of 72 consecutive patients who received 10, 15 or 20 mg/od of rivaroxaban; the samples were collected prior to and two hours after the drug intake at steady state. The whole blood PT, aPTT and activated clotting time (ACT) were determined using the GEM PCL Plus coagulation system. In addition, the PT was measured using the CoaguCheck XS coagulation timer. The whole blood PT and aPTT values were compared with plasma PT and aPTT values using the reagents Neoplastin Plus® and STA®APTT. The rivaroxaban concentrations were determined in plasma.

Results: Two hours after the rivaroxaban administration, significant, concentration-dependent prolongations of PT, aPTT and ACT were observed to different extents. The PT measured using GEM PCL Plus (range 15.1–116.5 sec) was most sensitive to the rivaroxaban plasma concentrations (range 0.0 – 430.1 ng/ml). The PT ranges determined using CoaguCheck XS (11.2 – 26.4 sec) or Neoplastin Plus® (12.0 – 37.6 sec in plasma) resulted in decreased good differentiation between the maximum concentration and through levels of the rivaroxaban administration.

Conclusion: Whole blood PT values that are assessed with POCT systems, such as GEM PCL Plus, may help to monitor rivaroxaban doses in critical situations.
P003
Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) - results from the GerHIT multi-centre registry study

M. Schindewolf¹, J. Scheuermann¹, J. Beyer-Westendorf¹, S. Schellong¹, P. Dohmen¹, J. Brachmann¹, K. Madlener², B. Pötzschi³, R. Klamroth³, J. Hankowitz³, M. Lengfelder³, N. Bank⁴, S. Eberle⁵, S. Kropff⁵, M. Müller⁵, E. Lindhoff-Last⁶

¹J.W. Goethe University Hospital Frankfurt/M., Department of Internal Medicine, Division of Vascular Medicine/Haemostaseology, Frankfurt, Deutschland, ²University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Department of Medicine III, Division of Angiology, Dresden, Deutschland, ³Municipal Hospital Dresden Friedrichstadt, Medical Department II, Dresden, Deutschland, ⁴Charité Hospital, Medical University Berlin, Department of Cardiovascular Surgery, Berlin, Deutschland, ⁵Klinikum Coburg, II. Medical Clinic, Department of Cardiology, Coburg, Deutschland, ⁶Kerckhoff-Klinik, Department of Haemostaseology and Transfusion Medicine, Bad Nauheim, Deutschland, ⁷University Hospital Bonn, Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, Bonn, Deutschland, ⁸Vivantes Klinikum im Friedrichshain Berlin, Department of Internal Medicine, Haemophilia Treatment Centre, Berlin, Deutschland, ⁹Institute of Pharmacology and Preventive Medicine, Munich, Deutschland, ¹⁰GlaxoSmithKline, Project Management and Study Medicine, Bad Nauheim, Deutschland, ¹¹University Hospital Bonn, Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, Bonn, Deutschland, ¹²University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Department of Medicine III, Division of Angiology, Dresden, Deutschland, ¹³Klinikum der JWG Universität, Gefäszentrum - Med. Klinik III, Frankfurt am Main, Deutschland

**Aim:** Life-threatening HIT, alternative anticoagulation with a non-heparin anticoagulant is strictly recommended. The aim was to collect data on the “real-life” management of patients with suspected acute HIT.

**Methods:** In a national multi-centre registry study, the 4Ts scores for the clinical probability of HIT were determined retrospectively in 261 patients diagnosed with HIT between 01/2005 - 10/2009. Only patients with a score of ≥4 points and treatment with at least one dose of argatroban (A), lepirudin (L), danaparoid (D), or fondaparinux (F) were included for evaluation of laboratory diagnostic strategies and prescription practices of anticoagulants.

**Results:** 195 patients were included. The 4Ts scores were 4/5/6/7/8 points in 46 (23.6%)/ 50 (25.6%)/ 74 (38.0%)/ 13 (6.7%)/ 7 (3.6%) patients, respectively. The median treatment duration before HIT was 6.0 (unfractionated heparin (UFH)), 7.0 (low-molecular weight heparin (LMWH)), and 10.0 days (UFH/LMWH). During heparin therapy, 53 (27.2%) thromboembolic events, 5 (2.6%) skin lesions, 1 (0.5%) amputations, 24 (12.3%) HB-relevant bleedings, and 2 (1.0%) deaths occurred. A functional heparin-induced platelet activation assay was performed in 96.9%, an immunogenic PF4/heparin-dependent ELISA was performed in 89.2%, a particle gel immunoassay was used in 12.3%, and a serotonin-release assay none of the patients. The alternative monotherapy strata were: argatroban in 16.4%, lepirudin in 2.1%, danaparoid in 23.6%, fondaparinux in 40.0% of the patients; the sequential therapy strata were: AF in 5.6%, DA in 5.6%, DL in 2.1%, and DFL in 0.5% of the patients.

**Conclusion:** The laboratory diagnostic strategy for HIT in Germany is mostly (>96%) based on the recommended 2-step strategy (immunogenic plus functional assay). Regarding therapeutic approaches, fondaparinux is widely applied off-label in up to 50.3% of the patients with acute suspected HIT and a high clinical pretest probability (median 4Ts score: 6 points).

P004
Use of fondaparinux in suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) - final results from the GerHIT multicentre registry study

M. Schindewolf¹, J. Scheuermann¹, J. Beyer-Westendorf¹, S. Schellong³, P. Dohmen¹, J. Brachmann¹, K. Madlener², B. Pötzschi³, R. Klamroth³, J. Hankowitz³, M. Lengfelder³, N. Bank⁴, S. Eberle⁵, S. Kropff⁵, M. Müller⁵, E. Lindhoff-Last³

¹J.W. Goethe University Hospital Frankfurt/M., Department of Internal Medicine, Division of Vascular Medicine/Haemostaseology, Frankfurt, Deutschland, ²University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Department of Medicine III, Division of Angiology, Dresden, Deutschland, ³Municipal Hospital Dresden Friedrichstadt, Medical Department II, Dresden, Deutschland, ⁴Charité Hospital, Medical University Berlin, Department of Cardiovascular Surgery, Berlin, Deutschland, ⁵Klinikum Coburg, II. Medical Clinic, Department of Cardiology, Coburg, Deutschland, ⁶Kerckhoff-Klinik, Department of Haemostaseology and Transfusion Medicine, Bad Nauheim, Deutschland, ⁷University Hospital Bonn, Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, Bonn, Deutschland, ⁸Vivantes Klinikum im Friedrichshain Berlin, Department of Internal Medicine, Haemophilia Treatment Centre, Berlin, Deutschland, ⁹Institute of Pharmacology and Preventive Medicine, Munich, Deutschland, ¹⁰GlaxoSmithKline, Project Management and Study Medicine, Bad Nauheim, Deutschland, ¹¹University Hospital Bonn, Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, Bonn, Deutschland, ¹²University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Department of Medicine III, Division of Angiology, Dresden, Deutschland, ¹³Klinikum der JWG Universität, Gefäszentrum - Med. Klinik III, Frankfurt am Main, Deutschland

**Aim:** Life-threatening HIT is treated with the non-heparin anticoagulants argatroban (A), lepirudin (L), or danaparoid (D). Frequently, fondaparinux (F) is used off-label. The aim was to obtain data on therapy efficacy and safety of the different anticoagulants.

**Methods:** In a national multi-centre registry study, patients diagnosed with HIT between 01/2005 - 10/2009 were included when the retrospectively determined 4Ts scores were ≥4 points (intermediate or high clinical risk for HIT), and when they were treated with at least one dose of A, L, D, or F. Outcome measures were: incidences of thromboembolic complications, amputations, skin lesions, thrombocytopenia, skin lesions, platelet recovery, bleeding and fatal complications.

**Results:** 96 (49.2%) of 195 patients had an intermediate, and 94 (48.2%) patients had a high 4Ts score (median: 5 points; 6 points in the F therapy group). Immunogenic and functional heparin-induced activation assays were positive in 34.6% and 32.8%, respectively. Of the patients, 57 (24.2%) were exposed to A, 9 (3.8%) to L, 70 (29.7%) to D, and 98 (41.5%) to F. The composite endpoint (thrombosis, amputation, skin necrosis) occurred with A in 8.8%, with L in 11.1%, with D in 12.9%, and with F in 0.0% of patients. Platelet counts recovered in all but 9 (4.6%) patients within 90 days (median). Of these, only one patient, who was also re-fractory to A/D, did not respond to F. All cause in-hospital mortality rates were 10.5% for A, 22.2% for L, 17.1% for D, and 0.0% for F. Bleeding complications occurred with A in 8.8%, with L in 22.2%, with D in 5.7%, and with F in 4.1%.

**Conclusion:** F seems to be an effective and safe alternative therapy option in suspected acute HIT although currently not licensed; no HIT-specific complications occurred even in patients with a high clinical probability for HIT. Further data are needed.
P005
Mittelfristiges Überleben und Lebensqualität nach operativer Versorgung von Stanford Typ-A Aortendissektion - Notwendigkeit zur Änderung der kardiochirurgischen Behandlungsstrategie

A. Mahlmann¹, T. Ghazy², U. Kappert¹, R. Hoffmann³, A. Ouda³, K. Matschke³, N. Weiss¹
¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Universitäts GesundheitsCentrum und Medizinische Klinik III - Bereich Angiologie, Dresden, Deutschland
²Herzzentrum, Universitätsklinik an der Technischen Universität, Kardiochirurgie, Dresden, Deutschland
³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Universitäts GesundheitsCentrum und Institut für Diagnostische Radiologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die differenzialtherapeutische Entscheidung bzgl. der Wahl des operativen Verfahrens bei Stanford Typ-A Aortendissektion an unserem Zentrum operativ behandelt. Die durchgeführten Verfahren umfassten den operativen Ersatz der Aorta ascendens ± des Aortenbogens bzw. die frozen-elephant-trunk-Technik. Die Patienten wurden in zwei Gruppen (I: Dissektion in Aorta ascendens, Aortenbogen und Aorta descendens vs. II: Dissektion beschränkt auf Aorta ascendens ± Aortenbogen) eingeteilt und einer strukturierten Nachsorge mit CT-Angiografie (postoperativ nach 3 Monaten, 1 Jahr und 2-3 Jahren) zugeführt zur Beurteilung von Persistenz oder Progredienz der Dissektion bzw. des Auftretens von sekundären Dilatationen. Die Lebensqualität wurde 2 Jahre nach Operation mittels SF36 Fragebogen erfasst.

Ergebnisse: Präoperativ zeigte sich bei 17% der Patienten eine Organischämie, in 25% eine Aortenruptur und in 35% ein neurologisches Defizit. Die 30-Tages-Mortalität betrug 20%, ohne signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsstrategien. Die 3-Jahres-Überlebensrate war 65%, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den OP-Strategien mit ausgedehnter Dissektion (Gruppe I) zeigte. Das Überleben der Patienten mit limitierter (Gruppe II) Dissektion, die mit isoliertem Ersatz der Aorta ascendens behandelt wurden, war besser (p = 0,001) als das der Patienten, bei denen das OP-Ziel die gesamte betroffene Aorta mit Anschluss an ein distal nicht-dissezierter Gefäßsegment sanierte. Die Rate von Reinterventionen während des Follow-up unterschied sich nicht zwischen den Gruppen und Behandlungsstrategien. Die Lebensqualität von Patienten nach Stanford Typ A Aortendissektion ist signifikant schlechter als die einer Normalpopulation nach 2 Jahren. 180 Minuten nach der zweiten Protaminapplikation zeigten sich stabile Bedingungen, und die Hämatinkonzentration war stabil. 30 Minuten nach der zweiten Protaminapplikation zeigten sich stabile Bedingungen, und die Hämatinkonzentration war stabil. In der Gruppe I waren die Ergebnisse der Lebensqualität besser als in der Gruppe II. Die 3-Jahres-Überlebensrate war 65%, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsstrategien zeigte.

Fazit: Ein kurativ-operativer Ansatz bei Stanford Typ-A Aortendissektion mit Sanierung der gesamten befallenen Aorta bis zum Erreichen eines nicht-dissezierter Aortensegmentes ist nicht grundsätzlich erforderlich. Die Operation sollte primär auf eine Ausschaltung des Entries abzielen. Insbesondere sollte das frozen-elephant-trunk-Verfahren bei Stanford Typ-A Aortendissektion nur angewandt werden, sofern der Stent sicher in einem nicht-dissezierter Aortensegment landet, ansonsten stellt diese technisch aufwendige Prozedur in anderen Konstellation keinen Benefit dar.
P007
Interdisziplinäre Behandlung eines Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie mit kardio-arterieller Embolie bei biventrikulären Thromben und inkomplettem Ischämiesyndrom beidseits

A. Müller-Öffner1, M. Engel2, J. Weingartner2, P. Schumm-Draeger2
1Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Deutschland,
2Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, München, Deutschland,
3Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Klinik für Herzchirurgie, München, Deutschland

Anamnese: 46-jähriger Mann präsentierte sich mit Herzzrasen (HF: 120/min), Luftnot und Schmerzen in beiden Füßen. Er litt seit 4 Wochen unter produktivem Husten und an Belastungsdyspnoe. Keine Vorerkrankungen. RF: Nikotinabusus.

Diagnostik: Pulsstatus: bds. über Leiste und Kniekehle tastbar, peripher nicht tastbar. Sensibilität und Motorik erhalten; Blutgase: pCO2 33mmHg, pO2 56mmHg; pH 7,49, BE: 2,1; EKG: Sinusrhythmus

Diagnose: Schwere dilatative Kardiomyopathie mit kardio-arterieller Embolie bei biventrikulären Thromben mit inkomplettem Ischämiesyndrom beidseits. Interdisziplinäre Therapie: Aufnahmetag: Heparinierung und systemische Lyse mit Urokinase (30.000IE/h für 4h, Fibrinogen [Claus]:249mg/dl). Thrombektomie mit Fogarty-Katheter.

Folgetag: DSA der Bein-A. re.: Rekanalisation A. poplitea, Teilrekanalisation A. tib. ant. und post. Lokale Lyse über Katheter bei Cross-Over-Schleuse mit Alteplase (0,5mg/h für 6h). Rezidive (definiert als erneutes Auftreten typischer Symptome mit Anstieg der Entzündungszeichen und Besserung unter Erhöhung der Steroiddosis), Prednisolonlese und der Einsatz steroidsparendes Regimes: 3,5µg/l Echo: LV dilatiert, schwer hypokinetisch, wandständiger Thrombus, EF: 17%.

RV: hypokinetisch, wandständiger Thrombus (2*1,3*4cm³); Koronaranangiographie: Ausschluß stenosierender KHK. Farbduplex: bds. nl. Signal. Anschlagfluß in A. poplitea, kein Fluß in US- und Fußarterien bds.

Klinik: Re. Bein bis Knöchel warm, Fuß pulslos. Periphere Pulse li. tastbar. Motorik und Sensibilität erhalten.

Folgetag: DSA Bein-A. re.: Rekanalisation A. poplitea, Teilrekanalisation A. tib. ant. und post. Lokale Lyse über Katheter bei Cross-Over-Schleuse mit Alteplase (0,5mg/h i.a. über 60 min.).

Aktuell: Keine Claudikatio. Steigerung der Herzinsuffizienztherapie und leichte körperl. Belastung (HF<100/min) für 2 Mo. Myokardbiopsie: chronische Schädigung, PCR negativ für Viren. Nicht autoimmun bedingt. Anbindung TX-Ambulanz.

Fazit: Der akut schwer gefäßkranke Patient bedarf einer interdisziplinären Behandlung durch Radiologen, Kardiologen, Gefäßchirurgen und Angiologen.

P008
Riesenzellarteritis; Prädiktion des Therapieansprechens mittels Farbduplexsonographie der Temporal- und Arterien

A. Piller1, J. Bertsch1, C. Bernau1, H. Schulze-Koops1, U. Hoffmann1, M. Czihal1
1Klinikum der LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Angiologie, München, Deutschland, 2Institut für medizinische Informati-
onserverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland,
3Klinikum der Universität München - Innenstadt, Medizinische Klinik und Poliklinik IV - Abteilung Rheumatologie, München, Deutschland

Zielsetzung: Die Riesenzellarteritis (RZA) wird zunehmend als vas-
kuläre Systemerkrankung verstanden. Anhand des sonographischen Kriteriums der echoarmen konzentrischen Wandverdickung kann die Vaskulitis der am häufigsten betroffenen extrakraniellen Arterien (A. subclavia, A. axillaris) detektiert werden. Über das Therapieansprechen der RZA mit sonographisch nachgewiesener Beteiligung der A. subclavia/A. axillaris liegen bisher keine Erkenntnisse vor.

Patienten und Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie wurden das Ansprechen von 43 Patienten mit RZA auf die immunsuppressive Therapie evaluiert. Einschlussvoraussetzung waren monatliche klinische Verlaufskontrollen über mindestens 6 Monate nach Diagnose inkl. Bestimmung von CRP und BKS. Die Patienten wurden gemäß des sonographischen Befundes von A. temporalis und A. subclavia/axillara zum Zeitpunkt der Diagnose in 3 Gruppen. Gruppe A (n = 17) umfasste Patienten mit isolierter extrakranieller RZA ohne sonographischen Nachweis eines Halo der Temporalarterien; Gruppe A2 (n = 9) beinhaltete Patienten mit sonographisch detekterter Beteiligung der Aa. temporalis und Aa. subclaviae/axillares; in die Gruppe B (n = 17) wurden Patienten mit isolierter kranialer RZA ohne Nachweis einer Beteiligung der Armarterien eingeordnet. Rezidive (definiert als erneutes Auftreten typischer Symptome mit Anstieg der Entzündungszeichen und Besserung unter Erhöhung der Steroiddosis), Prednisolonlese und der Einsatz steroidsparenden Agentien im Verlauf wurden erfasst. Die klinischen Charakteristika der Gruppen wurden mit univariaten Signifikanztests verglichen, das Therapieansprechen während des Beobachtungszeitraums mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert.

Ergebnisse: Die mittlere Beobachtungszeit betrug 25,4 Monate (6 bis 92 Monate) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (p = 0,4). Rezidive traten bei 59% der Patienten aus Gruppe A1, 100% der Patienten aus Gruppe A2 sowie 35% der Patienten aus Gruppe B auf (p < 0,01). Die Zahl der Rezidive pro Monat Beobachtungszeit war signifikant höher in Gruppe A2, verglichen mit den Gruppen A1 und B (A1: 0,07; A2: 0,13; B: 0,03; p < 0,01). Während die mittlere Zeit bis zum Erreichen einer täglichen Prednisolonlese von < 10 mg nicht signifikant differierte (A1: 42 Wochen, A2: 38 Wochen, B: 39 Wochen; p = 0,4), wiesen insbesondere Patienten der Gruppe A2 einen signifikant höheren Bedarf an steroidsparenden Agentien auf (A1 und B: 23,5%, A2: 55,6%; p = 0,04).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie deuten erstmalig darauf hin, dass das RZA-Patienten mit nach sonographischen Kriterien definierter Beteiligung der extrakraniellen Arterien (A. subclavia, A. axillaris), insbesondere solche Patienten mit Beteiligung sowohl der Arterien als auch der Temporalarterien, ein schlechteres Therapieansprechen haben als Patienten mit isolierter kranialer RZA.
Einfluss der Plaque Stabilität und der inflammatorischen Last auf die 10 Jahre Mortalität nach Endatherektomie der Carotiden

A. Heipertz¹, J. Henze², J. Dopheide³, A. Jagodzinski³, C. Brochhausen³, G. Weiβer³, T. Münzel³, C. Espinola-Klein¹
¹Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, II. Med. Klinik und Poliklinik/ Angiologie, Mainz, Deutschland, ²UKK Hamburg, Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland, ³Universitätsklinikum Mainz, Institut für Pathologie, Mainz, Deutschland

Einleitung: Das Studienziel war es den Einfluss inflammatorischer Marker und der Plaque Stabilität auf die 10 Jahre Mortalität von Patienten mit Endatherektomie der Carotiden zu untersuchen.

Methoden: Insgesamt wurden 52 Patienten in die Studie eingeschlossen, Blutproben wurden am Tag vor der Operation entnommen und die Konzentrationen für C-reactives Protein (CRP), Interleukin-18 (IL-18), Interleukin-6 (IL-6) und Fibrinogen bestimmt. Alle Carotis-Plaques wurden histologisch untersucht und anhand pathologischer Kriterien in "stabil" und "instabil" eingeteilt.

Ergebnisse: Von 48 Patienten konnten im Mittel nach 10 Jahren Follow-Up Daten erhoben werden (92%). Die Mortalität lag bei 56,2%. Die Carotis Plaques wurde bei 27 Patienten als instabili klassifiziert (56,2%). Wir konnten keine Verbindung zwischen instabiler Plaques und der Mortalität feststellen (stabil = 52,4%, instabil = 59,3%, p = 0,46). Die Ergebnisse für die inflammatorischen Marker zeigen die Tabelle. Die Patienten wurden gemäß der Mediane jedes inflammatorischen Markers eingeteilt. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der inflammatorischen Last (Anzahl der Marker > Median) und der Sterblichkeit (p = 0,04).

Schlussfolgerung: Wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen Fibrinogen, IL-6, sowie der inflammatorischen Last und der 10-Jahres Mortalität nach Carotisendatheremektomie feststellen. Im Gegensatz dazu zeigte sich keine Korrelation zwischen Mortalität und histologischer Plaque Stabilität.

Inflammatorische Marker und Mortalität

| Biomarker | Tod | Lebend | p-Wert |
|-----------|-----|--------|--------|
| IL-6 [ng/ml] | 35,2 (25,7-43,6) | 26,7 (22,0/31,9) | p < 0,05 |
| IL-18 [pg/ml] | 69,4 (59,6/104,9) | 66,0 (51,2/86,3) | p = 0,22 |
| CRP [mg/l] | 4,3 (2,4/15,9) | 3,0 (1,6/6,7) | p = 0,12 |
| Fibrinogen [mg/ml] | 418,0 (328,3/557,0) | 304 (260,5/458,3) | p < 0,05 |

Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) zeigen eine abgeschwächte Proinflammation nach 11 Monaten unstrukturierter Gehtrainings

M. Scheer¹, J. Dopheide¹, V. Obst¹, C. Doppler¹, M. Radmacher², M. Radsak², T. Gori¹, A. Warnholz¹, A. Daiber¹, T. Münzel¹, C. Espinola-Klein¹
¹Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, II. Med. Klinik und Poliklinik/ Angiologie, Mainz, Deutschland, ²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, III. Med. Klinik und Poliklinik/ Hämatologie, Mainz, Deutschland, ³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

Einleitung: Atherosklerose ist ein chronisch inflammatorischer Prozess ausgelöst durch diverse exogene Stimuli. Hierbei spielen u. a. oxidativer Stress mit Produktion reaktiver Sauerstoffradikale (ROS), sowie Monozyten und Dendritische Zellen (DC) eine zentrale Rolle.

Methodik: Leukozyten des periphere Bluts von 60 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) (Fontaine Stadium II a und b) und 30 herz- und gefäße gesunder Kontrollen wurden aus heparinisiertem Vollblut mittels Durchflusszytometrie (FACS-Canto, bd-biosciences) analysiert. Monozyten und DC wurden durch verschiedene Gating Strategien in Bezug auf Größe und Granulation (FSC/SSC), sowie durch die Expression verschiedener Oberflächenmoleküle identifiziert (CD14/CD68/CD45 für Monozyten; HLA-DR/ CD11c/CD123 für DC) und die Expressionsdichte von CD14/CD16 und M-DC8 (Slan) auf Monozyten, sowie CD86, CD80, CD40 und CD83 auf DC analysiert. ROS Bildung von Leukozyten wurde aus Vollblut durch Chemilumineszenz (L-022 ECL) nach Zugabe von Phorbol-12,13-dibutyrate (PDBu) bestimmt. Klinische Daten inklusive CRP, Fibrinogen, Knöchel-Arm-Index (ABI) und maximale Gehstrecke wurden nach standardisiertem Protokoll analysiert. Follow-up wurde im Mittel nach 11 Monaten durchgeführt.

Ergebnisse: Bei Studienbeginn zeigten pAVK Patienten eine signifikante Zunahme des relativen Anteils der proinflammatorischen CD14+CD68++ und M-DC8+ Monozyten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (alle p<0,01). Myeloide und plasmazytoide DC (mDC, pDC) unterschieden sich nicht zwischen Patienten und Kontrollen. Nach 11 Monaten, zeigte sich ein Wechsel bei pAVK Patienten zu einem signifikant erhöhten Anteil der antinflammatorischen CD14++CD16+ Monozyten (p<0,01), und einer parallelen Abnahme der proinflammatorischen CD14-CD6++ und M-DC8+ Monozyten (beide p<0,05) im Vergleich zum Studienbeginn. mDC und pDC unterschieden sich nach 11 Monaten nicht bzgl. der Expression von CD86, CD80, CD40 und CD83. Im Vergleich zum Studienbeginn. Demgegenüber zeigte sich, dass die ROS Produktion durch PDBu nach 11 Monaten signifikant abfiel (p<0,01). CRP und Fibrinogen unterschieden sich nicht nach 11 Monaten Studienverlauf. Demgegenüber konnten wir einen Anstieg des ABI (p<0,05) und der schmerzfreien Gehstrecke feststellen (ca. 250 m; p<0,05).

Schlussfolgerung: pAVK Patienten zeigen einen reduzierten proinflammatorischen Phänotyp von Monozyten, sowie eine verminderte ROS Produktion nach 11 Monaten parallel zu einer verbesserten Gehstrecke durch unstrukturiertes Gehtraining. Wir zeigen hier Einblicke in die in vivo Situation der Atherogenese bei pAVK Patienten im Stadium II. Wir vermuten, dass sich durch anti-inflammatorischen Strategien, wie intensiviertes Gehtraining, eine Abmilderung und Verbesserung der Erkrankung erreichen lässt.
**Hintergrund:** In der Gutenberg Health Study (GHS) wurde ein repräsentativer Bevölkerungsquerschnitt aus der Rhein-Main Region mittels Gefäßultraschall untersucht. Ein Modell kontinuierlicher klas-ssischer Risikomarker (Modell 1: Bauchumfang, HbA1c, LDL/HDL-Verhältnis, Packungsjahre, Pulsdruck und ABI) wurde für die Vorhersage einer erhöhten (≥ 0,85 mm) Intima-Media-Dicke (IMT) oder von Carotisplaques mit einem Modell moderner Biomarker (Modell 2: CRP, Troponin I, NT-pro BNP, MR-pro Adrenomedullin, CT-pro Argininvasopressin und asymmetrisches Dimethylargenin) verglichen.

**Methoden:** Insgesamt 5000 Teilnehmer (35-74 Jahre alt; 2540 Männer, 2460 Frauen) der GHS wurden eingeschlossen. IMT wurde in beiden Aa. carota communis (ACC) mit einem Randerkennungssystem gemessen. Der Median der IMT betrug 0,62 mm (25. Perzentile 0,55 mm; 75. Perzentile 0,70 mm) bei Frauen und 0,65 mm (25. Perzentile 0,57 mm; 75. Perzentile 0,75 mm) bei Männern.

**Ergebnisse:** Eine logistische Regressionsanalyse wurde für beide Modelle durchgeführt, um diejenigen Personen zu definieren, denen eine Carotissonographie empfohlen werden sollte. Beide Modelle wurden mit Alter und Geschlecht kombiniert. Modell 1 sagte Carotisplaques mit einem negativen Vorhersagewert von 0,83 und einem positiven Vorhersagewert von 0,62 voraus; dabei betrug die Sensitivität 0,73 und die Spezifität 0,75. ROC Kurven zeigten eine bessere Diskriminierung mit Modell 1 (AUC 0,811) als mit Modell 2 (AUC 0,796).

**Zusammenfassung:** Die Nutzung sechs einfach zu erhebender klassischer Risikofaktoren erlaubt in Zusammenhang mit Alter und Geschlecht eine zuverlässige Vorhersage einer erhöhten IMT und von Plaques in der ACC.

---

**Endokrinologie/ Diabetes 1**

**P012 Metagenomische Sequenzierung des humanen Darmmikrobioms vor und nach bariatrischer Chirurgie bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus: Korrelation mit inflammatorischen und metabolischen Parametern**

J. Gräßler, Y. Qin, H. Zhong, J. Zhang, J. Licinio, M. Wong, A. Xu, T. Chavaki, A. Bornstein, M. Ehrhart-Bornstein, V. Lamounier-Zepter, T. Lehmann, T. Wolf, S. Bornstein

1Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich Pathologische Biochemie, Dresden, Deutschland, 2BGI Shenzhen, Research & Cooperation Division, Shenzhen, China, 3Australian National University; John Curtin School of Medical Research, Department of Translational Medicine, Canberra, Australien, 4University of Hong Kong, Dept. of Medicine, Hong Kong, Hong Kong, 5Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Dresden, Deutschland, 6Städtisches Krankenhaus Dresden-Neustadt, Medizinische Klinik, Dresden, Deutschland

Roux-en-Y-Magenbypass (RYMB) ist eine wichtige therapeutische Option zur Langzeitbehandlung für krankhaft adipöse Patienten mit Type-2 Diabetes mellitus (T2D) geworden. Wechselwirkungen und pathogenetische Folgen der durch RYMB ausgelösten weitreichenden Effekte auf Stoffwechsel und Darmmikrobiom werden bisher nur unzureichend verstanden. Ziel der Studie war es deshalb, die intraindividuellen Veränderungen der Darmmikroflora vor und 3 Monate nach RYMB mittels metagenomischer Sequenzierung bei krankhaft adipösen Patienten (Body-Mass-Index (BMI) > 40 kg/m²) mit T2D zu charakterisieren. Nachfolgend wurde die Assoziation von Veränderungen des Mikrobioms mit Veränderungen klinischer Daten analysiert.

Basierend auf relativen Genabundanzen wurden 1061 verschiedene Spezies, 729 Genera, 44 Phyla und 5127 funktionelle Gene (KEGG Orthologien; KO) identifiziert. Trotz der hohen Keimdiversität konnten die meisten der Bakterien 7 bakteriellen Phyla zugeordnet werden. Insgesamt waren die durch RYMB-induzierten Veränderungen durch eine Verminderung von Firmicutes und Bacteroidetes sowie einen Anstieg von Proteobakterien charakterisiert. Infolge des RYMB veränderten sich die relativen Abundanzen von 22 Spezies und 11 Genera signifikant. Mittels einer nachfolgend durchgeführten Hauptkomponentenanalyse konnten die stark miteinander korrelierten Spezies in 2 Komponenten zusammengefasst werden. Die überwiegende Anzahl der Spezies der Komponenten 1 korreliert mit BMI und C-reactivem Protein. Diese Komponente wurde im Wesentlichen durch den Anstieg der relativen Abundanz des Proteobakteriums Enterobacter carotis cancerogenus und dem Abfall der Firmicutes Faecalibacterium prausnitzii prausnitzii und Coprococcus comes determiniert. Die Analyse der funktionellen Gene (KO) ergab einen Anstieg von 13 Genen des Phosphotransferasystems. Eine Rangkorrelationskoeffizienzanalyse zeigte eine signifikante Assoziation von 10 bakteriellen Spezies mit Plasmaspiegeln von Gesamtcholesterol und LDL-Cholesterol, sowie von 5 Spezies mit Triacylglycerol. Die Veränderungen der relativen Abundanz des Faecalibacterium prausnitzii prausnitzii korreliert direkt mit der Nüchternblutglucose.

Diese Daten stellen den ersten klinischen Nachweiss für die tiefgreifenden und spezifischen intraindividuellen Modifikationen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms nach RYMB mittels Metagenomanalyse dar. Ebenso konnte eine Korrelation zwischen der mikrobiellen Zusammensetzung der Darmflora und der Verbesserung der metabolischen und inflammatorischen Status nachgewiesen werden. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse können neue diagnostische und therapeutische Strategien konzipiert werden.

**P013 Zirkulierende very low density Lipoproteine von Patienten mit gestörter Glucosetoleranz stimulieren die adrenale Aldosteron- und Cortisolsynthese**

S. Kopprasch, S. Saha, P. Schwarz, S. Bornstein, J. Gaessler

1Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich Pathologische Biochemie, Dresden, Deutschland, 2Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Dresden, Deutschland

Zahlreiche Studien lassen eine pathogenetische Rolle von Steroidhormonen bei Störungen der Glucosehomöostase vermuten. Außerdem sind glycoxidative Modifikationen von Lipoproteinen und diabetische hormonelle Dysregulationen, einschließlich erhöhter Aldosteronspiegel, ätiologische Faktoren einer gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Wir untersuchten den Einfluß von in vivo modifizierten Lipoproteinen auf die Aldosteron- und Cortisolsynthese von humanen adrenocortikalen H295R Zellen. Von je 20 Probanden mit normaler (NGT) und gestörter Glucosetoleranz (IGT), die in die Dresdener PRAEDIAS Präventionsstudie inkludiert sind, wurden aus dem Plasma very low density Lipoproteine (VLDL), high density Lipoproteine (HDL) und low density Lipoproteine (LDL) isoliert, und deren Effekte auf die adrenale Hormonsynthese untersucht. Eine 24h-Inkubation der Zellen mit Lipoproteinen führte zu einer Stimulierung der Hormonsynthese, wobei VLDL die Synthese stärker stimulierten als HDL und LDL. Darüber hinaus induzierten VLDL-Derivate die Hormonsynthese stärker als NGT-VLDL. Die Ergebnisse der Studie stützen die These einer gesteigerten Atherogenität der diabetischen Dyslipoproteinämie, die insbesondere durch erhöhte VLDL-Spiegel induziert werden kann.
Einleitung: Patienten mit klassischem 21-Hydroxylase-Mangel weisen einige Elemente des metabolischen Syndroms auf. Ziel der Arbeit war die frühe atherogene Veränderung in den Parametern des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, im oxidativen Stress und der subklinischen Entzündung.

Patienten, Methoden: 40 Patienten mit klassischem 21-Hydroxylase-Mangel (M/F 26/14, Alter 14.1±9.1 Jahre) wurden geprüft. Die Diagnose wurde bei allen Patienten molekulargenetisch bestätigt. Wir haben die Routine-Lipid-Parameter sowie die kleinen, dichten LDL (sd LDL) Subfraktionen bestimmt, haben orale Glukosetoleranztests durchgeführt, haben Adiponectin, ein oxidativen Stress- und der subklinischen Entzündung im Vergleich zu einem gesunden, Alters-, Geschlecht- und BMI-gemachten Kontrollkollektiv gemessen.

Ergebnisse: Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin waren vergleichbar bei Patienten und Kontrollen, während sd LDL (% und absolute Werte) signifikant erhöht bei Patienten waren (p=0.001 und 0.02). Die Triglyceridkonzentration war bei Patienten (96.2±44.8 vs. 76.3±16.0 mg/dl, p=0.03). Die Nüchtern-Glukose, HOMA-IR und IRI waren signifikant höher bei Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Leptin, Adiponectin und Resistin waren vergleichbar, während Chemerin bei Patienten höher war (136.5±40.7 vs. 111.0±42.0 ng/ml, p=0.008). Die oxidierte LDL-Subfraktion war erhöht bei Patienten (3.1±0.7 vs. 4.4±0.45 µg/ml, p=0.04), während Interleukin 6 (IL6), PAI-1 und hsCRP niedriger waren (p für IL6=0.04). Es hat sich keine relevante Korrelation gefunden zu klinischer Form, Genotyp oder kumulativer Hydrocorits-Dosis.

Schlussfolgerung: Junge Patienten mit klassischem 21-Hydroxylase-Mangel weisen einige subklinische Elemente einer frühen Atherogenese auf. Die relativen Erhöhungen der atherogenen sd-LDL-Subfraktionen, der erhöhten oxidativen Stress und der subklinischen Entzündung sind signifikant erhöht bei Patienten im Vergleich zu einem gesunden, Alters-, Geschlecht- und BMI-gemachten Kontrollkollektiv.

PO14
Frühe metabolische Veränderungen bei Patienten mit klassischem 21-Hydroxylase-Mangel: Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Adipokinin-Profil, oxidativer Stress und subklinische Entzündung

A. Zimmermann1, R. Hoßmann2, C. Alkhoud3, S. Bucerzan2, I. Nascu2, M. Weber1, P. Grigorescu-Sido3
1Universitätsgesundheitszentrum Mainz, I. Med. Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselkrankungen, Mainz, Deutschland, 2Universitätsgesundheitszentrum Mainz, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Mainz, Deutschland, 3Universität für Medizin und Pharmazie „Juliua Hatieganu” Cluj, I. Pädiatrische Klinik, Zentrum für Genetische Erkrankungen, Cluj-Napoca, Romania, 4Universitätsgesundheitszentrum Mainz, I. Med. Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselkrankungen, Mainz, Deutschland

P015
Multihexamerbildung: neuartiger Verzögerungsmechanismus als Grundlage für die lange blutzuckersenkende Wirkung von Insulin deglucde

M. Abdollahnia1, B. Wilhelm2, P. Kurtzths3, U. Steiner1, T. Heise4
1Allgemeinmedizinische Praxis, Mainz, Deutschland, 2Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland, 3Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark, 4Profil Institut, Neuss, Deutschland

Insulin deglucde (IDeg) ist neues langwirksames Basalinsulin, dass durch die Abspaltung von Threonin an Position B60 von Humaninsulin und durch das Anfügen einer C6-Carbonsäure über einen Glutaminsäure-Spacer an die Position Lys B29 veränderte Eigenschaften aufweist. In klinischen Studien zeigte es ein flaches, stabiles Wirkprofil und ein geringeres Risiko für Hypoglykämien im Vergleich mit anderen Basalinsulinen. Als Verzögerungsmechanismus, der den besonderen Eigenschaften von IDeg zugrunde liegt, wird eine kontinuierliche, gleichmäßige Freisetzung von IDeg-Monomeren in den Blutkreislauf aus einem Depot löslicher Multihexamere angenommen, die sich nach subkutaner (s.c.) Injektion bilden. In dieser Arbeit soll die Bildung der IDeg-Multihexamerstrukturen unter Verwendung der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) nachgewiesen werden. Des Weiteren wird die pharmakodynamische Auswirkung der Multihexamerbildung auf die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 1 Diabetes untersucht. Zur Untersuchung der IDeg-Proben wurde das FEI Morgagni 268-Transmissionselektronenmikroskop verwendet. Beim Vergleichen der Phonom und damit Nachahmung der sc physiologischen Gegebenheiten im Probenmaterial wurden längliche Strukturen mit einer einheitlichen Breite vorgefunden (6,3±0,9 nm), die der erwarteten Breite von Insulinhexamern entsprechen. Derartige Strukturen waren nicht unter Bedingungen vorzufinden, die der IDeg-Zubereitung entsprechen, was darauf hinweist, dass sich die Multihexamere erst nach s.c. Injektion bilden. Bei Zugabe von EDTA zur Komplexierung der Zinkionen wurden die Multihexamer-Strukturen unterbrochen. Das zeigt, dass die Bildung von Multihexamern reversibel und zinkabhängig ist. Die allmähliche Diffusion der Zinkionen aus den sc Multihexamern führt daher vermutlich zur Freisetzung von biologisch aktiven IDeg-Monomeren und deren anschließender Resorption. Die pharmakodynamische Wirkung von IDeg wurde in euglykämischem 42-h Glucose-Clamps (Clamp-Blutzucker [BZ] 100 mg/dl) nach 8 Tagen einer einmal täglichen Gabe von IDeg (0,6; 0,8 oder 0,8 E/kg), im Steady state, beurteilt. Für alle Dosen dauerte die blutzuckersenkende Wirkung von IDeg >42 h. Das Ende der Wirkung (BZ >150 mg/dl) stellte sich innerhalb der 42-stündigen Clamphase für keinen der Patienten mit einer Dosis von 0,6 oder 0,8 E/kg IDeg und nur für 3 von 21 Patienten mit einer Dosis von 0,4 E/kg IDeg ein. Bei Menschen mit Typ 1 Diabetes führt die Bildung von löslichen IDeg-Multihexamern nach subkutaner Applikation in klinisch relevanten Dosen zu einer langen blutzuckersenkenden Wirkung von über 42 Stunden.
combination of mutation and polymorphism further represses reporter gene expression.

**Conclusion:** The novel Q495X mutation is the likely cause of our patient’s diabetes and hepatic adenomatosis. It may also cause her father’s impaired glucose tolerance. More generally speaking, if non-autoimmune diabetes is suspected, examination of the liver may provide important diagnostic clues. Furthermore, patients with hepatic adenomatosis without known diabetes should also be screened by OGTT. Relatives of patients with HNF1A mutations should also be screened by OGTT to detect potential early-stage diabetes.

**P017**

Prospektiv geplante Metaanalyse zeigt ein reduziertes Hypoglykämierisiko unter Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin

P. Schumm-Draeger, B. Wilhelm, U. Steiner, R. Ratner
1 Klinikum München-Bogenhausen, III. Medizinische Abteilung, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Deutschland, 2 Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland, 3 School of Medicine, Washington, USA

Insulin degludec (Ideg) ist ein neues langwirksames Basalinsulin, das nach s.c. Injektion lösliche Multihexamere ausbildet. Aufgrund dieses Insulin degludec (Ideg) ist ein neues langwirksames Basalinsulin, das durch die Reduktion von vor allem nächtlichen Hypoglykämien bei insulinnaiven Patienten mit T2DM (rate ratio 0.14 [0.96; 1.02] in der Erhaltungssphase) leistungsfähig reduziert werden. Im Vergleich zu Iglar zeigten Ideg und Iglar keine signifikante Reduktion von schweren Hypoglykämien (rate ratio 0.75 [0.66; 0.87] in der Gesamtdauer). In der Gesamthypoglykämierate (Ideg/Iglar) zeigt sich eine signifikante Reduktion von T2DM und T2DM-Insulinnaiven (rate ratio 0.98 [0.94; 0.99], 0.64 [0.60; 0.69]) in der Gesamtdauer. In der Erhaltungssphase (T1DM) zeigte Ideg in der Gesamthypoglykämierate (Ideg/Iglar) eine signifikante Reduktion von 0.83 [0.69; 0.99] auf 0.75 [0.60; 0.94] bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

**Tabelle: Metaanalyse der bestätigten Hypoglykämien**

|                | Odds Ratio |                     | Odds Ratio |
|----------------|-----------|---------------------|-----------|
| Gesamthypoglykämierate (Ideg/Iglar) | Gesamtdauer | Erhaltungssphase | Gesamtdauer | Erhaltungssphase |
| T2DM           | 0.83 [0.74; 0.94] | 0.75 [0.66; 0.87] | 0.68 [0.57; 0.82] | 0.62 [0.49; 0.78] |
| T2DM-Insulinnaive | 0.83 [0.70; 0.98] | 0.72 [0.58; 0.88] | 0.64 [0.48; 0.86] | 0.51 [0.36; 0.72] |
| T1DM           | 1.10 [0.96; 1.26] | 1.02 [0.88; 1.19] | 0.83 [0.69; 1.00] | 0.75 [0.60; 0.94] |
| T1DM+T2DM      | 0.91 [0.83; 0.99] | 0.84 [0.75; 0.93] | 0.74 [0.65; 0.85] | 0.68 [0.58; 0.80] |

*a* Die gepoolte Analyse war der primäre Endpunkt; *b* ab Woche 16; [ ] = 95%-Koeffizientenintervall; *p* < 0.05.

**P018**

Wie viel Vitamin D ist nötig zur effektiven Substitution bei erniedrigten Vitamin D-Spiegeln?

E. Jungmann, C. Madjlessi, S. Wortmann, G. Jungmann
‘St. Vinzenz Hospital Rheda-Wiedenbrück, Schwerpunkt Diabetes-Endokrinologie, Rheda-Wiedenbrück, Deutschland

Es besteht eine eindeutige Assoziation zwischen dem häufigen klinischen Nachweis erniedrigter Vitamin D-Spiegel und einer erhöhten Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten. Sehr kontrovers wird jedoch noch diskutiert, wie viel Vitamin D benötigt wird, um eine effektive Vitamin D-Substitution bei Patienten mit Vitamin D-Mangel zu erreichen.

Wir evaluierten daher bei 161 Patienten mit Vitamin D-Spiegeln < 25 nmol/l (Gruppe A) und 104 Patienten mit Vitamin D-Spiegeln zwischen 25 – 50 nmol/l (Gruppe B) die Wirksamkeit von 1000 bis 3000 E Vitamin D am Tag und von Vitamin D-Rezeptor-Agonisten (VDRA). 209 der Patienten waren Frauen und 56 Männer (mittleres Alter, 47 ± 1 Jahre [SEM]). Alle Patienten zeigten eine normale Nierenfunktion, die GGT lag jedoch in Gruppe A höher als in Gruppe B (31 ± 3 vs. 21 ± 1 E/l, p < 0.05). Erniedrigte Vitamin D-Spiegel waren assoziiert mit einer Lactoseintoleranz (40 % der Patienten), Fructosemalabsorption (24 %), Pankreasinsuffizienz (12 %) und Sprue und/oder IgA-Mangel (11 %). Calcium und Phosphat im Serum, PTH und 25-OH-Vitamin D-Spiegel wurden mit Standardmethoden bestimmt. 34 % der unbehandelten Patienten hatten eine Hypocalcaemie und 28 % zeigten einen sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT). Mit 3000 E Vitamin D wurden bei 82 % der Patienten in Gruppe B, jedoch nur 54 % der Patienten in Gruppe A Vitamin D-Spiegel > 50 nmol/l erreicht (p < 0.01). Entsprechend sank die Häufigkeit des SHPT auf 6 % in Gruppe B, aber nur auf 15 % in Gruppe A. Mit VDRA sank die SHPT-Rate auf 2 % in Gruppe A (p < 0.05). In beiden Gruppen waren 1000 E und 2000 E Vitamin D eindeutig weniger effektiv bei der Normalisierung von Vitamin D-Spiegeln, Calciumspiegel und bei der Korrektur des SHPT (p < 0.001). Während der Studie waren weder Hypercalcämie noch erhöhte Spiegel von Vitamin D oder VDRA zu beobachten. Bei Patienten mit erniedrigten Vitamin D-Spiegeln sind Vitamin D-Dosierungen von bis zu 3000 E Vitamin D am Tag oder VDRA erforderlich, um sicher und effektiv die Vitamin D-Spiegel zu normalisieren, die häufige Hypocalcaemie und den SHPT zu kontrollieren und, vermutlich, dessen schädlichen Folgen vorzubeugen.
EINLEITUNG: Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert sich meist vor dem 30. Lebensjahr mit den typischen Symptome wie Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie und Ketoazidose bis hin zum Koma. Seltener können die klinischen Symptome genitoanalen Pruritus, bakterielle Infektionen und Pilzinfektionen umfassen. In einigen Fällen könnte der Diabetes mellitus Typ 1a mit einem endokrinen Insult, biochemischen Veränderungen, entzündlichen Zeichen und systemischen Nebenveränderungen assoziiert sein. Kommt es zu einem Diabetes mellitus Typ 1, der von einem Insulinmangel ausgeht, die Blutzuckerkontrollen werden aus der Langzeittherapie erwartungsgemäß auf die Dauer eine Diabetesentwicklung ermöglichen, fehlen jedoch effektive Präventionsstrategien, die eine Diabetesmanifestation sicher verhindern könnten.

DIAGNOSIS: Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Symptomen, die bei einer Diabetesmanifestation auftraten. Die Schlussfolgerung bestätigt die Bedeutung von systemischem und lokalisiertem Screening bei Diabetikern.

DISKUSSION: Kurzzeitige Schwankungen der Blutzuckerkonzentration innerhalb des physiologischen Bereiches haben keinen Einfluss auf das subjektive Gefühl von Hunger, Appetit und Sattheit. Durch die parenterale Applikation von Glukose wird der Inkretineffekt vermindert, was essentiell zu diesem Ergebnis beitragen könnte. Vor dem Hintergrund der klinischen Erkrankung konnten wir keine Unterschiede in der absoluten Wahrnehmung von Hunger, Appetit und Sattheit beobachten.
perthyroidism was higher in women (4.2% and 2.5%, resp.) than in men (1.7% and 1.5%, resp.). We could not detect a change in TSH with age in this population-based sample (median TSH age 45-49: 1.26, age 70+: 1.24 mU/l). Median fT4 in the population was 16.4 pmol/l (interquartile range: 15.0-18.0 mU/l). Similarly to TSH, there was no change in fT4 levels with age (median fT4 age 45-49: 16.7, age 70+ 16.3).

Conclusion: We observed an expected distribution of thyroid disorders in the population-based sample of the HNR. A TSH increase with age, reported in other studies, could not be detected in our cohort. Further investigations after five and ten years in the HNR will allow assessment of longitudinal alterations of thyroid function parameters.

P022
FokI polymorphism of VDR and bone mineral density in patients with M. Gaucher
A. Zimmermann1, R. Popp2, H. Roßmann1, C. AlKhzouz1, S. Bucerzan1, 2, I. Nascu1, M. Weber1, P. Grigorescu-Sido1
1Universitätsmedizin Mainz, I. Med. Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland; 2University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” Cluj, Dept. of Med. Genetics, Cluj-Napoca, Romania

Hypothesis: Vit.D polymorphisms have been implicated in bone mineral density. Patients with M. Gaucher suffer from bone disease / osteoporosis. We aimed to investigate the impact of the FokI polymorphism on bone mineral density (BMD) and bone metabolism in patients with M. Gaucher.

Patients, methods: 44 patients with M. Gaucher (16M/28F). FokI polymorphism has been determined by RFLP in 44 patients and 121 healthy controls. BMD was measured in patients by DXA before and under enzyme replacement therapy (ERT), at least after two years. Serum-calcium, phosphorus, parathormone intact and 25-hydroxy-vitaminD were measured in patients.

Results: The distribution of alleles was: ff(8/44-18.1%), FF(23/44-52.2%), FF(13/44-29.5%) in patients and ff(16/121-13.2%), FF(53/121-43.8%), FF(52/121-42.9%) in controls. Even not statistically significant, ff was higher in patients and the FF genotype was underrepresented. Most patients with the ff genotype had osteoporosis/osteopenia (5/8–62.5%); 14/23 (60.8%) patients with fF had osteopenia; 12/13 patients with FF had osteopenia and normal BMD (92.3%). Even if there were no relevant differences between the three genotype groups regarding the BMD before and under treatment, nor in the change of BMD under treatment, patients with ff genotype had the highest mean BMD increase under ERT (1.1+/− 2SD for ff). Serum-calcium, -phosphorus and parathormone intact were normal. There were no differences of 25-hydroxy-vitamin D among the genotype groups with suboptimal concentrations in 15/44 patients.

Conclusions: Treatment response under ERT in M. Gaucher is variable on an individual basis. Here we investigated the impact of the FokI VDR polymorphism and could not find a significant relationship to BMD. However, most patients with the ff genotype had osteopenia and osteoporosis, while most patients with the FF genotype had normal and osteopenic BMDs. Further studies in larger patient groups are needed to clarify the significance of this finding.

Gastroenterologie/ Hepatologie 1

P023
Einfluss von Uhrwenigen-Defizienz auf die intestinale Entzündungsreaktion der Maus
F. Bär1, J. Büning1, H. Lehnert1, K. Fellermann1, H. Oster1, C. Sina1
1Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Einleitung und Fragestellung: Aktuelle Daten weisen auf eine wesentliche Rolle von zirkadien Rhythmen und Schlaf im Rahmen der Pathophysiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Obwohl bekannt ist, dass Patienten mit chronischem Schlafmangel oder zirkadianer Desynchronisation, z.B. durch Schichtarbeit, häufiger an CED leiden, sind die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen bisher unverstanden. Da zirkadiane Synchronität der Kontrolle von sog. Uhrwesengen („clock genes“) unterliegt, stellen diese Gene attraktive Ziele für Untersuchungen der Ursachen intestinaler Entzündungsprozesse dar.

Methoden: In per1/2 doppelmutanten-Mäusen (P1/2) wurde eine chronische Colitis durch zyklische Gabe von % DSS über das Trinkwasser induziert. Der Krankheitsaktivitätsindex (Gewichtsentwicklung, Stuhlbeschaffenheit und Blutbeimengungen im Stuhl) wurde im Verlauf des Experimentes erfasst und die Ausprägung der intestinalen Entzündungsreaktion durch Koloskopie, Histologie und Immunfluoreszenz (CD3, CD206) quantifiziert. Im Rahmen der Signalweg-Analyse wurden mukosale Proliferationsindizes (Ki67) als auch Apoptosewege (c-Caspase3, Rip3) nicht nur in den transgenen Tieren, sondern auch in circadian desynchronisierten Wildtyp-Mäusen (WT) nach intravenöser TNF-a-Gabe analysiert.

Ergebnisse: Im Rahmen der chronischen DSS-Colitis führte eine per1/2-Genedefizienz zu einer messbar stärkeren intestinalen Entzündungsreaktion, belegt durch eine signifikant erhöhte Sterblichkeit (P1/2: 24% vs. WT: 100% Überleben) sowie eine stärker ausgeprägte makroskopische und histologische Entzündungsantwort, belegt durch Endoskopie und histologische Begutachtung. Zudem konnten aus Leber- und Milzgewebe von P1/2-Mäusen Bakterienkulturen angezüchtet werden, während entsprechende Gewebeproben von WT-Mäusen keinen bakteriellen Nachweis erbrachten. Als mögliche Erklärung für den proinflammatorischen Phänotyp und den offensichtlich vorliegenden Barriereschaden in P1/2-Mäusen identifizierten wir eine signifikante Hochregulation des Nekrotose-Markers Rip3. Hingegen war die Expression von c-Caspase3, als Marker für physiologische Apoptose in intestinalen Epithelzellen, reduziert. Abschließend konnte ein identischer Effekt auch in zirkadian desynchronisierten WT-Tieren (Haltung unter Dauerlicht) im Vergleich zu zirkadian synchronen Mäusen nach TNF-α-Stimulation beobachtet werden.

Diskussion und Ausblick: In der vorliegenden Studie konnte erstmals ein Einfluss einer Uhrwesengen-Defizienz auf die murine experimentelle Colitis gezeigt werden. Dieses deutet auf eine relevante Funktion von Uhrwesengen im Rahmen der intestinalen Homöostase hin. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur scheint die Hochregulation von Nekrotose unter proinflammatorischen Stimuli in der circadianen Desynchronität wesentlich am schweren Verlauf einer murinen experimentellen Colitis beteiligt zu sein.
Abstracts

P024
Dünndarmläsionen bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung mit obskur er gastrointestinaler Blutung

C. Schulz¹, M. Venerito¹, A. Kuznik², P. Malfertheiner³
¹Universitätsklinik Magdeburg AöR, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

Einleitung: Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin, Clopidogrel oder eine Kombination aus beiden Wirkstoffen wird regelhaft zur Prophylaxe kardiovaskularer oder zerebraler Ereignisse eingesetzt. Es ist eine zunehmende Inzidenz von Dünndarmläsionen bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung bekannt.

Ziel: Charakterisierung von Dünndarmläsionen bei Patienten mit oder ohne Thrombozytenaggregationshemmung, die sich im Rahmen der Abklärung einer obskuren Anämie einer Videokapselendoskopie (VKE) des Dünndarmes unterzogen.

Methoden: 71 Patienten wurden mit der VKE untersucht. Ausgewertet wurden die VKE-Befunde von 28 Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung und 43 Kontrollpatienten nach unauffälliger Endoskopie des oberen und des unteren Verdauungstraktes zwischen 03/2007 und 02/2011.

Ergebnisse: 28 Patienten (11 Frauen, 17 Männer) unter Thrombozytenaggregationshemmung (ASS 100 mg/d N=20, Clopidogrel 75 mg/d N=6, ASS 100 mg/d plus Clopidogrel 75 mg/d N=2) und 43 Thrombozytenaggregationshemmer-naive Patienten (22 Frauen, 21 Männer) wurden retrospektiv ausgewertet. Insgesamt zeigten 71% der Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung und 56% der Kontrollgruppe mukosale Läsionen, die als ursächlich für die obskure gastrointestinale Blutung gewertet wurden (p<0.05). Zu den mukosalen Dünndarmläsionen zählten Erosionen, Angiodysplasien, Polypen/Tumoren, Zeichen der aktiven Blutung ohne darstellbare Läsionen, diffuse Blutungen und Entzündung. Mukosale Erosionen wurden diagnostiziert in 5 (14,3%) Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung und in 6 (14%) Kontrollpatienten. 35,7% (n=10) Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung und 16% (n=7) der Kontrollgruppe zeigten Angiodysplasien des Dünndarmes (p<0.05). Mukosale Läsionen, diffuse Blutungen oder ein Schleimhauterythem wurde in 8 (26,8%) der Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung und 16 (37%) Patienten der Kontrollgruppe beschrieben.

Zusammenfassung: Dünndarmläsionen bei Patienten mit obskuren gastrointestinalen Blutungen treten sowohl unter Thrombozytenaggregationshemmung als auch in der Kontrollgruppe häufig auf. Blutende Angiodysplasien des Dünndarmes sind häufiger bei Patienten unter Thrombozytenaggregationshemmung als in der Kontrollgruppe. Die Videokapselendoskopie ist die Untersuchungsmethode der Wahl zur initialen Beurteilung des Dünndarmes.

P025
Mangelernährung in der Klinik: Prävalenz, Risikofaktoren und therapeutische Möglichkeiten

Y. Zopf¹, J. Maiss², M. Neurath³, P. Konturek⁴
¹Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik, Erlangen, Deutschland, ²Med. Klinik I, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, ³Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland, ⁴Klinikum Saalfeld, Medizinische Klinik, Saalfeld, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Die Mangelernährung ist ein bekanntes und unterschätztes Problem hospitalisierter Patienten. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Erfassung der Prävalenz einer Mangelernährung hospitalisierter Patienten sowie die Risikofaktoren von der Entstehung einer Mangelernährung, die Qualität der Ernährungstherapie in der klinischen Routine und die Relevanz einer optimierten DRG-Kodierung zu überprüfen.

Patienten und Methode: 815 hospitalisierte Patienten konnten konsekutiv prospektiv eingeschlossen werden (63,8% männliche und 36,2% weibliche Patienten). Die Erfassung der Mangelernährung erfolgte mittels des validierten " nutritional risk screening" (NRS) und „subjective global assessment“ (SGA) Ernährungsbogens. Ausgebildete Ernährungsmediziner erfassten täglich bei den Patienten die orale, enteralen und parenterale Kalorienaufnahme. Im Weiteren wurden klinische Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten, Zahnstatus, Nikotin- und Alkoholabusus, Vorliegen einer Demenz und Depression (mittels des „mini mental status“ und validierten Depressionsscore) und Laborparameter (Blutbild, Albumin, Eiweiß, CRP, Kreatinin, etc.) erfasst. Zuletzt wurde der Erlös des Aufenthaltes mittels der DRG-Kodierung berechnet.

Ergebnisse: Die Prävalenz der Mangelernährung war in unserem Patientenkollektiv 53,6% gemäß des SGA und 44,6% gemäß des NRS (n=361). Die hospitalisierten Patienten erhielten im Durchschnitt 759,9±546,8 kcal/Tag. 39,6% der Patienten wurden zusätzlich parenteral und 18,8% enteral ernährt. Die Prävalenz war bei Vorliegen einer Demenz und Depression signifikant höher. Die unabhängigen Risikofaktoren waren bettlägerige und immobile Patienten (OR = 5,88, 95% CI 2,25-15,4). Patienten mit >65 Jahren hatten ein höheres Risiko für eine Mangelernährung als jüngere Patienten <65 Jahre. Bei 84,5% der Patienten wurde die Mangelernährung nicht richtig oder gar nicht kodiert, so dass der Erlös gemäß den DRG-Kriterien insgesamt ein Verlust 260,997 Euro für die Klinik entstanden ist. Letztendlich waren die mangelernährten Patienten signifikant länger im Krankenhaus (7,8±7,7 vs 4,0±4,2 Tage; p<0,001), so dass die direkten und indirekten Kosten bei diesem deutlich höher waren.

Schlussfolgerung: Die Mangelernährung stellt weiterhin ein großes Problem in der Klinik dar. Insbesondere Patienten über 65 Jahren und Patienten mit einer bestehenden Demenz und Depression sind Hochrisikopatienten. Die korrekte Kodierung der Mangelernährung gemäß des DRG-Systems erhöht den Erlös für diese Patienten signifikant.

P026
Chronic calcium pyrophosphate crystal inflammatory arthritis induced by extreme hypomagnesemia in short bowel syndrome

M. Hahn¹, M. Raithe³, A. Hagel³, T. Biermann³, B. Manger³
¹Universität Erlangen, Med. Klinik I, Gastroenterologie, Endoskopie, Funkt. Gewebedagnostik, Erlangen, Deutschland, ²FAU Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik I mit Poliklinik, Erlangen, Deutschland, ³Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie, Erlangen, Deutschland, ⁴Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland

Background: Short bowel syndrome (SBS) may induce a plethora of clinical symptoms ranging from underweight to nutrient-, vitamin- and electrolyte deficiencies. The objective of this case report is to illustrate how demanding the management of a 60year old patient with SBS and recurrent joint attacks was for different medical disciplines.

Case presentation. The patient with SBS presented with a body mass index of 16 kg/m² after partial jejunodeal resection of the small intestine with a six year long history of recurrent pain attacks in multiple peripheral joints, chronic diarrhea and food intolerances. Pain attacks occurred 4-5 times a week with a median consumption of 15 mg prednisone per day. The interdisciplinary workup after several gastroenterologic, rheumatologic, radiologic, psychiatric and orthopedic consultations is shown including successful treatment steps. Clinical diagnosis revealed no systemic inflammatory disease, but confirmed extreme hypomagnesemia (0,2 mmol/l) after reproducible pathological magnesium resorption tests as causative for chronic calcium pyrophosphate crystal inflammatory arthritis (pseudogout, chondrocalcinosis).
Multidisciplinary treatment included application of colchicines, parenteral nutrition and magnesium substitution, antiperistaltic agents and avoidance of intolerant foods. Normalization of magnesium levels and a marked remission of joint attacks were achieved after six months with significant reduction of prednisone to 1.5 mg/day.

**Conclusion:** Despite the rarity of this condition, it is important to know that hypomagnesaemia may be associated with calcium pyrophosphate crystal inflammatory arthritis (chondrocalcinosis) and that SBS patients may be prone to develop extreme hypomagnesaemia causing recurrent joint attacks without systemic inflammation.

**P027**

**Refractory ulcer disease and gastrointestinal bleeding as a rare manifestation of seronegative gastrointestinal food allergy**

M. Hahn1, M. Raithel2, Y. Zopf3, K. Donhuijsen4, A. Hagel1, M. Neurath6, M. Reinschagen3

1Reginaelspitale Emmental, Burgdorf, Schweiz, 2Universität Erlangen, Med. Klinik I, Gastroenterologie, Endoskopie, Funkt. Gewebediagnostik, Erlangen, Deutschland, 3Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik I mit Poliklinik, Erlangen, Deutschland, 4Städtisches Klinikum Braunschweig, Pathologie, Braunschweig, Deutschland, 5FAU Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik I mit Poliklinik, Erlangen, Deutschland, 6Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland, 7Städtisches Klinikum Braunschweig, Medizinische Klinik I, Braunschweig, Deutschland

**Background:** Gastrointestinal bleeding and iron deficiency anaemia may cause severe symptoms and may require extensive diagnostics and substantial amounts of financial health resources.

**Case Presentation:** This case reports on a 22 year old patient with recurrent gastrointestinal bleeding from multilocular non-healing ulcers of the stomach, duodenum and jejunum during four years. Multiple diagnostic procedures (serology, endoscopy, histology, mutational analyses, local immunology etc) were performed and finally endoscopically guided segmental gut lavage was used to identify causative intestinal IgE antibodies by fluoro-enzym-immunoassay (FEIA, Phadia, Germany). While extensive gastroenterological and allergological standard diagnostics were negative, several locally produced specific IgE antibodies to foods could be identified by endoscopic lavage at the upper and lower gastrointestinal tract. A diet based on the findings from gut lavage was introduced along with antiallergic treatment, which resulted in complete healing of the multilocular ulcers. All gastrointestinal ulcer lesions disappeared after allergen elimination, antihistamines and hypoallergenic formula. Serum IgE levels dropped to normal, hemoglobin and iron levels increased up to the normal range within 9 months and the patient has been in remission for more than two years.

**Conclusions:** This case report demonstrates that refractory ulcer disease may be caused by local gastrointestinal allergy as a rare cause of ulcer disease, but it might be effectively treated when adequately recognized by modern immunologic methods.

**Hintergrund:** Die herkömmliche Koloskopie repräsentiert den Goldstandard hinsichtlich der Diagnostik von pathologischen Veränderungen im Kolon. Trotz guter Ergebnisse sind viele Menschen auf Grund von Scham und Angst vor Schmerzen weiterhin zurückhaltend hinsichtlich der Durchführung eine Koloskopie. In dieser Studie haben wir die PillCam Colon 2 als Alternative zur endoskopischen Koloskopie untersucht.

**Methoden:** Bei allen Patienten wurden zunächst eine Kapselendoskopie und anschließend eine endoskopische Koloskopie durchgeführt. Anschließend wurden beide Untersuchungen hinsichtlich der Polypendetektion und des Sauberkeitsgrades hin untersucht. Im Falle der Kapselendoskopie wurden zusätzlich weitere Läsionen im restlichen GI – Trakt ausgewertet.

**Ergebnisse:** Wir konnten 17 Patienten (durchschnittliches Alter 51,1 Jahre) in diese Studie einschließen. Alle Untersuchungen konnten vollständig durchgeführt werden. Es traten keine Komplikationen und keine technischen Fehler auf. In der endoskopischen Koloskopie konnten 31 Polypen, in der Kapselendoskopie 28 Polypen nachgewiesen werden (Sensitivität 87,1%, Spezifität 85,7%). 90,1% aller Darmabschnitte wiesen einen adäquaten Säuberungsgrad auf. Bei 99% aller Patienten fanden sich zusätzlich noch weitere pathologische Veränderungen im restlichen GI – Trakt, wie etwa Barrett-Ösophagus, Ulzera sowie Angiodysplasien.

**Diskussion:** Die Durchführung der Kapselendoskopie war sicher und zuverlässig. Wir konnten hohe Ergebnisse für die Sensitivität und die Spezifität nachweisen, sowie eine adäquate Darmvorbereitung in einem Großteil der Patienten. Die Möglichkeit der zusätzlichen Untersuchung weiterer Abschnitte des GI-Traktes könnte darüber hinaus einen zusätzlichen Nutzen für die Patienten bringen.
Im Rahmen der stationären Diagnostik wurde Unter dem Verdacht auf eine Infektions-getriggerte Colitis ulcerosa eine Koloskopie mit einer konfokalen Laserendoskopie (cLE) durchgeführt. Hier zeigte sich makroskopisch der typische Befund einer Pankolitis ulcerosa mit Kontaktblutungen und ausgeprägtem Ödem der Mukosa. Die cLE zeigte deutliche Distorsionen/Fusionen der Krypten mit Austritt des Kontrastmittels in das Kryptenlumen sowie ein dichtes entzündliches Infiltrat zwischen den Krypten. Auffällig waren multiple klein-ovale zystische Strukturen im Kryptenlumen. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich neben den typischen Befunden einer Colitis ulcerosa Amöben-Trophozoiten, die intrazytoplasmatisch zum Teil phagozytierte Erythrozyten aufwiesen. Unter der Verdachtsdiagnose einer therapieresistenten Amöbenruhr erfolgte die Zweitlinientherapie mit Albendazol und Tinidazol. Auch hierunter kam es nur zu einer zeitweiligem Besserung der Beschwerden, so dass der Patient 6 Wochen nach Entlassung wieder aufgenommen werden musste. Erneut fanden sich Trophozoiten in der Histologie, bei unverändertem endoskopischem Bild. Unter hochdosierter Gabe von Metronidazol (2 g/d p. o. und in v. je hälftig für 14 Tage) und folgender Gabe von Paramomycin (ig/d p.o./10 Tage) zeigte der Patient eine rasche Symptomverbesserung. Die Stuhlentleerungsfrequenz ging innerhalb weniger Tage auf 2-3 breiige Stuhlentleerungen pro Tag zurück. Wir gehen davon aus, dass das Therapieversagen in den beiden vorausgegangenen Therapiever suchen auf eine Resorptionsstörung der antiparasitär eingesetzten Substanzen bei fortbestehender Diarrhoe zurückzuführen ist.

Schlussfolgerung: Klinisch relevant erscheint uns die Ähnlichkeit des klinisch/endoskopischen Bildes zu einer schweren Colitis ulcerosa. Bei Reiserückkehrern aus Endemiegebieten, muss deshalb eine Amöben-Colitis als Differentialdiagnose bedacht werden.

**P030**

**Einfuss von Carboxypeptidase E-Defizienz auf die intestinale Entzündungsreaktion der Maus**

B. Föh1, F. Bär1, H. Lehnert1, K. Fellermann1, S. Ibrahim2, C. Sina1
1Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland
2Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Dermatologie, Lübeck, Deutschland

Einleitung und Fragestellung: Carboxypeptidase E (Cpe) ist eine für die Prozessierung und Sortierung verschiedener Neuropeptide verantwortliche Exopeptidase. In vorhergehenden Untersuchungen konnte eine spezifische Expression von Cpe in enteroendokrinen Zellen (EEC) festgestellt werden. Außerdem führte eine Cpe-Defizienz zu einer der verstärkte intestinale Entzündungsreaktion im Rahmen der chronischen DSS-Colitis, einem Modell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizienter krankungen (CED). Folgend sollten nun die zugrunde liegenden Mechanismen für den proinflammatorischen Phänotyp Cpe-defizenten intestinalen Epithel führt.
Hintergrund: Störungen der mukosalen Mikrozirkulation bedingen eine bakterielle Translokation, die eine Sepsis induzieren bzw. aggravieren kann. Der den intestinalen Epithelzellen aufliegende Mucus stellt eine bakteriellen Translokation, die eine Sepsis induzieren bzw. aggravieren kann. Der den intestinalen Epithelzellen aufliegende Mucus stellt eine bakterielle Barriere dar. Wir nehmen an, dass bei der Sepsis eine Degradation der protektiven Phospholipidschicht auftritt und mit einer gesteigerten Permeabilität einhergeht.

Methoden: Eine Sepsis wurde bei Mäusen durch peritoneale Kontamination und Infektion mit einer definierten Stuhlprobe induziert. Ein Sepsis-Erkrankungsscore bestehend aus fünf klinischen Parametern (0 bis 15 Punkte) wurde verwendet, um die Schwere der Erkrankung zu bestimmen. Mittels Nano-Elektrospray-Ionisation-Tandem-Massenspektrometrie wurden PC und LPC in Lipidextrakten von Kolon-Schleimproben identifiziert. Die Funktion der mukosalen Barriere wurde in miniaturisierten Ussing-Kammern durch Quantifizierung der Translokation von Nano- und Mikropartikeln untersucht.

Ergebnisse: 6 und 24 Stunden nach Induktion der Sepsis zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Erkrankungsscores von 0 auf 1,1 +/- 0,25 bzw. 8,8 +/- 1,6 Punkte (p<0,01). Die Mortalitätsrate betrug 10% nach 24 Stunden (2/20 Mäuse). Tiere in der Placebo-Gruppe blieben gesund (0 Punkte). Die Konzentrationen von PC und Lyso-PC waren bei septischen Tieren signifikant reduziert (PC 6094 +/- 2112 pmol/100 µg Protein vs 17.650 +/- 7.600 pmol/100 µg Protein; p=0,0125) und Lyso-PC 765 +/- 259 pmol/100 µg Protein vs 1735 +/- 337 pmol/100 µg Protein (p=0,0266; kombinierten Daten). In Ussing-Kammer-Experimenten beobachteten wir eine signifikant erhöhte Translokation von FITC Dextran 4kDa (1 nm) und FITC Dextran 70kDa (4 nm) (Tab. 1), während die Translokation von Nanopartikeln (300nm) und Mikropartikeln (3 µm) unverändert blieb.

Diskussion: Die Reduktion der mukosalen Konzentration von PC und Lyso-PC ist mit einer Störung der mukosalen Barrierefunktion in der frühen Phase der Sepsis assoziiert. Wir spekulieren, dass diese Veränderung der angeborenen Immunität zu einer bakteriellen Translokation beiträgt. Studien unter Verwendung von oralem Phosphatidylcholin werden nun durchgeführt, um das Potenzial von PC hinsichtlich einer Prävention oder Reduktion der Sepsis-bedingten Schleimhautschädigung und konsekutiv einer Verminderung der Translokation intestinaler Pathogene zu evaluieren.
lin (Growth Hormone Release Inducing) noch verstärkt werden kann. Durch gängige Methoden der Isolation von MSZ wird jedoch eine heterogene Zellpopulation gewonnen, in der nicht alle MSZ gleichartiges immunmodulatorisches Potential besitzen. Daher wurde von sieben Patienten mit aktiven Morbus Crohn nach operativer Entfernung des terminalen Ileums aus der mucosa MSZ isoliert. Diese MSZ wurden anhand von Markern (SSEA-1, SSEA-4, OCT-3/4, NANOG, STRO-1), die spezifisch für unreife Vorläuferzellen sind, durch FACS (Fluoreszenz aktivierte Zellsortierung) isoliert. In der Kokultivierung mit über CD3 isolierten Th-Zellen führte eine SSEA-4/SSTRO-1 positive Subpopulation zur signifikant stärksten Verminderung der Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen (Tumor-Nekrose-Faktor-α, Interferon-γ, Interleukin-6, Interleukin-1β und Interleukin-12). Darüber hinaus waren signifikant erhöhte Konzentrationen des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 im Vergleich zu den anderen Subpopulationen messbar. Die Ergebnisse ließen sich mit SSEA-4/SSTRO-1 positiven MSZ aus gesunden Darmabschnitten reproduzieren. Nach Zugabe von Ghrelin (2nmol/ml) kam es in allen isolierten Subpopulationen zu einer zusätzlichen, signifikant verminderten Expression der pro-inflammatorischen Zytokine sowie einem signifikanten Anstieg von Interleukin 10 (p<0.05). SSEA-4/SSTRO-1 positive Zellen zeigten jedoch die stärkste Zunahme der anti-inflammatorischen Wirkung nach Zugabe von Ghrelin (p<0.05). Durch Blockade des Ghrelin Rezeptors GSHR durch korrespondierende Antikörper als auch des Kynureni-1-Pathway könnte die immunmodulatorische Wirkung der SSEA-4/SSTRO-1 Subpopulation signifikant vermindert werden, was zu einer verminderten Aktivität des Enzyms Indoleamin-2,3-Dioxygenase (IDO) führte. Die immunmodulatorische Wirkung der isolierten MSZ wird daher entscheidend über dieses Enzym (mit-)bestimmt.

Die vorliegenden Ergebnisse legen daher nahe, dass die Isolation und Reinigung von SSEA-4/SSTRO-1-positiven MSZ nach in vitro Stimulation mit Ghrelin ein möglicher Ansatzpunkt für regenerative Therapiekonzepte dieser häufigen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung sein könnte.

### Abstracts

**Gastroenterologie / Hepatology 2**

**P035 Frühe Krankheitsprogression bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Morbus Crohn**

A. Stallmach, B. Bokemeyer, N. Teich, C. Schmidt

1. Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Jena, Deutschland; 2. Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis, Minden, Deutschland; 3. Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Leipzig, Deutschland

**Einleitung:** Der klinische Verlauf bei Patienten mit M. Crohn kann sehr variabel sein. Ein Teil der Patienten entwickelt einen rasch-progredienten Verlauf mit der Notwendigkeit, frühzeitig Immunsuppressiva einzusetzen. Einfache, stabile und reliable klinische Parameter, die diese Patienten frühzeitig zu identifizieren, fehlen. Mit der EPIC-Studie (Early Predictive parameters of Immunosuppressive Therapy in Crohn’s Disease) wurden in Deutschland prospektiv Patienten mit neu-diagnostiziertem M. Crohn aus allen Versorgungsebenen untersucht.

**Ziele und Methoden:** In diese laufende Multizenterstudie wurden Patienten mit neu-diagnostiziertem M. Crohn (weniger als 6 Monate) aufgenommen. Alle Patienten hatten bisher keine Immunsuppressiva (IS) oder Operationen. Der Verlauf der Erkrankung der Patienten wurde beginnend mit der Aufnahme in die Studie über 2 Jahre dokumentiert und bzgl. der Notwendigkeit einer stationären Behandlung, einer immunsuppressiven Therapie einschließlich anti-TNF-AK analysiert.

**Ergebnisse:** Bisher konnten 244 Patienten dokumentiert und analysiert werden. In der Zwischenanalyse wurden Basisparameter, Alter bei Erstdiagnose, Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen, die Notwendigkeit, Steroide im 1. Krankheitsschub einzusetzen, und eine mögliche Steroidabhängigkeit erfasst. Nach 12 Monaten konnte bei 33,6% der Patienten (n = 82) eine Krankheitsprogression nachgewiesen werden: 25% (n = 61) erhielten IS oder anti-TNF-AK, 6,1% (n = 15) wurden stationär betreut, und 2,6% (n = 6) wurden stationär betreut und erhielten IS/anti-TNF-AK. Zwischen Patienten mit progredienter Erkrankung (Gruppe 1) und Patienten ohne Zeichen des komplizierten Verlaufs (Gruppe 2) zeigten sich signifikante Unterschiede: Eine Initialtherapie mit Steroiden (60,7% vs. 43,8%, p = 0,007) bzw. eine Steroidabhängigkeit (20% vs 5,9%, p = 0,03) traten in Gruppe 1 signifikant häufiger auf. Tendenziell traten Arthralgien häufiger in Gruppe 1 auf (10,7% vs 4,4%; p = 0,057). Kein Unterschied fand sich für das Erkankungsalter, das Befallsmsuter und kutane Manifestationen.

**Schlussfolgerung:** Diese erste Analyse zeigt, dass u/d der Patienten mit neu-diagnostiziertem M. Crohn bereits innerhalb des ersten Krankheitsjahres einen komplizierten Verlauf aufweisen. Die ärztliche Einschätzung, dass bereits im ersten Krankheitsschub Steroide eingesetzt werden müssen, ist ein starker Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf.

**P036 Triple-Therapie der Genotyp 1 Hepatitis C mit Telaprevir nach Lebertransplantation - Interimsanalyse nach 25 Wochen (Verträglichkeit/Wirksamkeit)**

C. Werner, D. Egetemeyr, U. Lauer, N. Maleki, C. Berg

1. Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland

**Einleitung:** Die Standardtherapie des Hepatitis C Virus Genotyp 1 (HCV Gi) besteht seit 2011 aus pegyliertem Interferon (PEG-IFN), Ribavirin (RBV) und Proteaseinhibitoren (PI). Dies gilt allerdings bislang noch nicht für Patienten nach Lebertransplantation (LTx), da zu diesem besonderen Kollektiv bisher noch keine Studiendaten vorliegen. Insbesondere ist das Interaktionspotenzial zwischen der Immunsuppressiva (IS) und den HCV-PI als problematisch und nicht ausreichend untersucht anzusehen.

**Ziele:** Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bzw. Interaktionen von Telaprevir (TVR) und IS bei Patienten mit einer HCV Gi nach LTx.

**Methodik:** 10 Patienten mit HCV Gi wurden im Mittel 56 (2-168) Monate nach LTx mit PEG-IFNα, RBV und PI (TVR) behandelt. Mittleres Alter: 61 (53-71) Jahre. Geschlecht: m:w = 7:3. Ausgangsviruslast im Mittel 41.18 Mio. (9390 - 17.9 Mio.) IE/ml, 8 der 10 Patienten waren bereits nach LTx mit PEG-IFN / RBV erfolgreich behandelt worden. 1 Patient war therapieniv, 1 Patient hatte früher eine PEG-IFN Monotherapie erhalten. Die IS erfolgte mit Ciclosporin A (n=4), Tacrolimus (n=5) und Sirolimus (n=1). Begleitend bestanden Kombinationen mit Mykopholinsäure und Prednisonol. Die HCV-THerapie erfolgte initial über 6-8 Tage stationär.

**Ergebnisse:** Zu Therapiewoche 4 waren 4 Pat. HCV-PCR negativ. 6 Patienten hatten noch nachweisbare HCV RNA (< 15 IE (n=3), < 500 IE /ml Plasma (n=2)). 1 Patient davon hatte die Therapie zu Woche 2 bei einer Viruslast < 15 IE wegen Pneumonie abgebrochen. 1 weiterer Abbruch erfolgte zu Woche 4 (HCV RNA negativ) wegen subjektiver Nebenwirkungen (NW). Zu Therapiewoche 12 waren alle Patienten unter Therapie (n=7) HCV RNA negativ. 1 Patient blieb trotz Therapieabbruch zu Woche 4 anhaltend HCV RNA negativ (follow-up 28 Wochen). Aktuell sind 6 von 9 Patienten HCV RNA negativ, wobei die mittlere Therapiedauer 25 Wochen (2 – 48 Wochen) beträgt. Zwei der Patienten mit zum Ende
der Beobachtungszeit nachweisbarer HCV RNA erliitten einen viralen „Breakthrough“ nach Beendigung der TVR-Phase (zur Therapiewoche 16 bzw. 28). Während der Therapiephase mit TVR reduzierte sich die tägliche IS-Dosis durchschnittlich um den Faktor 22 (Tacrolimus), 7 (Sirolimus) bzw. 2,5 (Ciclosporin). Nebenwirkungen u. a.: Anämie mit HB<10 g/dl (n=6), Leukopenie<2500/μl (n=6).

Schlussfolgerung: Die Triple-Therapie mit TVR erscheint auch bei Patien-
ten mit HCV G1 nach LTx möglich und in der Interimsanalyse effektiv, stellt aber hohe Anforderungen an das Monitoring hinsichtlich der Medikamenten-Interaktionen/justierung der IS und spezifischer NW und sollte deshalb an entsprechend qualifizierten Zentren durchgeführt werden. Frühere Interimsanalysen wurden/werden bei der DGVS 2012 / GASTL 2013 präsentiert, bzw. zur Veröffentlichung akzeptiert (Werner et al.: TVR-Based Triple Therapy in Liver Transplant PatientsWith HCV: A 12-Week Pilot Study Providing SafetyandEfficacy Data, Liver Transplantation).

P037 Die neue Triple-Therapie der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit Leberzirrhose: Lehren nach den ersten Erfahrungen.

B. Maasoumy1, K. Port1, A. Markova1, B. Calle Serrano1, L. Sollik1, J. Kirschner1, C. Mix1, M. Manns1, H. Wedemeyer1, M. Cornberg1
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

Einleitung: Die Zulassung der Protease-Inhibitoren (PIs) Boceprevir und Telaprevir stellte einen Meilenstein in der Behandlung der chronischen Hepatitis C (GTi) dar. Die Ergänzung der vorherigen Standardtherapie mit PEG-Interferon-alfa und Ribavirin (P/R) durch einen der beiden PIs führte in den Phase-III Studien zu deutlich gesteigerten Ansprecheraten. Daraufhin wurde der Einsatz einer Triple-Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose, also diejenigen mit dem dringendsten Therapiebedarf, plantiert. Das Sicherheitsprofil erwies sich hierbei als moderat. Patienten mit Hb<10 g/dl und ein Child-Pugh-Score >5 vor Therapie stellten sich als wertvolle Prädiktoren für ein schlechtes Outcome heraus (schwere Nebenwirkungen/Therapieversagen).

Schlussfolgerungen: Die neuen Triple-Therapien (P/R/PI) bieten eine hohe antivirale Effektivität auch bei Patienten mit Leberzirrhose. Gera-
de bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung gibt es jedoch auch erhebliche Risiken. In dieser Studie konnten die Thrombozytenzahl und der Child-Pugh-Score als wertvolle Indikatoren für das Therapierisiko und Chance auf einen Therapieerfolg identifiziert werden.

P038 The three-in-one (3io) method for total and cccDNA quantification in small-size samples from HBV infected patients.

A. Taranta1, B. Zacher1, M. Manns1, K. Wursthorn1
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

Background: Hepatitis B virus (HBV) is a member of Hepadnaviridae family comprising viruses replicating via particular reverse transcripti-
on mechanism. The first step in HBV replication is filling the single stranded segments of the viral genome into the completely double stranded form and formation of covalently closed circular DNA (cccDNA). cccDNA exists in the liver as an independent episomal molecule serving as a long-lasting reservoir of the virus. It acts as a template for all genomes of viral progeny. It is an excellent though evasive parameter for monitoring the course of liver disease and treatment efficiency.

Method: We developed a new approach for serum and intracellular HBV-DNA quantification based on the ROCHE LightCycler®480 II® platform. A novel plasmid containing an HBV fragment and β-actin gene (ACTB) was cloned as a standard and TaqMan® probes labeled with differ-
ent fluorescent dyes were designed for the detection of target sequences.

Results: In one reaction, total (genomic) HBV-DNA, cccDNA and ACTB gene can be successfully quantified with a lower limit of quantifi-
cation of 48 copies per 5ul extracted DNA per 20µl PCR reaction for all sequences. The correlation coefficient (R) is 0.96 (<0.0001), 0.94 (<0.0001) and 0.95 (<0.0001) for total HBV, cccDNA and ACTB, respectively. The method was tested on 10 DNA samples from FFPE preserved liver tissue of HBV infected patients. All tissue samples were positive for genomic HBV-DNA and 8 of them gave signals in cccDNA quantification. There was a strong correlation between the concentration of total HBV-DNA and cccDNA (R=0.86, p<0.0059) consistent with previously published data. The costs for a 96-well plate are 95.50 Euro or approximately 1/3 of the cost of the conventional method.

Conclusion: The three-in-one method allows the quantification of viral DNA in serum and nucleic acid from fresh and FFPE preserved liver tissue in a single step. Therefore less liver tissue, faster data acquisition, a lowered error and significantly lower costs are the advantages of the single-step qPCR quantification.

P039 Früher Nachweis von Nukleos(t)id-Analogresistenz assoziierten Mutanten in Varianten des Hepatitis B Virus (HBV) mittels ultra
dep deep pyrosequencing (UDPS) in chronisch HBV infizierten (CHB) Patienten.

B. Zacher1, A. Taranta1, S. Wiegand1, G. Steinert1, K. Deterding1, H. Wedemeyer1, M. Cornberg1, M. Manns1, K. Wursthorn1
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, 2Universität Oldenburg, ICBM Terramare, Oldenburg, Deutschland

Einleitung: Varianten einer viralen Quasispezies lassen sich mittels UDPS im natürlichen Infektionsverlauf und unter antiviral Therapie detektieren, auch wenn klassische Methoden versagen. Die Sequenz-

Der Internist - Supplement I - 2013 | 25
 analyse dieser Varianten kann Aufschluss über Doppelinfektionen mit verschiedenen HBV Genotypen oder über Virussäume mit resistenzvermittelnden Mutationen geben. Die vorgestellte Arbeit zeigt die Möglichkeiten von UDPS Mehrfachmutationen zu erkennen und Resistenzmutationen unter antiviraler Therapie zu identifizieren, bevor es zu einem viralen Durchbruch kommt.

**Patienten und Methode:** Aus dem Serum von drei CHB Patienten wurde virale DNA extrahiert und per PCR je 4 teilweise überlappende Amplikons aus der reversen-transkriptase Region der viralen Polymerase generiert und äquimolar zu einer einzelnen DNA-Probe vermischt. Zwei der Patienten waren vorab als Träger des HBV Genotypen D (einer HBV Wildtyp, der andere rtM204V Mutant), der dritte Patient als Träger des HBV Genotypen B (HBV Wild-Typ) identifiziert worden (LineProbe Assay, Innogenetics). Zum Einsatz kamen das 454 GS Flx System (Roche) und die Sequenzanalyse Software GenomiX Workbench (CLC Bio).

**Ergebnisse:** Die Datenanalyse ordnete 37,1% der Sequenzen dem HBV Genotyp B (Subtyp adw) und 61,9% dem HBV Genotyp D (Subtypen w3 und ayw3) zu. Knapp 1% der Sequenzen war unter den anderen Genotypen vertreten. Eine Punktmutationssynthese (SNP Analyse) unterschied klar zwischen Wild-Typ und mutierten HBV Varianten. Der zuvor als Genotyp D Wild-Typ beschriebene Patient wies eine Variante in der viralen Quasispezies mit Mutationen an den Positionen rtM204 und rtL313 auf. Diese Variable kam mit einer Deckung von 35 aus 1623 Sequenzen mit einer Frequenz von 100% vor (entspricht ca. 2% der analysierten Sequenzen). Langzeitdaten dieses Patienten zeigten 14 Monate nach dem Zeitpunkt der UDPS SNP Analyse einen viralen Durchbruch mit Resistenz sowohl gegen Lamivudin als auch Adefovir.

**Zusammenfassung:** UDPS eignet sich für die Untersuchung viraler Sequenzen des HBV (Genotyptypisierung, Resistenzytypisierung). Die Detektion von resistenzmutationen tragenden Varianten über ein Jahr vor dem viralen Durchbruch könnte zur Individualisierung der antiviralen Therapie beitragen. Ob sich das Vorkommen von HBV Varianten und deren molekulare Eigenschaften auf serologische Parameter auswirken, ist Gegenstand momentaner Forschung.

**P040**

Zweitlinientherapie der Autoimmun Hepatitis: Mycophenolat Mofetil als effektive Therapiereoption?

P. Ploch1, J. Marquardt1, S. Fritsche2, M. Krupp1, P. Galle1, A. Teufel1, A. Barreiros1

1Universitätsmedizin Mainz, 1 Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

**Hintergrund:** Die Autoimmune Hepatitis (AIH) hat heute eine gute Prognose, sofern die Entzündungsreaktion suffizient supprimiert und dadurch das Fortschreiten der Fibrose bis zur Leberzirrhose verhindert werden kann. Für die Erstlinientherapie wurden Steroide in Kombination mit Azathioprin (AZA) etabliert. Zu möglichen Zweitlinientherapien zählen Mycophenolat Mofetil (MMF), bei 11 Patienten konnte keine Remission erreicht werden. Im Gegensatz dazu konnte in der Gruppe, welche mit MMF behandelt wurde, formal nur bei einem von 11 Patienten eine Remission erreicht werden. Diese Gruppe beinhaltet zwei Patienten, welche aktuell erfolgreich mit MMF behandelt werden, allerdings innerhalb der Beobachtungszeit von 36 bzw. 37 Monaten einen einmaligen GOT-Anstieg über das Zweifache der Norm zeigten.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend zeigt sich MMF als gute Therapiereoption, wenn die Erstlinientherapie mit AZA aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt werden muss. Bei Nicht-Ansprechen der Erstlinientherapie mit AZA zeigt auch die Therapie mit MMF keinen durchschlagenden Erfolg und bestätigt damit das Ergebnis der Studie von Hennes 2008 in einer etwas größeren Kohorte mit längerem Beobachtungszeitraum (1 bis 133 Monate). Bei Versagen der Erstlinientherapie sollte die Folgetherapien systematisch in Studien durchgeführt werden, um eine effektive Zweitlinientherapie zu etablieren.

**P041**

Autoantikörper-Muster bei autoimmunen Lebererkrankungen

H. Kreft1, A. Lohse1, C. Schramm1, C. Weiler-Normann1

1Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die meisten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen haben serologisch nachweisbare Autoantikörper, die auch in verschiedene diagnostische Scores eingehen. Die Assoziation zu Krankheitspräsentation und Komorbiditäten ist unbekannt.

**Methodik:** Retrospektiv wurden die Autoantikörpertiter und –muster von 179 Patienten mit autoimmunem Hepatitis (AIH) (mittleres Alter 56 Jahre, 75% weiblich), 46 Patienten mit AIH/PBC Überlappungssyndrom (mittleres Alter 57, 89% weiblich) sowie 20 Patienten mit AIH/PSC Überlappungssyndrom (mittleres Alter 42 Jahre, 25% weiblich) untersucht.

**Ergebnisse:** 96% der Patienten mit AIH haben anti-nucleäre Autoantikörper (ANA), wobei der mittlere ANA-Titer bei 1:320 liegt. 32% aller AIH-Patienten haben einen ANA-Titer von mindestens 1:1000. Nur 26% aller Patienten zeigen dabei ein typisches homogenes Muster. Die restlichen 61% bzw. 13% zeigen ein gespaltenes bzw. nucleoläres Muster. Der ANA-Titer beträgt bei fulminanter Krankheitspräsentation im Mittel 1:320, aber 23% haben nur einen Titer von 1:80. Die ANA-Muster...
sind in dieser Untergruppe ähnlich verteilte wie in der Gesamtkohorte. 10% der AIH-Patienten haben zusätzlich eine Hashimoto-Thyreoiditis, wobei die Inzidenz mit der Höhe des ANA-Titers steigt. Bei den Patienten mit einem PBC/AIH- bzw. PSC/AIH-Überlappungssyndrom haben alle untersuchten Patienten ANA, der mittlere Titer liegt bei 1:480 bzw. 1:240. 55% bzw. 42% haben hierbei einen Titer von mindestens 1:1000. Bei Patienten mit PBC/AIH-Überlappungssyndrom haben 69% ein ge
sprenkeltes, nucleoläres oder homogenes Muster, 42% haben zusätzlich PBC-typische ANA (z. B. nuclear dots oder Kernmembran). Beim PSC/ AIH-Überlappungssyndrom haben 37% ein homogenes Muster. 

Schlussfolgerung: Zur Differenzierung der verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen können die Autoantikörper hilfreich sein. So sollte bei Patienten mit PSC oder PBC, die sehr hohe ANA-Titer aufweisen, an eine mögliche sekundäre autoimmune Hepatitis gedacht werden. Ferner sollte bei Patienten mit sehr hohen ANA-Titern auch an das Vorliegen einer zweiten immunologischen Erkrankung, z. B. der Schilddrüse gedacht werden. Leider ist bei fulminanter autoimmuner Hepatitis-B-Infektion eine positive Korrelation zwischen dem pro-apoptotischen Protein Fas-Ligand mit M30 feststellbar (p=0,067). Für das zellprotektive Adipokin Adiponektin konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt (p=0,067). Für das Apoptose-Marker Adiponektin konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Jedoch lag Adiponektin bei Patienten mit HBsAg und Anti-HBs unter der Normwert der Kontrollgruppe. 

Schlussfolgerung: Anhand der Messung von M30 als spezifischem Apoptose-Marker konnte gezeigt werden, dass in der chronischen Hepatitis-B-Infektion eine positive Korrelation zwischen dem apoptotischen Zelltod und der Serum-ALT-Konzentration sowie einem HBsAg-positiven Status besteht. Unsere Ergebnisse sprechen außerdem für einen positiven Zusammenhang zwischen dem apoptotischen Zelltod und der Krankheitsaktivität sowie der Virusreplikation, wodurch die Detektion von M30 ein prognostischer Wert für das Überleben der Hepatitis-B-Infektion zugesprochen werden könnte.
4A protease inhibitors (PI), triple therapy offers new therapeutic options resulting in considerably higher SVR rates in the non-transplant setting. Therefore, we aimed to identify patients who can and should be treated with triple therapy after LT to maximize SVR rates in this difficult to treat population. We analysed baseline characteristics, viral, biochemical and histological risk factors, including IL28B-genotype of donor and recipient, degree of fibrosis, response and adverse events in prior therapies of 143 HCV-LT patients. Patients who could be treated with triple therapy were identified and response rates according to phase III trials in non LT-patients predicted.

Results: The majority of patients (55%; 78/143) were pretreated with dual therapy with pegylated interferon and ribavirin before LT. These Non-responders showed a significant worse survival after LT compared to the 65 therapy-naive patients. In 33% a significant fibrosis (≥ F2 according to Desmet score) was detected in 1-year protocol biopsies after LT. The 5-year-survival correlated with the degree of fibrosis in the 1-year protocol biopsy (37% in case of Desmet 3 and 4 vs. 77% in case of Desmet ≤ F2).

In total, 106 patients (74%) were infected with HCV genotype 1. These patients revealed a higher risk of non-response (33%) to dual therapy prior to LT, and to have had previous HCV treatment at transplantation (33%). We identified 51 patients (48%) who are suitable for triple therapy. These patients revealed a higher risk of non-response (39%) to dual therapy prior to LT. These 54 patients were treated with pegylated interferon and ribavirin before LT. These Non-responders showed a significant worse survival after LT compared to the 65 therapy-naive patients. In 33% a significant fibrosis (≥ F2 according to Desmet score) was detected in 1-year protocol biopsies after LT. The 5-year-survival correlated with the degree of fibrosis in the 1-year protocol biopsy (37% in case of Desmet 3 and 4 vs. 77% in case of Desmet ≤ F2).

In conclusion, triple therapy after LT appears to be reasonable, especially in well-selected patients with previous PR or Relapse who cannot wait for new therapies due to accelerated courses. But there is a limitation due to adverse events and the risk of non-response is increased.

Although, therapy indication has to be considered individually, our results may be helpful to make a decision in this difficult to treat population after LT based on the risk of accelerated fibrosis progression, previous therapies, response rates, associated risks and adverse events.

P045
Klinische Bedeutung von Arzneimittelenteraktionen im Zeitalter von direkt antiviral wirksamen Substanzen zu Behandlung der chronischen Hepatitis C

B. Maasoumy1, K. Port2, A. Markova1, B. Calle Serrano1, L. Sollik3, M. Manns4, M. Cornberg5, H. Wedemeyer1
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

Einleitung: Mit der zunehmenden Entwicklung und Zulassung direkt antiviral wirksamer Substanzen(DAAs) zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C müssen sich Hepatologen einer völlig neuen Herausforderung stellen: Arzneimittelenteraktionen(DDIs). Die beiden bisher zugelassenen Protease-Inhibitoren(PIs) Boceprevir und Telaprevir sind beide Inhibitoren und Substrate vom Cytochrom P450 3A4(CYP3A4). Bislang gibt es allerdings kaum Daten, in wie weit Patienten mit chronischer Hepatitis C weitere Medikamente einnehmen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, und signifikante Interaktionen bei einer antiviralen Therapie befürchtet werden müssen. In dieser Studie wurde die klinische Bedeutung potentieller Arzneimittelenteraktionen bei Patienten untersucht, die für eine Therapie mit einem PI vorgesehen sind.

Patienten/Methoden: Zwischen Juni und November 2011 wurden 86 Patienten mit chronischer Hepatitis C (GT 1) für die Therapie mit einem PI ausgewählt. Im Vorfeld der Therapie wurde eine genaue Medikamentenanamnese durchgeführt. Alle Medikamente wurden auf potentielle Interaktionen mit den Pls geprüft. Hierfür wurden v.a. verschiedene DDI-Webseiten und die Fachinformationen genutzt. Das Risiko und Ausmaß von Interaktionen wurde in drei Kategorien eingeteilt: (1) keine signifikanten Interaktionen, (2) potentielle aber moderate Interaktionen oder (3) gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen.

Ergebnisse: Die eingeschlossenen 86 Patienten (Durchschnittsalter 54 Jahre) nahmen 74 unterschiedliche Präparate ein (im Mittel 2 Präparate/pro Patient ±1,10). Während 19% wenigstens 5 verschiedene Medikamente regelmäßig einnahmen, gaben 30% der Patienten keine regelmäßige Medikation an. Die häufigsten Präparate waren Levothyroxin(14%), Metformin(12%) und Propranolol(12%). Für 65% der dokumentierten Medikamente wurden nach eingehender Recherche keine Interaktionen mit den Pls erwartet. Bei 32% wurde hingegen ein potenzielles Risiko für Interaktionen für möglich gehalten, jedoch in einem tolerierbaren Ausmaß – kontrollierbar durch Dosismodifikationen oder genauer Überwachung (Kategorie 2). Lediglich bei 3% der Medikamente gab es die strikte Empfehlung, die gleichzeitige Einnahme mit einem der Pls zu vermeiden. Insgesamt waren Interaktionen bei 36% der Patienten zu beachten, aber nur bei fünf Patienten war die aktuelle Medikation gänzlich ungeeignet für die gleichzeitige Gabe eines PI.

Schlussfolgerungen: Viele Patienten mit chronischer Hepatitis C (GT1) sind potentiell von Arzneimittelenteraktionen betroffen, wenn eine Behandlung mit einem PI durchgeführt wird. Nichtsdestoweniger ist das zu erwartende klinische Ausmaß der Interaktionen größtenteils moderat. Dosismodifikationen oder genauere Überwachung können allerdings notwendig werden. Die Herausforderungen von Arzneimittelenteraktionen bei chronischer Hepatitis C scheint insgesamt aber gut zu meistern zu sein, wenn eine gründliche Medikamentenanamnese und Überprüfung auf mögliche Interaktionen durchgeführt wird.

P046
Anti-HDV-IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta

A. Wanke1, C. Yurdaydin2, B. Heidrich3, F. Caruntu3, M. Curescu4, K. Yalcin5, S. Gürel6, S. Zeuzem7, A. Erhardt8, S. Lüth9, G. Papatheodoridis10, B. Bremer1, J. Grabowski1, J. Kirschner1, K. Port1, M. Cornberg1, H. Dienes10, S. Hardtke10, M. Manns1, H. Wedemeyer1
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, 2Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turkey, 3Institutul de Boli Infectioase, Bucharest, Romania, 4Spitalul Clinic de Boli Infectioase si, Timisoara, Romania, 5Dicle University Medical Faculty, Diyarbakir, Turkey, 6Uludag University Medical Faculty, Bursa, Turkey, 7Johann Wolfgang Goethe-Universität, Direktor der Medizinischen Klinik I, Frankfurt am Main, Deutschland, 8Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland, 9Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland, 10Athens University School of Medicine, Athen, Griechenland, 11HepNet Study-House, Hannover, Deutschland

Introduction: Hepatitis delta frequently leads to liver cirrhosis and hepatic decompensation. As treatment options are limited, there is a need for biomarkers to determine disease activity and to predict the risk of disease progression. Anti-HDV-IgM levels may correlate with histological and biochemical activity in HDV infection. However, the exact mechanisms behind this association are unclear.

Methods: We first investigated baseline samples of 120 HDV-infected patients recruited in the HDIT-2 trial that enrolled patients in Germany, Greece, Turkey and Romania (Yurdaydin et al., AASLD 2012). Evaluation of liver biopsies was performed by a central pathologist. HDV-RNA, HBsAg and HBV-DNA levels were determined in one laboratory. Anti-HDV-IgM testing was performed using the ETI-DELTA-IGM2 assay (DiaSorin). In addition, fifty-four cytokines, chemokines and angiogenic factors were measured in sera using multiplex technology (Bio-Plex System).

In a second step, we studied an independent cohort of 78 patients for the development of liver-related clinical endpoints (decompensation, HCC, liver transplantation or death; median follow up of 3.0 years, range 0.6-12).
Ergebnisse: Junge Frauen ohne Komorbidität eliminieren eine HCV-(ib)-Infektion spontan in ungefähr der Hälfte der Infizierten. Nach 32 Jahren ist in dieser Kohorte eine kontinuierliche, aber verhältnismäßig geringe Progression zu Endzuständen wie Zirrhose, HCC oder Tod festzustellen. Dies bedeutet jedoch nicht, daß in dieser Gruppe wegen der noch langen Lebenserwartung eine viruseliminierende, Endzustände verhütende PegIFN-Ribavirin- oder Tripel-Therapie nicht empfohlen werden sollte.

References: 1) Wiese, M. et al.: Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study. J.Hepatology 43 (2005) 590 – 598.

P048
Anstieg des Serumferritins als Marker für die rRVR unter einer antiviralen Tripletherapie mit Telaprevir, PEG-Interferon alfa-2a und Ribavirin bei chronischer Hepatitis C

M. Wiese1, F. Richter2, E. GERMAN HCV STUDY GROUP3
1Schwerpunktpraxis Hepatologie, Leipzig, Deutschland, 2Helios-Klinikum, Schkeuditz, Deutschland, 3Universitätsklinikum, Kompetenznetz-Hepatologie, Modellregion Ost, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Es konnte gezeigt werden, daß der Anstieg des Serumferritins (SF) während einer Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin mit einem guten virologischen Ansprechen einhergeht (Barut et al., Scand J Infect Dis, 2012), während hohe Ausgangs-SF-Level mit einem schlechten Ansprechen auf Interferon-basierte Therapien assoziiert sind (Lange et al., Hepatology 2011). Wir untersuchten im Rahmen einer prospektiven Pilotstudie zum ersten Mal die SF-Level bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 unter einer Tripletherapie mit dem Proteaseinhibitor Telaprevir, Peg-Interferon alfa-2a und Ribavirin.

Methoden: 21 Patienten (n = 7 Therapie-naive, n = 14 Pat. mit Relapse) wurden aufgrund einer chronischen Hepatitis C von Genotyp 1 mit Telaprevir (750 mg q8h), PEG-Interferon alfa-2a (180 microg/Woche) und täglich 1000-1200 mg Ribavirin behandelt und wurden prospektiv analysiert, ob eine Assoziation mit den SF-Leveln und dem virologischen Ansprechen besteht.

Ergebnisse: 19 Patienten erreichten eine rRVR mit nicht nachweisbarer HCV-RNA im Serum (untere Nachweigrenze 12 IE/ml) am Ende der dritten Therapiewoche, während 2 Patienten noch eine nachweisbare HCV-RNA hatten. Bei den Patienten mit einer rRVR konnte ein signifikanter Anstieg des SF (503+/-270 ng/ml) (p<0,005) gemessen werden, während kein signifikanter Anstieg der SF-Level bei den Patienten ohne rRVR (52+/-39 ng/ml) bestimmt wurde. Es zeigte sich kein Unterschied, ob die Patienten Therapie-naive waren oder einen Relapse auf die Vortherapie hatten. Aktuell haben ein Drittel der Therapie-naiven Patienten die Therapie mit einer SVR im Follow-up beendet.

Schlussfolgerung: Ein Anstieg des SF ist mit einer rRVR auf einer Therapie mit Telaprevir, Peg-Interferon alfa-2a und Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 assoziiert und deshalb ein guter Marker für das frühe virologische Therapieansprechen. Dieses ist unabhängig davon, ob es sich um Therapie-naive oder Relapse-Patienten handelt.
Gastroenterologie / Hepatologie 3

P049 Bakterielle Infektionen, Endotoxinämie und systemische Inflammation bei Leberzirrhose führen zu einem Ungleichgewicht zwischen von-Willebrand Faktor und seiner spaltenden Protease ADAMTS13

P. Reukem1, A. Kussmann2, R. Claus3, A. Stallmach1, T. Bruns4
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Jena, Deutschland, 2Universitätsklinikum Jena, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Erhöhte Serumspiegel des von-Willebrand-Faktors (vWF:Ag) sind mit zunehmender portaler Hypertension und erhöhter Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose assoziiert. Das thrombogene Potential von VWF hängt vor allem von seiner Multimerengröße ab, die durch die VWF-spaltende Protease ADAMTS13 determiniert wird. Ob bakterielle Translokation, Infektionen und systemische Inflammation die Regulation von VWF und ADAMTS13 im Rahmen der Leberzirrhose beeinflussen, ist weitgehend unbekannt.

Methoden: VWF, ADAMTS13 und der Endotoxinäniemarker Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) wurden bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ohne bakterielle Infektionen (Gruppe I, n=25), mit dekompensierter Zirrhose ohne Infektionen/SIRS (Gruppe II, n=31) und Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit Infektion und/oder SIRS (Gruppe III, n=24) bestimmt. Um die funktionelle Kompetenz von VWF zu validieren, wurde die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (VWF:RCo) im Plasma zirrhotischer Patienten mit Thrombozyten ge- sunden Spender ermittelt.

Ergebnisse: Antigenkonzentration und Aktivität von ADAMTS13 waren im Rahmen der dekompensierten Zirrhose erniedrigt und zeigten die geringsten Konzentrationen bei Patienten mit bakteriellen Infektionen oder SIRS (Antigen 1,57 [I], 0,96 [II], 0,48 mg/dl [III], p<0,0001; Aktivität 87% [I], 70% [II], 47% [III], p<0,004). Gleichzeitig zeigte sich VWF:Ag bei Patienten mit Dekompensation und/oder Infektionen erhöht (5,6 [I], 2,7 [II], 3,6 IU/ml [III], p<0,007), was mit einer zunehmen- den Dysbalance von VWF:Ag und seiner spaltenden Protease beitrug. Plasma von Patienten der Gruppe III war überproportional stärker dazu in der Lage, gesunde Thrombozyten in Anwesenheit von Ristocetin zu aggregieren (VWF:RCo 463) als Plasma von Patienten der Gruppe II (257; p<0,01) oder der Gruppe I (231; p<0,001). Zunehmende VWF:RCo-Aktivität korrelierte sowohl mit ansteigenden LBP-Serumkonzentrationen (p=0,035) als auch mit zunehmendem MELD-Score (p<0,0001) oder Child-Pugh-Score (p<0,0001). Auch bei Patienten mit ausgeschlossener Portalvenenthrombose waren linear ansteigende VWF:RCo-Aktivität mit exponenziell ansteigenden D-Dimenen assoziiert, was eine erhöhte fibrinolytische Aktivität und potentielle Mikrothromben anzeigt.

Schlussfolgerungen: Bakterielle Translokation, bakterielle Infektionen und systemische Inflammation sind bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem Ungleichgewicht zwischen erhöhten VWF-Konzentrationen und erniedrigter ADAMTS13-Aktivität assoziiert und fördern somit die pro-thrombotische Funktion von VWF. Die Entstehung von VWF-Multimen kann so zu thrombotischen Ereignissen, Thrombozytope nie und Organversagen im Rahmen der Leberzirrhose beitragen.
Einleitung: Die endoskopische Therapie mit N-butyl-2-cyanoacrylat, einer Sunstanz, die polymerisiert, sobald sie mit Blut in Berührung kommt, wird mittlerweile als regelhaft zur Blutstillung bei einer Blutung aus gastralen Varizen eingesetzt. Allerdings sind auch systemische Komplikationen durch die Gabe von N-butyl-2-cyanoacrylat ausgelöst worden. Hierzu zählen unter anderem mukosale Defekte und Ulcerationen sowie auch thrombembolische Ereignisse. In einzelnen Fällen sind auch rezidivierende septische Episoden aufgetreten. Anamnestisch war 3 Monate zuvor eine telfrost in unserer Klinik vor, die erstmals ungefähr 5 Wochen vor der Aufnahme aufgetreten sind. Anammnestisch war 3 Monate zuvor eine Injektion von N-butyl-2-cyanoacrylat erfolgt um eine Fundusvarizenblutung zu stillen. Eine ausgeprägte Fokussuche mittels Röntgen-Thorax, Abdomen- und Schilddrüsen-Sonografie, urologischer und HNO-Abklärung, transösophagealer Echokardiografie sowie CT-Thorax und Abdomen erbrachten keinen Hinweis auf einen infektionen Fokus. Allerdings ließ sich in den initial gewonnen Blutkulturen ein extended spectrum beta-lactamase (ESBL) produzierender Escherichia coli mit zusätzlicher Resistenz gegen Chinolone nachweisen. Im Rahmen einer gastroskopie konnten zudem nekrotische Ulcerationen an der Injektionsstelle gesehen werden. Im Rahmen einer weiterführenden mikrobiologischen Aufarbeitung konnte direkt im Cyanoacrylat aus dem Magen der ESBL-produzierende E.coli nachgewiesen werden, sodass dieses als Fokus für die Bakteriämie angenommen wird.

Zusammenfassung: Der aus den Blutkulturen gewonnene E.coli sowie derjenige aus dem Cyanoacryalt zeigten ein identisches Resistogramm, so dass anzunehmen ist, dass das Cyanoacrylat selbst der Fokus der Infektion und damit der Bakteriämie und der Sepsis war. Dieser Fall verdeutlicht, dass jede Form von Fremdmaterial als Fokus für eine Infektion dienen kann und daher im Rahmen einer Fokussuche auch solche Materialien in Erwägung gezogen werden sollten.

Referenzen:
1 GarciaTsao G et al. Hepatology 2007; 46: 922–939.
2 Chen WC et al. Gastrointest Endosc 2001; 54: 214–218.
3 Wahl, P et al. Gastrointest Endosc. 2004 Jun;59(7):911-6.
4 Wright G et al. Endoscopy 2009; 41: E56–E57

Wirksamkeit einer Kombinationstherapie (zusätzlich Sorafenib) bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) nach Progress unter der lokal tumortherapie mittels transarterieller Chemoemobilisierung (TACE)

K. Johanniemann1, T. Werner1, P. Breitfeld1, A. Loshe1, A. Koops1, H. Wege1
1Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik; Gastroenterologie und Hepatologie, Hamburg, Deutschland,
2Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die prospektive SPACE Studie (Phase II) zeigte an Patienten mit einem HCC im Intermediärstadium (BCLC Stadium B), die mit DEBTOX-TACE und Sorafenib behandelt wurden, eine gute Verträglichkeit und eine verlängerte TTP, insbesondere bei asiatischen Patienten. Zusätzlich zeigten mehrere kleine Fallserien vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC (BCLC Stadium C), welche Sorafenib als Behandlungsstandard in Kombination mit einer TACE zur lokalen Tumorkontrolle erhielten. Aktuell ist noch unklar, inwieweit bei einem Progress unter TACE die Fortsetzung der TACE in Ergänzung zur systemischen Therapie mit Sorafenib sinnvoll ist.

Patienten und Methoden: Alle Patienten, die mindestens eine TACE zur Palliativbehandlung eines HCC zwischen 10/2007 und 12/2010 am UKE erhielten, wurden registriert (N=148). Wir identifizierten Patienten, die nach einem Progress der Erkrankung unter TACE, mit einer Kombination aus Sorafenib und TACE weiterbehandelt wurden. Für diese Patienten wurden Daten zur Demographie, Effizienz und Sicherheit der Kombinationstherapie ausgewertet.

Ergebnisse: Während des Beobachtungszeitraums (39 Monate) identifizierten wir 8 Patienten die nach einem Progress unter TACE eine Kombinationsbehandlung (Sorafenib und TACE) erhielten (M/F 7/1; medianes Alter 68 [60-79] Jahre; Zirrhose ja/nein 6/2 [2 Patienten ohne Zirrhose nach Lebertransplantation]; Ätiologie Alkohol/virale Hepatitis/unklar 5/2/1). Alle 8 Patienten hatten im Therapieverlauf unter TACE einen intrahepatischen Progress (Größenzunahme bestehender Herde, neue Herde und Satellitenherde). Die Anzahl der TACE vor dem Progress betrug im Mittel 5,3 (2-12), in der Phase der Kombinationsbehandlung im Mittel 3,6 (2-6). In der Kohorte wurde Sorafenib über einen mittleren Zeitraum von 8,4 Monaten gegeben. 7 Patienten verstarben bis 11/2012 mit einem medianen OS von 20 Monaten nach Beginn der Kombinationsbehandlung, ein Patient lebte zum Zeitpunkt der Auswertung (11/2012) und erhielt weiter die Kombination aus Sorafenib und TACE (bisheiriger Tumorkontrolle 27 Monaten nach Beginn der Kombinationsbehandlung). Unerwünschte Wirkungen der Sorafenibbehandlung: Diarrhoe (N=9), Hand-Fuß-Syndrom (N=2), Fatigue (N=2), Hepatische Enzephalopathie (N=1), Alopecie (N=1).

Diskussion: Die Fortsetzung der TACE in Kombination mit Sorafenib bei einem sog. lokoregionär behandelbaren Progress der Erkrankung unter alleiniger TACE ergibt bei ausgewählten Patienten mit erhaltener Leberfunktion und gutem Allgemeinzustand einen Überlebensvorteil im Vergleich zur Monotherapie mit Sorafenib. In unserer Untersuchung ergab sich kein Anhalt für eine potenzierte Toxizität.
P053
Magnetresonanztomographische Leberbildgebung zur Untersuchung der experimentellen Leberfibrose

A. Müller1, K. Hochrath1, A. Bücker1, F. Lammert2
1Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, 2Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

Die Leberfibrose ist die gemeinsame Endstrecke aller chronischen Lebererkrankungen. Zur Entwicklung neuer Interventionstrategien in präklinischen Modellen werden neue nicht-invasive Methoden zur Beurteilung der Fibrose quantifizierung benötigt. Im Rahmen dieser Studie sollte mit Hilfe eines speziellen Kleinleit-Magnetresonanztomographen bei einer Feldstärke von 9,4 Tesla (T) untersucht werden, ob die Fibroseprogression mit hohen Magnetfeldstärken detektiert und quantifiziert werden kann.

Material und Methoden: Es wurden zwei verschiedene murine Fibrose-modelle eingesetzt: Zur Induktion einer mittelschweren bis schweren toxischen Fibrose wurden Inzuchtmauslinien CCl4 injiziert. Im Abc4b-knockout-Mausmodell (FVB-Hintergrund), das durch eine Phospholipid-defizierte „toxische“ Galle charakterisiert ist, wurde eine moderate biläre Fibrose untersucht. MRT und Relaxometrie erfolgten nach 6 - 12 Wochen im CCl4-Modell und bei 16 Wochen alten Abc4b-/-Mäusen. Es wurden Gradientenecho- und Turbowave-Sequenzen in Kombination mit der Bestimmung der Relaxationszeiten T1, T2 und T2* aufgezeichnet. Die Schwere der fibrotischen Veränderungen wurde anhand eines Scores (F0 - F4) histopathologisch in mit Siriusrot gefärbten Schnitten bestimmt, und die enzymatische Messung des hepatischen Kollagengehalts (über die Aminosäure Hydroxyprolin) diente als Referenzstandard.

Ergebnisse: Sowohl die Relaxationszeiten T1, T2 und T2* als auch die mittels CCl4 gemessenen Parameter Signalintensität und Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zeigten signifikante Unterschiede zwischen Kontrolltieren und erkrankten Inzuchtmausen. Die verschiedenen Aäktioen und Genotypen weisen unterschiedliche Morphologie bzw. Messwerte in der MR-tomographischen und -relaxometrischen Darstellung auf. Die T1-Werte sind in mit CCl4 behandelten BALB/c- und den Abc4b/-Tieren in Vergleich zu Kontrolltieren signifikant erhöht; die T2* -Werte sind bei Abc4b/-Tieren erhöht und bei BALB-Mäusen vermindert. Dieser Ergebnisse korrelieren mit den gemessenen Veränderungen der Signalintensitäten und der SNR der Gradientenecho-Sequenzen. Nach CCl4 wurden durchweg niedrigere Signalintensitäten und SNR gemessen. Beide Parameter waren für Abc4b-defizierte Mäuse gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Die beste Korrelation aller MRT-Messwerte mit dem Kollagengehalt und dem Fibrosestadium wurde für die Signalintensitäten und die SNR in der T2* -gewichteten Bildeggebung festgestellt.

Schlussfolgerungen: MR-tomographische und -relaxometrische Verfahren geben Hinweise für eine Leberfibrose im Mausmodell. Die Auswahl der MR-Techniken muss an das jeweils eingesetzte Modell angepasst werden. Dann kann MR-tomographisch minimal invasiv eine zur histologischen und biochemischen Quantifizierung gut korrelierende Aussage über Progression und Regression der Fibrose getroffen werden.

P054
Screening-Parameter des Hepatozellulären Karzinoms auf dem Prüfstand

S. Schmid1, M. Hager1, M. Müller-Schilling1, B. Salzberger1, G. Kirchner1
1Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der fünft häufigste Tumor weltweit. Während das HCC initial keine spezifischen Symptome versucht, ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung essentiell für das Überleben. Jedoch wird trotz der geltenden Richtlinien zur Surveillance ein Großteil der HCCs zu spät diagnostiziert. Ein fortgeschrittenen Stadium und das nicht frühzeitig im Rahmen der Surveillance erst diagnostiziert. Ziel der Studie ist es durch eine Analyse patientenspezifischer klinischer und therapeutischer Parameter abzuleiten, wie die bisher durchgeführte Surveillance sinnvoll erweitert werden könnte.

Patienten und Methoden: Von 310 (267m/43w, Alter bei Erstdiagnose: 64±10 Jahre) zufällig ausgewählten Patienten mit gesichertem HCC, die zwischen 1991 und 2011 am Universitätsklinikum Regensburg hospitalisiert waren, wurden erhoben durch welche Erstsymptome und/oder Befunde bis zum initialen Verdacht auf ein HCC kam. Ferner wurden weitere klinische Daten wie Schmerzsymptome etc. über die Lebensqualität analysiert.

Ergebnisse: 32% (98/310) der Patienten stellten sich initial mit unspezifischen Symptomen wie Oberbauchbeschwerden oder Gewichtsverlust vor. Bei 22% (67/310) der Patienten war die Diagnose des HCCs ein Zufallsbefund, bei 20% (61/310) der Patienten führte ein Screening zur Diagnose des HCCs. Bei weiteren Patienten kam es im Rahmen einer Hospitalisation bei dekompensierter Leberzirrhose (36/310) oder durch histologische Untersuchungen im Explantat zur Diagnosestellung (7/310). Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 12 Monate. Bei 54% der Patienten (169/310) war vor Diagnosestellung des HCCs eine Leberzirrhose bekannt. Patienten, bei denen das HCC zufällig diagnostiziert wurde, hatten ein signifikanter pH<0,01) längeres Überleben als Patienten mit unspezifischen Symptomen wie Oberbauchbeschwerden oder Gewichtsverlust (Median 24 vs. 9 Monate) und einen signifikanter niedrigeren CLIP-Score bei Erstdiagnose. Patienten, bei denen das HCC zufällig diagnostiziert wurde, hatten das Weiteren ein signifikanter längeres Überleben als Patienten bei denen das HCC im Rahmen eines Screenings erkannt wurde (24 vs. 11 Monate, p=0,009).

Schlussfolgerung: Patienten, bei denen das HCC als Zufallsbefund erkannt wurde, hatten die beste Prognose. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sollte erwogen werden, ein regelmäßiges sonographisches Screening auch bei asymptomatischen Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren durchzuführen.

P055
Daily low-dose Tacrolimus (TAC) is a save and efficient immunosuppressive regimen during triple drug therapy post liver transplant

K. Herzer1, A. Papadopoulos-Kühn2, M. Büchter1, A. Canbay2, A. Paul3, C. Jochum2, G. Gerken2
1Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland, 3Allgemein, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland

Background: Graft loss from hepatitis C (HCV) recurrence remains a major problem after liver transplantation (LT), and the response to pegylated interferon (PEG) and ribavirin (RBV) is poor. Triple therapy opens a new perspective for better graft and patient survival but severe drug interactions are a potential limitation in LT patients. We report our experience using low-dose TAC on a daily base in patients who have post liver transplant recurrence of HCV infection in an off label protocol.

Methods: 15 patients with HCV genotype 1 recurrence after liver transplant were treated with TVR, PEG and RBV for 12 weeks followed by 12 or 36 weeks of dual therapy. Before starting triple therapy, patients were on a stable dose of TAC with stable therapeutic levels. After initiating TVR, TAC dosage was skipped until start of decline of therapeutic level and then administered as 0,1mg with once or twice daily dosing. Levels of TAC were checked daily for the first 10 days and twice a week for the next two weeks and then once a week during the remaining duration.
of TVR. Once TVR was stopped the TAC was re instituted with a goal to achieve pre-TV R doses gradually over a period of 5 days with daily level checks.

**Results:** There are 12 male and 3 female patients under treatment from 6 months to 5 years post transplant. Therapeutic TAC levels were kept stable all throughout the triple phase. With the above dosing strategy we were able to avoid any clinically evident TAC toxicity, also no episodes of rejection were seen during the TVR period of therapy. Concerning side effects to triple therapy, severe anemia was the most preponderant. All patients tolerated the medications, no one stopped early.

**Conclusion:** We report the largest single center experience of an off label protocol for treating HCV recurrence after liver transplant with TVR based triple therapy. With substantial dose reduction of TAC and intensive monitoring of blood levels, we were able to avoid toxicity or rejection in these patients, together with a high EVR.

**P056**

Are current normal ranges settled to high? Prevalence of abnormal liver transaminases in a population-based cohort – the Heinz Nixdorf Recall Study

J. Kälsch1, H. Kälsch2, D. Heider3, J. Sowa4, L. Bechmann5, A. Kahraman1, S. Moebus6, U. Slomiany1, R. Erbel7, K. Jöckel8, G. Gerken1, A. Canbay1

1Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland, 2Universitätsklinikum Essen, Kardiologie-Westdeutsches Herzcentrum, Essen, Deutschland, 3Universität Duisburg Essen, Zentrum für Medizinische Biotechnologie, Abteilung für Bioinformatik, Essen, Deutschland, 4Universitätsklinik Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland, 5Universiklinikum Essen, Klinik für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen, Deutschland, 6Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Herzcentrum / Klinik für Kardiologie, Essen, Deutschland, 7Universitätsklinikum Essen, Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen, Deutschland, 8Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin, Klinik Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

**Background:** Chronic liver disease is a major cause of morbidity and mortality in the industrial nations. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is known to be the most common one and even considered as the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Liver transaminase (LT) abnormality represent the clinician’s tool to detect significant liver disease, however normal values can coexist with severe liver damage. The prevalence of elevated aminotransferases in asymptomatic healthy subjects in Germany is unknown.

**Methods:** We analyzed data of participants (n=4789, aged 45 to 75 years) of the Heinz Nixdorf Recall study, a population-based cohort study. LT (alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST]) were considered abnormal if they were above normal range for our laboratory ranges (males: ALT and AST <50 U/l, females: <35 U/l). Also, we analyzed the metabolic risk, namely body mass index (BMI) and diabetes mellitus within the cohort.

**Results:** Mean ALT was significantly higher than mean AST (16±8.8 vs. 12±4.2 U/l; p<0.0001). Stratified by gender, ALT was significantly higher in male subjects (19±9.7 U/l vs. 14±7.1 U/l; p<0.0001), same was AST (14±4.8 vs. 12±4.2 U/l; p<0.0001). However, when regarding subjects with abnormal LT, percentage of female subjects with elevated AST was found significantly higher compared to male subjects (35/2406 (0.06%) vs. 5/2383 (0.02%); p=0.005). Accordingly, ALT was above range in 43/2407 (0.018%) females compared to 36/2384 (0.015%) males (p<0.008). Mean BMI was 27±4.6 kg/m², 656 (13.7%) participants were diabetics.

**Conclusion:** Within the cohort, BMI and diabetes represent a certain metabolic risk, therefore a supposed elevated rate of NALFD. Being the main alarm signal before enrolling farther diagnostics, LT below the current normal range might enable us to keep more people in focus concerning chronic liver disease.
Wir berichten über einen 66 Jahre alten Patienten, der 1996 bei einer Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Deutschland, klinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Deutschland, einen HCC der Bauchdecke zeigte. Der Patient hatte eine Infektion mit HCV-Zirrhose eine Lebertransplantation erhalten hat. Im Explantat wurde ein inzidentielles HCC ohne Anhalt für eine extrahepatische Metastasierung gefunden. Der Tumor wurde chirurgisch komplett entfernt (R0). Die histologische und immunhistochemische Aufarbeitung des gesamten Präparates zeigte ein Konglomerat von Lymphknotenmetastasen einzigartig. Dass die histologische Bildung eines niedrigdifferenzierten epithelialen Tumors unklaren Ursprungs erbracht. Der Tumor wurde chirurgisch komplett entfernt (Ro). Die histologische und immunhistochemische Aufarbeitung des gesamten Präparates zeigte einen Konglomerat von Lymphknotenmetastasen eines HCC ohne Infiltration der Nachbarorgane. Mittels FISH-Analyse konnte eine Übereinstimmung zwischen der aktuellen Histologie und dem HCC aus dem Jahr 1996 gezeigt werden. Der postoperative Verlauf gestaltete sich langwierig (4 Monate) und komplikationsreich. Im August 2011 stellte sich der Patient dann mit akutem linkssitzigen Flankenschmerz in der Urologie unseres Hauses vor. In der bildgebenden Diagnostik zeigte sich ein Harnaufstau links bei einem ca. 8 cm großen Tumor zwischen Harnblase und Rektum. Es erfolgten zunächst die in vitro Analysen an primären humanen HSC durchgeführt. DerVerlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose einher. Der Verlust der VDR Expression geht mit einer Progression der Fibrose e...
Sorafenib in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation bei fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom: eine retrospektive Studie an drei deutschen Leberzentren

M. Gölker, K. Fischer, P. op den Winkel, M. op den Winkel, E. Schott, M. Welker, S. Zangos, T. Vogl, W. Bechstein, S. Zeuzem, F. Kolligs, J. Trojan

1 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik I, Frankfurt, Deutschland, 2 Klinikum der Universität München - Campus Großhadern, Medizinische Klinik II, München, Deutschland, 3 Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland, 4 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Frankfurt am Main, Deutschland, 5 Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Allgemeinmedizin und Viszeralchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

Sorafenib ist die Standardbehandlung bei Patienten mit hepatzellulärem Karzinom (HCC) im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium C, definiert u.a. durch Portalveneninfiltration oder extrahepatische Metastasen. In Zentren werden selektionierte Patienten im BCLC Stadium C jedoch auch mit Sorafenib in Kombination mit einer repetitiven lipiodol-basierten, transarteriellen Chemoembolisation (TACE) oder durch alleinige TACE behandelt. Ziel dieser Untersuchung war es zu untersuchen, 1) ob sich Patienten, die mit Sorafenib und TACE, TACE oder mit Sorafenib behandelt wurden unterscheiden und 2) den Behandlungserfolg der drei Therapiekonzepte zu vergleichen.

**Methoden:** Mit einem standardisierten Erhebungsbogen wurden Patienten im BCLC Stadium C retrospektiv von Januar 2007 bis Oktober 2012 erfasst, die entweder mit Sorafenib und TACE (Gruppe A, n=50), mit TACE (Gruppe B, n=59) oder mit Sorafenib (Gruppe C, n=39) behandelt wurden. Neben Patientencharakteristika wurden die Zeit bis zur Tumorprogression und das Gesamtüberleben erfasst. Für Patienten der Gruppe A wurden ebenfalls Nebenwirkungen der Behandlung erfasst.

**Ergebnisse:** Eine Portalveneninfiltration lag bei 32% der Patienten in Gruppe A, 36% in Gruppe B und bei 54% in Gruppe C vor. Extrahepatische Metastasen lagen bei 60%, 34% und 51% in den drei Gruppen vor. Bzgl. der übrigen Patientencharakteristika zeigte sich kein relevanter Unterschied. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug in der Gruppe A 6,3 Monate (95%-Konfidenzintervall [KI]: 4,3-8,3), 5,4 Monate (95%-KI: 3,5-7,3) in der Gruppe B und 3,5 Monate (95%-KI: 2,9-4,1) in der Gruppe C. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe A 17,0 Monate (95%-KI: 12,4-21,6), in der Gruppe B 11,0 Monate (95%-KI: 8,1-13,9) und in der Gruppe C 9,0 Monate (95%-KI: 6,4-11,6). Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen einer Kombinationsbehandlung von Sorafenib und TACE waren Diarrhoe (54%), Hand-Fuß-Haut-Reaktionen (40%), Fatigue (36%) und Thrombozytopenie (26%). Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Dosierung von Sorafenib bei 86% der Patienten der Gruppe A reduziert und bei 6% beendet.

**Schlussfolgerungen:** Die Kombinationsbehandlung mit Sorafenib und TACE wird häufig im klinischen Alltag bei Patienten mit HCC im BCLC Stadium C beim Vorliegen extrahepatischer Metastasen eingesetzt. Der Behandlungserfolg der Kombinationsbehandlung ist vielfach, derzeit jedoch nicht durch prospektive oder randomisierte Studien belegt.
P062
Die klinische Erscheinung und Prognose von Patienten mit Congenitaler Hepatischer Fibrose

M. Kirstein, F. Puls, T. Krech, J. Schlue, M. Dammrich, S. Pischke, H. Kreipe, M. Mans, A. Vogel
1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, 2Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Congenitale Hepatische Fibrose (CHF) ist eine seltene, auf Duktaulplattenmalformation (DPM) beruhende Entwicklungsstörung. Bislang galt die CHF als Multiorgan-Erkrankung, die im Kindes- oder Jugendalter auftritt. In dieser Studie wurden 17 Fälle von CHF und die Assoziation mit anderen Erkrankungen, Geschlechterverteilung, Alter der klinischen Manifestation, Form der klinischen, morphologischen und laborchemischen Erscheinung, des Langzeitverlaufs sowie des Überlebens nach Transplantation untersucht.

Methoden: 17 Fälle von histopathologisch diagnostizierter CHF wurden retrospektiv identifiziert und analysiert mittels klinischen, bildgebenden und laborchemischen Daten.

Ergebnisse: Die Mehrheit der Population bestand aus Patienten mit reiner CHF. Assoziationen mit anderen, auf DPM-basiierenden Erkrankungen wie der biliären Atresie, Carolis Syndrom, von-Meyenburg-Komplexen sowie der Autosomal Rezessiven und Dominanten Polyzystischer Leber- und Nierenerkrankungen wurden beobachtet. Das mittlere Alter der klinischen Manifestation war 25,68±20,99 Jahre, variabel von <1 bis 59 Jahren reichend. Interessanterweise manifestierten sich die ersten klinischen Symptome nicht vor Endstadium der Lebererkrankung. 99% aller Patienten wurde im Verlauf mit exzellentem Ergebnis Leber-transplantiert. Die Zeit zwischen Erstdiagnosen und Lebertransplantationen waren ausgesprochen kurz (von 0-17 Monaten reichend).

Schlussfolgerung: Die CHF präsentierte sich als seltene Lebererkrankung mit einer asymptomatischen Langzeitperiode und schlechter Prognose nach Manifestation. Die meisten Patienten wurden nicht vor Erreichen des Endstadiums der Lebererkrankung diagnostiziert. Die Mehrheit der Patienten wurde in kurzer Zeit nach klinischem Erschein- nen Leber-transplantiert. Das Überleben nach Transplantation war exzellent, womit die Transplantation eine effektive therapeutische Option der CHF darstellt.

Key words: Congenital Hepatic Fibrosis, Ductal Plate Malformation, Liver Transplantation

Hämatoogie / Onkologie 1

P063
Entwicklung eines prognostischen Index für Patienten mit unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie

N. Pflug, J. Bahlol, T. Shanafelt, T. Elter, K. Bauer, G. Malchau, K. Rabe, S. Stilgenbauer, H. Döhner, U. Jäger, M. Eckart, G. Hopfinger, R. Busch
1Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin, Köln, Deutschland, 2Mayo Clinic, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Rochester, Deutschland, 3Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin / DCLLSG, Köln, Deutschland, 4Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, 5Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin III, Ulm, Deutschland, 6Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm, Deutschland, 7Medical University of Vienna, Department of Internal Medicine I, Division of Hematology and Haemostaseology and Comprehensive Cancer Center, Vienna, Österreich, 8Hämato-logische und Onkologische Schwerpunktpraxis, Erlangen, Deutschland, 9Department III of Internal Medicine, University Hospital of Salzburg, University Hospital of Salzburg, Salzburg, Deutschland, 10TU München, IMSE, München, Deutschland, 11Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland, 12Klinikum der Universität zu Köln, Klinik für Innere Medizin Hämatologie und Onkologie, Köln, Deutschland

Einleitung: Zurzeit werden Patienten (Pat) mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) anhand einer klinischen Stadieneinteilung (Binet/Rai) klassifiziert. In den letzten Jahren wurden allerdings eine Vielfalt zufällig prädkinit Marken identifiziert. Mangelnde Kenntnisse über deren unabhängigen prognostischen Wert sowie Unkenntnis über dyskordante Marker zu interpretieren sind, haben eine sinnvolle klinische Verwendung bisher verhindert. Anhand der Datensatz der Deutschen CLL Studiengruppe entwickelten wir einen integrieren prognostischen Index (PI) für unbehandelte CLL Pat. Der PI wurde in einer unabhängigen Kohorte der „Mayo Clinic CLL Database“ validiert.

Material und Methoden: Die Entwicklung des PI basiert auf einem Datensatz aus 3 DCLLSG Phase III Studien (Erhebungszeitraum: 1997-2006). Die externe Validierung wurde anhand der Daten von CLL-Pat, die seit der Erstdiagnose an der Mayo Klinik, Rochester, USA behandelt wurden, durchgeführt.

Ergebnisse: Die Studienpopulation bestand aus physisch fitten Patienten (N=1948 Pat) in allen Krankheitsstadien (medianer Beobachtungszeitraum 63,4 Monate (M)). Zunächst wurde eine univariate Analyse mit 23 Faktoren durchgeführt. Faktoren, die hier signifikante mit dem Gesamtüberleben (OS) korrelierten, wurden anschließend multivariat analysiert. 8 Parameter wurden als unabhängige Prädiktoren für das OS identifiziert: Geschlecht, Alter, ECOG Status, Deletion 17p und Deletion 11q, IGHV Mutationsstatus sowie s-Thymidinkinase und s-ß2-Mikroglobulin. Anhand der errechneten „Hazard ratio“ wurde für den jeweiligen Faktor eine gewichtete Punktzahl (Pkt) zwischen 1 und 6 vergeben. Auf Basis der addierten Pkt wurde ein PI mit 4 Risikogruppen entwickelt: a) geringes (0 - 2 Pkt), b) intermediäres (3 - 5 Pkt), c) hohes (6 - 10 Pkt) und d) sehr hohes Risiko (11 - 14 Pkt). Die Risikogruppen unterscheiden sich signifikant im OS (Abb 1A). Der PI wurde dann in einer externen Kohorte der Mayo Klinik validiert (N=676 CLL-Pat; medianer Beobachtungszeitraum 47,0 M; alle Krankheitsstadien). Die 4 Risikogruppen des PI konnten reproduziert werden (Abb 1B). Der leichte Unterschied im OS der einzelnen Risikogruppen zwischen den beiden Kohorten kann über eine signifikant kürzere Beobachtungszeit (median 63,4 versus 47,0 M, p < 0,001) und einem hohen Anteil zensierter
Daten in der Validierungskohorte erklärt werden. Die einzelnen Risikogruppen konnten in allen Binet und Rai Stadien identifiziert werden. Darüber hinaus ermöglicht der PI eine akkurate Abschätzung der Zeit bis zur ersten Behandlung für neu diagnostizierte CLL Pat (Abb. 1C).

**Schlussfolgerung:** Durch eine umfassende Analyse, einschließlich externer Validierung, wurde ein PI für unbeeinflusste CLL-Pat entwickelt, der klinische, Serum- und molekulare Parameter kombiniert. Der PI erscheint allgemein anwendbar zu sein und erhöht die Genauigkeit der Prognoseabschätzung gegenüber der klinischen Stadieneinteilung um ein Vielfaches.

Abb 1: (A) Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der DCLLSG Kohorte aufgeteilt nach den Risikogruppen des prognostischen Index; (B) Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der Mayo Klinik Kohorte aufgeteilt nach den Risikogruppen des prognostischen Index; (C) Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Therapie (time to first treatment [TTFT]) der Mayo-Klinik Kohorte aufgeteilt nach den Risikogruppen des prognostischen Index.

**P064**

**Chemoimmuntherapien verbessern das Überleben von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie (CLL) – eine Metaanalyse von fünf Studien der Deutschen CLL Studien Gruppe (DCLLSG)**

P. Cramer1, S. Isfort2, J. Bahlo1, R. Busch1, P. Langerbeins1, A. Fink1, V. Goede3, T. Elter1, M. Bergmann5, M. Hallek1, A. Rothe1, C. Wendtner7, M. von Bergwelt-Baildon1

1Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin / DCLLSG, Köln, Deutschland, 2Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen, Deutschland, 3TU München, IMSE, München, Deutschland, 4Universität zu Köln / St. Marien-Hospital, Lehrstuhl und Klinik für Geriatrie, Köln, Deutschland, 5Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm, Deutschland, 6Schwerpunktklinik und Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Kronach, Deutschland, 7Klinikum Schwabing, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München, Deutschland, 8Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin / DCLLSG, Köln, Deutschland, 9Klinikum der Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin / DCLLSG, Köln, Deutschland

**Einleitung:** In den vergangenen Jahren konnte eine deutliche Verbesse rung des Überlebens von Patienten mit CLL erzielt werden. Allerdings ist eine dauerhafte Remission nur bei sehr wenigen Patienten zu erzielen und somit treten bei fast allen Patienten Rezidive auf. Die Therapieleitlinien der ESMO [Eichhorst et al., Ann Oncol, 2011] empfehlen, im Falle eines Rezidivs >24 Monate nach initialer Therapie diese zu wiederholen, allerdings wurde diese Empfehlung bislang nicht durch klinische Studien bestätigt und es gibt wenig Evidenz, was im Falle eines früheren Rezidivs getan werden sollte.

**Methoden:** 1558 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen, die in folgenden fünf prospektiven Studien der DCLLSG behandelt wurden. Drei randomisierte Phase-III-Studien untersuchten die folgenden Erstlinientherapien: Chlorambucil (Cbl in CLL5), Fludarabine (F in CLL4/CLL8), F + Cyclophosphamid (FC, CLL4/CLL8) und FC + Rituximab (FCR, CLL8). Zwei weitere Studien testeten FC + Alemtuzumab (FCC, CLL2L) und Bendamustin + Rituximab (BR, CLL2M) in der Erstlinien- und Rezidivsituation. Es wurden Kaplan-Meier Schätzungen und Kurven, sowie log-rank Tests eingesetzt, als statistisch signifikant wurde ein p-Wert <0.05 angenommen.

**Results:** Die häufigsten Erstlinientherapien waren jene, die in den o.a. Studien der DCLLSG getestet wurden: 588 Patienten erhielten FC (38%), 402 Patienten FCR (26%), 299 Patienten F (19%), 134 Patienten Cbl mit/ohne Steroid (9%) und 116 Patienten BR (7%). Therapie-freies (TFS) und Gesamtüberleben (OS) waren kürzer bei Patienten, die Cbl, F oder FC erhielten, im Vergleich zu Patienten mit FCR oder BR Chemotherapie. 704 der 1558 Patienten haben bislang eine Rezidivtherapie erhalten, bei 351 Patienten war eine Therapie binnen 24 Monaten nötig. Die Zweitlinientherapien waren sehr heterogen, am häufigsten eingesetzt wurden: FC (79 Pat., 11%), BR (75 Pat., 11%), F (65 Pat., 9%), Bendamustin mit/ohne Steroid (63 Pat., 9%), R-CHOP (56 Pat., 8%), Cbl mit/ohne Steroid (55 Pat., 8%), FCR (54 Pat., 8%), sowie Alemtuzumab mit/ohne Steroid (43 Pat., 6%) und FCC (32 Pat., 5%). Patienten, die mit einem Antikörper-haltigen Regime behandelt wurden, hatten ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten, die keinen Antikörper erhielten (OS nach 60 Monaten 76% vs. 64%, p<0.001), allerdings scheint der Zeitpunkt der Applikation des Antikörpers weniger wichtig zu sein.

**Schlussfolgerung:** Fortschritte in der Behandlung der CLL, insbesondere durch Einführung der Antikörpertherapien, haben zu einer Verbesserung des TFS und OS geführt. Allerdings zeigen Patienten mit einem frühen Rezidiv binnen 24 Monaten nach Erstlinientherapie deutlich schlechtere Überlebenszeiten, sodass es notwendig ist, alternative Therapiestrategien für diese Patientengruppe zu entwickeln, um hier bei spielsweise mit der allogenen Stammzelltransplantation oder neuen Substanzen weitere Therapiefortschritte erzielen zu können.

**P065**

**Anti-Thymozytenglobulin zur Prophylaxe der Graft-versus-Host-Erkrankung nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation – ein systematischer Cochrane-Review mit Meta-Analyse**

S. Theurich1, H. Fischmann1, G. Chakupurakal1, A. Shimabukuro-Vornhagen1, J. Chemnitz1, U. Holtick1, A. Rothe1, C. Scheid1, M. Hallek1, N. Skoetz1, M. von Bergwelt-Baildon1

1Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland, 2Universität zu Köln / St. Marien-Hospital, Lehrstuhl und Klinik für Geriatrie, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Trotz deutlicher Fortschritte bei der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) als kurative Therapieoption für eine Reihe vor allem maligner hämatologischer Erkrankungen, stellen die akute und chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ein nach wie vor großes Problem mit signifikanter Mortalität dar. Daher spielen vor allem prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer GvHD eine große Rolle. Hierzu gehört seit langem die in-vivo T-Zelldepletion beim Transplantatempfänger durch sogenannte polyklonale Antithymozytenglobuline (ATG). Die Daten ihres Nutzens sind jedoch zum Teil widersprüchlich, weshalb wir uns dieser Frage durch einen systematischen Review mit Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Studien (RKS) nähern wollten.
Abstracts

Methoden: Aus einer umfangreichen Literaturrecherche in elektronischen Datenbanken (Medline und CENTRAL (1975-2012)) und in Kongressbänden (ASH, ASCO, EBMT, ASBMT (2000-2012)) wurden nach Cochrane-Qualitätsstandards in Frage kommende RKS von zwei Autoren (ST und HF) ausgewählt und deren Daten extrahiert. Endpunkte der Analyse waren: Gesamtüberleben, Inzidenz akuter und chronischer GVHD, Inzidenz von Infektionen (viral, mykotisch, bakteriell), Rezidivrate, Nicht-Rezidiv-Mortalität und Lebensqualität.

Ergebnisse: Wir konnten sechs zum Teil heterogene RKS identifizieren, die eine Gesamtzahl von 568 Patienten enthielten. Nach Analyse der gepoolten Daten führte die Gabe von ATG zu einer signifikanten Reduktion der behandlungsbedürftigen (>2°) akuten GVHD. Das Gesamtüberleben der Patienten war jedoch durch die Gabe von ATG nicht signifikant verbessert. Ebenfalls keine signifikanten Einflüsse hatte die ATG-Prophylaxe in unserer Meta-Analyse auf die Rezidivraten und die Nicht-Rezidiv-Mortalität. Eine Meta-Analyse der Infektionsrate und chronischen GVHD war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Ebenfalls konnte keine Aussage zur Lebensqualität gemacht werden.

Schlussfolgerung: Die Gabe von ATG als GVHD-Prophylaxe im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation reduziert signifikant das Auftreten der schweren akuten GVHD, nicht jedoch die Gesamtinzidenz der akuten GVHD. Ebenfalls ergibt sich aus den vorhandenen Daten kein Überlebensvorteil durch eine ATG-Gabe. Wichtige Endpunkte wie die Inzidenz der chronischen GVHD und die Lebensqualität nach allogener SHT waren leider nicht auswertbar. Aufgrund der Heterogenität der verfügbaren Studien ist eine abschließende Bewertung der GVHD-Prophylaxe mit Anthracyzytenundoglobulinen derzeit nicht möglich und sollte daher je nach Transplantationssetting individuell abgewogen werden.

P067 Ressourcenallokation in der Onkologie: Ergebnisse einer Umfrage unter Hämatologen und Onkologen zu klinischen und ethischen Herausforderungen

J. Schildmann1, S. Krause2, E. Winkler3
1 Ruhr-Universität Bochum, Institut für Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin, Bochum, Deutschland, 2 Universitätsklinikum Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik V, Erlangen, Deutschland, 3 NCT, Medizinische Onkologie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Allokationsethische Fragestellungen in der Medizin sind zunehmend Gegenstand der wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Diskussion. Gegenstand dieser Umfrage sind die Wahrnehmungen und Bewertungen von Hämatologen und Onkologen im deutschsprachigen Raum zu medizinischen und ethischen Aspekten der Ressourcenallokation im Kontext der Versorgung von an Krebs erkrankten Patienten.

Methoden: Konvenienzstichprobe von Hämatologen und Onkologen, die die gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und der Schweizerischen und Österreichischen Fachgesellschaften 2011 besuchten. Die Auswertung der mit Hilfe eines strukturierten anonymen Fragebogens erhobenen Daten erfolgte deskriptiv.

Ergebnisse: 120 Ärztinnen und Ärzte (80 männlich, 36 weiblich, 4 Geschlecht unbekannt) beantworteten den Fragebogen. Die Mehrheit (N=70) war stationär tätig, die aktuell zur Verfügung stehenden Ressourcen für Diagnostik und Therapie wurden mit Ausnahme von palliativmedizinischen Maßnahmen überwiegend als angemessen bewertet. Allerdings gab die Mehrheit der Befragten einen Mangel an Personal (Pflege, Ärzte, Psychologen) an, der sich nach Einschätzung der Befragten bereits jetzt auf die Qualität der Versorgung auswirkt. Auf der Grundlage einer fiktiven Fallvignette, nach welcher für die Behandlung des Patienten eine Therapiemaßnahme mit Kosten von 3.000 EUR/Monat zur Verfügung steht, gab die Mehrheit der Befragten (N=87) an, dass eine Lebenszeitverlängerung von 2 Monaten bei schlechter Lebensqualität eher gegen die Anwendung dieser Therapiemaßnahme gewertet werden würde. Multimorbidität (N=104), eine eingeschränkte Selbstbestimmungsfähigkeit (N=80) und ein Alter von mehr als 80 Jahren (N=76) sind weitere Faktoren, die nach Angaben der Mehrheit der Befragten gegen den Einsatz einer solchen Therapiemaßnahme gewertet werden würden.

Schlussfolgerungen: Die Studienergebnisse informieren die aktuelle Diskussion über klinische und ethisch relevante Aspekte der Ressourcenallokation aus der Perspektive von Hämatologen und Onkologen im deutschsprachigen Raum. Für eine empirisch informierte Diskussion über allokinetische Fragestellungen sind weitere qualitative und quantitative Untersuchungen notwendig.

P066 Etablierung eines xenogenen Transplantationsmodells zur Untersuchung von undifferenzierten pleomorphen Sarkomen, NOS in Mäusen

M. Becker1, C. Graf2, D. Proschek3, M. Tonak4, P. Rommens5, M. Becker1, C. Graf2, D. Proschek3, M. Tonak4, P. Rommens5, M. Theobald2, A. Schwarting6, T. Wehler2
1 Johannes Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland, 2 Johannes Gutenberg-Universität, III. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland, 3 Johannes Gutenberg-Universität, Zentrum für Muskuloskelettale Chirurgie, Mainz, Deutschl, 4 Universitätsmedizin Mannheim, Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Mannheim, Deutschland, 5 Johannes Gutenberg-Universität, Zentrum für Muskuloskelettale Chirurgie, Mainz, Deutschland, 6 Universitätsmedizin Mannheim, Orthopädisch-Unfallchirurgisches Zentrum, Mannheim, Deutschland

Undifferenzierte pleomorphe Sarkome NOS („not otherwise specified“), auch bekannt als maligne fibrose Histiozytome (MFH), gehören zu den am häufigsten vorkommenden Weichteilgutbetumoren bei Erwachsenen mit einer Inzidenz von ca. 1-2/100.000. Diese Sarkome zeichnen sich durch eine hohe Resistenz gegenüber Strahlen- und Chemotherapy aus. Bei kurativen Ansätzen besteht die Medikamenten-Therapie aus hoch aggressiven Polychemotherapien, welche in einer nicht unerheblichen Anzahl der Fälle für zusätzlich Co-Morbiditäten sorgen. Daher ist die chirurgische Therapie nach wie vor die einzige Möglichkeit für eine kurative Behandlung. Die Weiterentwicklung neuer Chemotherapeutika erscheint jedoch schwierig aufgrund der geringen Inzidenz und fehlender geeigneter und reproduzierbarer Tiermodelle.

Diese Arbeit stellt ein neues xenogenes Transplantationsmodell eines pleomorphen Sarkoms in Mäusen vor. Nach Resektion eines pleomorphen Sarkoms konnte zunächst eine neue humane Zelllinie etabliert werden. Nach subkutaner Injektion dieser Zellen in immunodefiziente NOD/SCID μc/-Mäuse kann man bereits nach 4-6 Wochen reproduzierbar ein deutliches Tumorwachstum erkennen. Nach Resektion und anschließender histologischer Untersuchung weißt der xenogene Tumor eine homogene Morphologie im Vergleich zum Originaltumor auf. Dieses neue xenogene Transplantationsmodell kann als Basis zur Evaluation zahlreicher Fragestellungen aus den Bereichen Onkologie, Tumorgenetik, Tumorimmunologie dienen.
Translationale Untersuchungen zur (patho-)physiologischen Rolle einer alternativen humanen Proteinase 3-Variante bei der Hämatoopoese und Karzinogenese

M. Relle1, M. Becker1, B. Föhr1, A. Schwarting1
1Universitätsklinik Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

Die Proteinase 3 ist ein Autoantigen (Vaskulitiden), hat proteolytische Eigenschaften, wirkt antimikrobiell und ist als Myeloblastin an der Reifung myeloider Zellen beteiligt. Durch diese pleiotrope Wirkung sind Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen an der Erforschung dieses Proteins beteiligt.

Entgegen der bisherigen Lehrmeinung konnten wir nachweisen, dass es sich beim Proteinase 3/Myeloblastin-Gen um ein „Doppelgen“ handelt (Abb.1), d.h. die genetische Information wird zweifach genutzt: Zum einen für die (bekannte) sekretorische Protease mit einer molaren Masse von 29 kDa und ferner für eine, von uns identifizierte, mRNA, die u.a. in einer breiten Palette von Tumorzelllinien nachgewiesen werden konnte.

Erste Untersuchungen legen im Gegenteil den Schluss nahe, dass es sich um eine tumorspezifische Immunantwort entwickelten wir einen in-vitro Aspekt nach allogener SZT, diesen GvL Effekt verstärken. Brentuximab Vedotin ist ein neues monoklonales Antikörper-Zytostatikum-Konjugat, das spezifisch an CD30 auf der Zelloberfläche bindet und das zytotoxische Konjugat MME im Zellinneren freisetzt, was wiederum die Apoptose der Zielzelle auslöst. Wir haben angenommen, dass diese zielgerichtete Therapie ein vielversprechendes Prinzip insbesondere nach allogener SZT darstellen könnte, da es durch seine Zielzellspezifität die allogene Hämatoopoese schonen und einen GvL Effekt auslösen könnte. Darüber hinaus sollte die Hinzunahme von Donorlymphozytenfusionen (DLI), als einem etablierten Therapiekonzept nach allogener SZT, diesen GvL Effekt verstärken.

Methoden: Vier Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach allogener SZT wurden im Rahmen eines Compassionate-Use Programms (Millenium, USA) mit Brentuximab Vedotin behandelt. Zweitens erhielten drei Patienten Donorlymphozytenfusionen. Der vierte Patient wurde aufgrund einer bereits bestehenden chronischen Haut-GvHD nicht mit DLI behandelt. Zur Analyse einer Hodgkin Lymphom spezifischen Immunantwort entwickelten wir einen in-vitro Assay bestehend aus einer Kokultur von Patientenzellen mit einem Panel von Hodgkin und Nicht-Hodgkin Zelllinien sowie Kontrollen.

Ergebnisse: Die akuten Nebenwirkungen der Brentuximab Vedotin Therapie äußerten sich bei dieser Patientenreihe als sensible Polyneuropathie und transiente, nicht schwerwiegende Thrombozytopenie – vergleichbar mit den bisher veröffentlichten Toxizitätsdaten. Bei allen Patienten konnte eine deutliche klinische und bildgebende Remission des Hodgkin Lymphoms erreicht werden. Diese hielt mit einer medianen Krankheitskontrolle von 571 Tagen länger an, als es aufgrund der publizierten medianen Ansprechdauer unter Brentuximab-Therapie im nicht allogenen Setting zu erwarten gewesen wäre. Zusätzlich konnten wir bei allen Patienten (inklusive dem Patienten, der keine DLI erhielt) eine Hodgkin Lymphom spezifische Aktivierung von CD3+ T-Zellen nach der Therapie nachweisen, die vor der Behandlung nicht detektierbar war.

Schlussfolgerung: Mit Hilfe der zielgerichtete Therapie mit Brentuximab Vedotin kann bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach allogener Stammzelltransplantation eine Krankheitskontrolle erreicht werden. Zudem scheint die Behandlung dazu geeignet zu sein, eine tumorspezifische Immunantwort auszulösen. Diese Ergebnisse sollten in einer größeren Studie verifiziert werden.
Brentuximab vedotin has emerged as a possible treatment option in patients suffering from relapsed Hodgkin lymphoma (HL). We investigated the value of FDG-PET/CT for monitoring treatment response to brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory HL.

Twelve consecutive, heavily pre-treated patients with relapsed/refractory HL treated with brentuximab vedotin were available for analysis. FDG-PET/CT studies were performed after 3 or 4 treatment cycles, and were analyzed visually and quantitatively to assess the metabolic treatment response.

The median progression-free survival (PFS) in our study cohort was 15.5 months. Patients treated with brentuximab vedotin and negative interim FDG-PET/CT assessed by visual or quantitative analysis demonstrated a significantly prolonged PFS than patients with positive interim FDG-PET/CT, indicating that interim FDG-PET/CT is a strong predictor for PFS.

Interim FDG-PET/CT might be a suitable diagnostic approach to predict further treatment responses to brentuximab vedotin in relapsed/refractory HL.

**Zielgerichtete Tumortherapie bei alten Patienten: Häufigkeit, Entscheidungskriterien und Einfluß auf Prognose**

M. Hensel1, U. Hieber1, J. Brust1, D. Schuster1, D. Schilling2, C. Ploeger1

1 Mannheimer Onkologie Praxis (Dr. Brust, Prof. Hensel, Dr. Ploeger, Dr. Schuster) und Onkologische Tagesklinik am Diakoniekrankenhaus Mannheim, Mannheim, Deutschland, 2 Onkologische Tagesklinik am Diakoniekrankenhaus Mannheim und Onkologische Praxis Dr. Hieber, Mannheim, Deutschland, 3 Diakoniekrankenhaus, Gastroenterologie, Mannheim, Deutschland

**Methoden:** Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die in einem Krankenhaus der Regelversorgung sowie in 2 onkologischen Schwerpunktpraxen durchgeführt wurde. Im Zeitraum vom 1.8.10 – 31.12.11 wurden Daten aller Patienten mit behandlungsbedürftigen hämatologischen oder onkologischen Malignomen, die älter als 59 Jahre waren, gesammelt. In die Auswertung kamen Patienten, bei denen in der aktuellen Therapiline die Gabe von monoklonalen Antikörpern oder TKIs in den entsprechenden Leitlinien empfohlen wird.

**Ergebnisse:** Es wurden Daten von 106 Patienten analysiert. Die Patienten hatten ein medianes Alter von 73.5 Jahren (61-89). Die häufigsten Diagnosen waren maligne Lymphome (21.7%), Kolonkarzinom (19.8%), CLL (8.9%) und Mammakarzinom (12.3%). 67 der 106 Patienten hatten tatsächlich eine zielgerichtete Therapie (ZT) erhalten (63.2%, davon mAK 91%, TKI 9%). Rituximab wurde in 31 von 41 möglichen Fällen gegeben (75.6%), Bevacizumab 7/21 (33.3%), Cetuximab 14/18 (77.7%), Trastuzumab 6/7 (85.7%), Erlotinib 2/10 (20%), Laptatinib 1/2, Panitumumab 2/2, Sunitinib 2/2, Alemtuzumab 1/1, Imitinib 1/1. Die häufigsten Gründe, warum ZT nicht gegeben wurden, waren zu hohe Komorbidität (36.8%), Patientenwunsch (34.2%) und zu hohe zu erwartende Toxizität (21.1%). Patienten, die ZT erhalten hatten, waren jünger als Patienten ohne ZT (Median 72.3 vs. 77.1 Jahre, p=0.04). Patienten mit niedrigerer Komorbidität, gemessen am CIRS-Score (0-6), bekamen häufiger ZT als Patienten mit CIRS-Score ≥6 (70.3% vs. 52.4%), jedoch war dies nur grenzwertig signifikant (p=0.06). Das Gesamtüberleben unterschied sich in beiden Patientengruppen (mit vs. ohne ZT) nicht, weder in der Gesamtgruppe noch in den Subgruppen mit geringerem oder höherem CIRS-Score.

**Zusammenfassung:** Nur 63% der älteren Patienten, bei denen eine zielgerichtete Therapie möglich wäre, erhielten auch tatsächlich eine solche. Patientenwunsch, zu hohe Komorbidität und zu erwartende Toxizität, eingeschätzt durch den behandelnden Onkologen, waren Gründe gegen die Gabe der zielgerichteten Therapie. Die fehlende Gabe der zielgerichteten Therapie scheint keinen Einfluss auf die Gesamtprognose der Patienten zu haben.

**P072 Wiederholt generalisierte Lymphadenopathie, akutes Nierensagen und Anämie bei einer 65-jährigen Frau**

D. Jodocy1

1 Johannes Wesling Klinikum Minden, Petershagen, Deutschland

Aufgrund zunehmender hämolytischer Anämie und Thrombopenie wurde im März 2011 eine 65-jährige Frau in die hämatologische Abteilung verlegt, nachdem eine Dialysetherapie nach akutem Nierensagen eingeleitet wurde. Desweiteren litt die Patientin an generalisierter Lymphadenopathie, einer Hepatosplenomegalie, distalen Parästhesien sowie trockenem Augen und Mund.

In Befunden aus 2009 und 2010 war jeweils eine auffällig generalisierte Lymphadenopathie festgestellt worden. Die Histologien zeigten jeweils eine folliculäre Hyperplasie bei entzündlich reaktiver Lymphadenopathie. Laborbefunde waren jeweils unauffällig.

Ein Knochenmarkausstrich zeigte uns ein unauffälliges Mark mit einer Monozyten- und Plasmazellvermehrung, in der sich ein Generalisierter Lymphadenopathie nachgewiesen werden konnte. Die Patientin erhielt eine Steroidtherapie und eine Plasmapherese. Die Lymphadenopathie kam nicht zum Stillstand.

**Diagnose:** IgG4-positive Plasmazellenplasmozytomatoses Syndrom (IPPS). Die Patientin wurde auf eine weitere Therapie verwiesen.

**Therapie:** Eine Steroidtherapie wurde eingeleitet, die jedoch nicht zum Stillstand der Lymphadenopathie führte. Es wurde eine Immunablagerungsbehandlung empfohlen.

**Prognose:** Die Patientin erhielt eine weiterführende Therapie, die jedoch nicht zum Stillstand der Lymphadenopathie führte. Die Patientin wurde auf eine weitere Therapie verwiesen.

**Literatur:**

[1] Kamisava T, Okamoto A. IgG4 sclerosing disease. World J Gastroenterol. 2009: 68, 1310-5

Das IgG4-MOLPS (multiorgan lymphoproliferative syndrome) wird definiert als ein erhöhtes Serum-IgG4 mit Infiltration eines Gewebes von IgG4-positiven Plasmazellen und dem Vorhandensein einer Fibrose/Sklerose. [2] Dieses kann diverse Organe betreffen, u.a. in Form von sklerosierender Pankreatitis, sklerosierender Cholangitis, tubulointersti"li"e Nephritis, interstitielle Pneumonie, Prostatitis, Kuttners Tumor, Mikulicz Erkrankung oder Ormond Erkrankung vorliegen [2].

Wie empfohlen durch Kamisawa in 2010 begannen wir eine Steroidtherapie mit 0,6mg/kg KG täglich. Es konnte eine rasche Besserung der Nierenfunktion und Sistieren der hämolytischen Anämie erzielt werden. Die Lymphadenopathie und Parästhesien waren ebenfalls regredient im Verlauf.

**[1] Kamisawa T, Okamoto A. IgG4 sclerosing disease. World J Gastroenterol. 2008; 7;14,3948-55**

**[2] Masaki et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis 2009; 68, 1310-5**
P073
Proktokolektomie bei Colitis ulcerosa - hohe Rate an de-novo und multifoalen Neoplasien

T. Laubert¹, J. Habermann¹, M. Sommer¹, K. Fellermann¹, U. Roblick¹, H. Bruch¹, H. Lehntert¹, J. Büning¹
¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik 1, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Die Indikation zur Proktokolektomie bei der Colitis ulcerosa kann sich aufgrund eines therapierefraktären Verlaufs, des Nachweises (prä)maligner Läsionen und aufgrund von Komplikationen ergeben. Die Patienten stehen häufig unter einer immunsuppressiven Therapie, was die betreuenden Disziplinen vor besondere Herausforderungen stellt.

Patienten/Methodik: Es wurden die Krankheitsverläufe von Patientinnen und Patienten ausgewertet, die an der Klinik für Chirurgie des UKSH Campus Lübeck im Zeitraum 01/2000 bis 06/2011 aufgrund einer Colitis proktokolektomiert wurden. Neoplasien umfassten low- und high-grade Dysplasien sowie Karzinome.

Ergebnisse: In dem Zeitraum führten wir 123 Proktokolektomien durch, davon 74,8% (92) in laparoskopischer und 22,0% (27) in offener Technik. In 4,2% (4) war eine Konversion erforderlich. 61,0% (75) der Patienten waren männlich, 39,0% (48) weiblich bei einem medianen Alter von 47 Jahren (5-90). Die Rate der septischen Komplikationen betrug 16,3% (15) in der laparoskopischen und 22,2% (6) in der offenen operierten Gruppe. Die Art und Dosis der immunsuppressiven Therapie hatte keinen Einfluss auf die Komplikationsrate. In 65,9% (81) bestand die OP-Indikation aufgrund einer Therapieresistenz und in 31,7% (39) aufgrund einer Neoplasie. Patienten waren im Falle eines therapierefraktären Verlaufs im Mittel 42,7 und im Falle des Vorliegens einer Neoplasie 53,8 Jahre alt. Die Erkrankungsdauer unterschied sich mit im Mittel 17,5 (Neoplasie) und 8,3 Jahren (therapierefraktär) ebenfalls. Die Rate der Karzinome bei allen Neoplasien lag präoperativ bei 41% (16) und nach histopathologischer Aufarbeitung bei 61,1% (32). Eine fortgeschrittene Neoplasie (high-grade Dysplasie/Karzinom) lag in 21,2% (7) multifokal vor.

Schlussfolgerung: Trotz suffizienter Überwachungstrategien wird nach vorwiegend eine beachtliche Rate an fortgeschrittenen Neoplasien in der histopathologischen Aufarbeitung detektiert, die zuvor nicht diagnostiziert wurden.

Kardiologie 1

P074
Acute coronary syndrome without significant stenoses on coronary angiography: what are the diagnoses?

M. Ohlow¹, V. Wong¹, A. Farah¹, H. von Korn¹, N. Memisevic¹, S. Richter¹, K. Tukiashvili¹, Y. Daralammouri¹, J. Fuhrmann¹, M. Schreiber¹, B. Lauer¹
¹Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Zentrum Innere Medizin I, Kardiologie, Angiologie und konservative Intensivmedizin, Wiesbaden, Deutschland

Background: Acute coronary syndrome (ACS) in patients with normal coronary arteries is already described, which led us to evaluate the clinical characteristics and diagnoses in such patients.

Methods: We analysed all patients with acute onset of chest pain plus ischemic marker elevation from May 2002 through April 2011. Patients without coronary artery stenosis ≤50% on angiogram (ACOS-group) were compared to 253 consecutive patients with non ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (NSTEMI-group).

Results: Normal coronary angiograms were obtained for 563 out of 4311 ACS patients (31.1%). Diagnoses in ACOS-patients in our series were biopsy proven myocarditis in 13.9%, hypertensive (6.9%), and tako-tsubo-syndrome (6.9%). In 272/563 (48.3%) patients no detectable causes were found; Table 1. ACOS pts were significantly younger (mean age 62.2±15.1 versus 65.4±12.0; p=0.003), female (49.6% versus 28.9%; p<0.001), and had less severe anginal symptoms on presentation (CCS class III/IV 41.9% versus 49.8%; p=0.05). ACOS pts had lower ischemic-marker levels (1.8±5.6 versus 27.4±68.7 [Troponin], and 4.0±7 versus 14.2±20 [Creatine Kinase]; p<0.001 for both), well preserved left ventricular function (55.9±13.9 versus 48.1±12.4; p<0.01), and less frequent regional wall abnormalities (31.7% versus 67.7%; p<0.001). Among patients with myocarditis, Parvovirus B9 was detected in 56/78 (72%), followed by Enterob-Virus (13%), and Human-Herpes-Virus-6 (10%). At follow-up biopsy after 6 months 6.4% of the patients had spontaneous virus elimination.

Conclusions: ACS in patients without significant stenoses on angiography has a broad spectrum of differential diagnoses. Myocarditis, hypertensive problems, and tako-tsubo-syndrome were frequent. However, in almost half of the patients no detectable cause was found.
P076
Acute coronary syndrome without significant stenoses on coronary angiography: clinical characteristics and intermediate outcome

M. Ohlow1, V. Wong1, A. Farahi1, H. von Korn1, N. Memisevic1, S. Richter1, K. Tukiashvili1, Y. Daralammouri1, M. Schreiber1, J. Fuhrmann1, B. Lauer1
1Abteilung für Kardiologie Zentralklinik, Bad Berka, Deutschland, 2Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt/Weinstrasse, Deutschland

Background: Acute coronary syndrome (ACS) in patients with normal coronary arteries has previously been described. However, information on clinical characteristics and the intermediate outcome are lacking.

Methods: We analysed all patients with acute onset of chest pain plus ischemic-marker levels (1.9±6.7 versus 27.4±68.7 [Troponin], and 3.3±4 [Creatine kinase]; p<0.001 for both), well preserved left ventricular function (58.7±12.6 versus 48.1±12.4; p<0.001 for both), and less frequent regional wall abnormalities (24.7% versus 67.7%; p<0.001). Mean follow-up (FU) was 19±2 (ACOS-group) versus 18±1 (NSTEMI-group) months. Adverse events during FU were significantly less frequent in the ACOS-group (3.5% versus 14.4%; p<0.001, and 2.4% versus 10%; p<0.01, respectively), ACS (0.4% versus 10.4%; p<0.001), recurrent anginal symptoms (28.6% versus 45.2%; p<0.001), readmission to hospital (5.1% versus 80.4%; p<0.001), and congestive heart failure (11% versus 41.3%; p<0.001).

Conclusions: ACS in patients with normal coronary arteries is infrequent, has different characteristics on presentation, and is associated with a significantly better intermediate outcome compared to non-ST-elevation myocardial infarction patients.

P077
War die strikte Begrenzung der medikamentösen infektiösen Endokarditis (IE)-Prophylaxe in den internationalen Leitlinien 2007 korrekt – NICE und wie weiter?

R. Eyermann
1Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Die Leitlinien zur IE-Prophylaxe bei zahnärztlichen und anderen mucosa-verletzenden Eingriffen wurden 2007 stark begrenzt. Das Konzept von Effektivität und Effizienz der medikamentösen IE-Prophylaxe war nur eine Annahme (Evidenz IIb/C). Fachübergreifend hatten daher US- und europäische Experten bzw. Fachgesellschaften die Empfehlung zur Antibiotika-prophylaxe auf Patienten mit höchsten Risikokonstellationen begrenzt (Evidenz Ila/B). Die Leitlinienänderung wurde bei Ärzten kontrovers aufgenommen, auf epidemiologische Auswirkungen war man gespannt. Zur Compliance mit den Leitlinien vor und nach Änderung der IE-Prophylaxe sind aus Deutschland noch keine epidemiologischen Studiendaten bekannt, jedoch aus England. Radikal hatte im März 2008 das National Institute for Clinical Excellence (NICE) in seiner Leitlinie die Antibiotikaprophylaxe bei invasiven dentalen Eingriffen komplett gestrichen. Aktuell wurden nun die Auswirkungen evaluiert: Verglichen wurden Daten von Antibiotikaverordnungen und Diagnosestatistiken stationärer Patienten langjährig vor und nach Einführung der neuen Leitlinien. Ein Anstieg der Inzidenz von Morbiditäts- und Mortalitätsfällen an IE um >15% nach Leitlinienänderung wurde als signifikant gewertet. Morbiditäts- und Mortalitätszahlen an IE entwickelten sich ähnlich wie vor Leitlinienänderung. Stark und rapide war der Rückgang der Antibiotika-Prophylaxeverordnungen, 80% bei Zahnärzten und 64% bei Ärzten 12 Monate vor versus 14-25 Monate nach Leitlinienänderung.

Konklusion: Erste epidemiologische Daten aus England belegen die klinische Korrektheit der evidenzbasierten Begrenzung der medikamentösen IE-Prophylaxe in den internationalen Leitlinien 2007. Und mehr noch kam es nach radikaler völliger Streichung der Antibiotikaprophylaxe in England nichtsignifikant zu mehr infektiösen Endokarditiden (vor allem Erwachsenenfalle). Dies zeigen auch erste IE-Registerdaten für Deutschland (ALKK 2012). Kinderdaten fehlen jedoch und es bleibt für uns Erwachsenenmediziner und Kinder- und Jugendärzte weiter wie bisher beim Höchstrisiko-Procedere sowie pathophysiologischen IE-Verständnis, d.h. auch Indikation zur medikamentösen IE-Prophylaxe bei signifikanter Jet-Läsion durch angeborenen Herzfehler. Besonders wichtig ist konsequente Zahnsanierung und Umgebungspathogenität sowie stets optimale Mundhygiene. Die infektiöse Endocarditis selbst bleibt nach wie vor eine ernste Erkrankung mit weiterhin hoher Folge-Morbidity und Mortalität.

Jährliche Veränderungen der Zahnärztenverschreiung (in %) und der Antikoagulation (in %) nach Einführung der neuen, englischen Leitlinie für Endokarditisprophylaxe. Laut des National Institute for Clinical Excellence (NICE) wurden 2008 die Antibiotikaprophylaxeverordnungen komplett gestrichen. Eine retrospektive Analyse ergibt ein signifikantes Anwachsen der Morbiditäts- und Mortalitätsfälle an IE um >15% nach Leitlinienänderung, wie auch die epidemiologischen Daten aus England belegen. Die Morbiditäts- und Mortalitätszahlen an IE entwickelten sich ähnlich wie vor Leitlinienänderung. Stark und rapide war der Rückgang der Antibiotika-Prophylaxeverordnungen, 80% bei Zahnärzten und 64% bei Ärzten 12 Monate vor versus 14-25 Monate nach Leitlinienänderung.
**P078**

Kardiovaskuläres Risiko bei Heranwachsenden sowie Prävention: Angeborene Herzfehler (AHF) – Ängste durch übermäßige elterliche Fürsorge (Overprotection)

R. Eyermann¹
¹Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Heute überleben circa 90% der Kinder mit angeborenen Herzfehlern, was völlige eine Prognoseumkehr zu früheren Jahren bedeutet. Häufig haben Patienten mit angeborenen Herzfehlern als Erwachsene psychische Probleme. Sie entwickeln Ängste, neurokognitive Defizite, gestörtes Körperbild und Beziehungsprobleme. Forschungen ergaben, dass das Ausmaß der elterlichen Fürsorge bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern häufig größer ist, als bei gesunden Kindern. Jüngste Ergebnisse internationaler Studien, aktueller Befragungen adulter mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) nach ihren Kindheitserinnerungen und Untersuchungen der Relation zwischen elterlicher Overprotection – definiert als Einmischung, überzogene Kontakte, Infantilisierung und Behinderung der Unabhängigkeit – und Angstzuständen, die mit der Erkrankung in Relation stehen, liegen vor. Nach Beurteilung der Schwere des angeborenen Herzfehlers, Ausmaßes der Angstzustände und der während der Kindheit wahrgenommenen Overprotection der Eltern zeigen Ängste eine enge Relation zum Maß an elterlicher Overprotection und zur Schwere des angeborenen Herzfehlers. Überraschend korreliert das Maß der elterlichen Fürsorge nicht mit der Schwere des angeborenen Herzfehlers.

**Diskussion und Konklusion:** Jugendliche und EMAH mit elterlicher Overprotection im Kindesalter haben gelernt herzbedingte Symptome oder Empfindungen weitgehend negativ zu deuten und ungute Reaktionen, wie Vermeidungsverhaltens und Angst zu entwickeln. Wenn Eltern und Kinder jedoch schon in Kliniken Anleitung erhalten und so zu möglichst vielen medizinisch sinnvollen Aktivitäten angeregt werden, könnte dies die Eigenständigkeit bei den EMAH stärker fördern. EMAH leiden häufiger unter herzbedingten Symptomen, die durch Vermeidungsverhalten und Angst zu entwickeln. Wenn Eltern und Kinder jedoch schon in Kliniken Anleitung erhalten und so zu möglichst vielen medizinischen Aktivitäten angeregt werden, könnte dies die Eigenständigkeit bei den EMAH stärker fördern. EMAH leiden häufiger unter herzbedingten Symptomen, die durch Vermeidungsverhalten und Angst zu entwickeln.

Eine nächtliche Cheyne-Stokes Atmung (CSA) geht mit einer vermehrten Prävalenz kindlichen Übergewichts, weniger im Management präexistenten juvenilen Adipositas.

**P079**

Kardiovaskuläres Risiko bei Heranwachsenden sowie Prävention: Prävention von Übergewicht – Ergebnisse einer großen Metaanalyse zu schulbasierten Interventionen zur Diskussion und Umsetzung

R. Eyermann¹
¹Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Zunehmend sind Kinder und Jugendliche überzeugender und adipös mit meist fast allen gesundheitlichen Risiken verhältnis und vor allem erhöhten kardiovaskulären Risiken im Erwachsenenalter und frühzeitiger Anhäufung atherosklerotischer Last. Schulbasierte Interventionsprogramme sind präventiv bedeutend. Ergebnisse der aktuellsten Metaanalyse von RCT ab 1995 zu schulbasierten Interventionen liegen jetzt vor, stehen zur Diskussion und Umsetzung. Von 41 Studien konnten 19 involviert werden. Sie umfassten allgemein 3 Ziele:

- Reduktion des Übergewichts durch Steigerung physischer Aktivitäten, sitzender Tätigkeiten und der Zufuhr fett- und zuckerhaltiger Nahrungsmittel.
- Die Interventionen erfolgten meist mehrjährig: Angebot gesunder Lebensmittel in den Schulen, intensivere Form des Schulsports, Veränderungen in der Umgebung der Schulen, Involvierung von Eltern. Die Dauer der Interventionsprogramme varierte von < 6 Monaten bis > 2 Jahren.

**Zusammengefasste Ergebnisse:**
1) Nur schulische Interventionsprogramme > 6 Monate sind bei Übergewicht präventiv erfolgreich.
2) Längerfristig angelegte Interventionsmaßnahmen (> 1 Jahr) sind deutlich effektiver.
3) Die Prävention von Übergewicht gelingt zum Teil, nicht die signifikante Reduktion von präexistenten Adipositas.
4) Vor allem die Kombination von Interventionen, wie Steigerung physischer Aktivität mit Lehre über Übergewicht im Schulunterricht, senkt signifikant die Prävalenz kindlichen Übergewichts.

**Diskussion und Konklusion:** Langfristig und kombiniert angelegte schulische Interventionen sind effektiv in der Prävention kindlichen Übergewichts, weniger im Management präexistenten juvenilen Adipositas.

Die Aussagekraft der Studien und damit die Option, künftige Interventionen noch effizienter zu machen, wird durch schwierige Kontrolle weiterer potenzieller Einflussfaktoren limitiert, wie vor allem Schulkinder, Elternengagement, differente Schulkulturen oder Partizipationsbereitschaft an der Intervention.

**P080**

Auszüge aus der Analyseempfehlungen von Apnoen und Hypopnoen zur Graduierung einer nächtlichen Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

J. Heinrich¹, J. Spießhöfer¹, T. Bitter¹, M. Horstkotte¹, O. Oldenburg¹
¹Kardiologische Klinik, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

Eine nächtliche Cheyne-Stokes Atmung (CSA) geht mit einer verschlechterten Prognose he rzinsuffizienten Patienten einher. Die zentralen Definitionen respiratorischer Ereignisse basieren bislang auf Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) aus den Jahren 1999 und 2007. In den aktualisierten Empfehlungen (09/2012) scheint jedoch insbesondere die Hypopnoe-Definition weiter gefasst zu sein, was für die Graduierung von Bedeutung sein könnte. Die vorliegende Studie untersucht Veränderungen in der Definition der Hypopnoe-Index (AI) und Hypopnoe-Index (AHI) in einem gut charakterisierten Kollektiv herzinsuffizienter Patienten (NYHA ≥ II; LV-EF 45%) mit nächtlichem CSA.

Es wurden kardiorespiratorische Polysomnographien von 35 Patienten (NYHA 7,2 ± 0,6; LV-EF 70,2 ± 7,9; 30 Männer; 72 ± 12 Jahre) nach den Analyseregeln von 2007 und 2012 ausgewertet und gegenübergestellt.

|          | 2007       | 2012       | Differenz |
|----------|------------|------------|-----------|
| h-1      | 39,7 ± 13,6| 44,4 ± 12,7| p<0,001   |
| h-1      | 26,4 ± 12,8| 26,3 ± 12,9| p=0,353   |
| h-1      | 13,3 ± 12,1| 18,0 ± 13,5| p<0,001   |

Die Anwendung der neuen AASM Richtlinie führt insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Erhöhung des AIH, welcher im Wesentlichen auf einer weitergefassten Hypopnoe-Definition beruht. Da die bisherigen prognostischen Daten auf den vorherigen engeren Regeln basieren, ist eine Neuanalyse dieser Studien notwendig.
Andererseits erlauben die neuen Regeln erstmals eine Differenzierung von zentralen und obstruktiven Hypopnoen, hier stehen Untersuchungen zur prognostischen Relevanz noch aus.

**P081**
Veränderungen von Parametern einer schlafbezogenen Atmungsstörung bei einer herzinsuffizienten Patientin unter kardialer Dekompensation

J. Spießhöfer, J. Heinrich, T. Bitter, D. Horstkotte, O. Oldenburg
1Kardiologische Klinik, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

Schlafbezogene Atmungsstörungen zeigen eine hohe Prävalenz bei Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz, unabhängig ob diese mit einer erhaltene (HFpEF) oder reduzierte Ejektionsfraktion (HFrEF) einhergeht. Longitudinale Daten, insbesondere Daten während einer kardialen De- bzw. Rekompensation fehlen. Wir berichten über eine 77-jährige Patientin mit HFrEF, persistierendem Vorhofflimmern und chronischer Niereninsuffizienz, die von 11/2010 bis 10/2012 insgesamt fünfmal mittels kardiorespiratorischer Polygraphy bzw. Polysomnography untersucht wurde. Drei dieser Untersuchungen erfolgten (je eine alle 2 Tage) während der kardialen De- bzw. stationären Rekompensation.

Die Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen: Im Stadium einer stabilen und gut kompensier Herzinsuffizienz zeigt die Patientin eine leichtgradige obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung (OSA). Während kardialen, hydroptischen Dekompensation zeigte die Patientin eine schwere OSA. Bereits während der Rekompensationsphase war ein Rückgang der respiratorischen Ereignisse zu beobachten gewesen, der Ausgangsbefund wurde jedoch erst Wochen nach Rekompensation wieder erreicht.

| Untersuchung  | Apnoe Hypopnoe Index | Apnoe Index (obstruktiv/ zentral) | Hypopnoe Index (obstruktiv/ zentral) |
|---------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 1 (stabil, NYHA II) | 14,7 h-1            | 0 (0/0) h-1                      | 14,7 (14,1/0,6) h-1                |
| 2 (dekompensi- ert, NYHA IV) | 37,7 h-1          | 2,6 (1,3/1,3) h-1                 | 35,1 (35,1/0) h-1                  |
| 3 (dekompensi- ert, NYHA III)  | 32,3 h-1            | 1,6 (1,6/0) h-1                   | 30,7 (30,7/0) h-1                  |
| 4 (rektomi- ert, NYHA II) | 27,8 h-1            | 0,5 (0,5/0,5) h-1                 | 27,3 (27,3/0) h-1                  |
| 5 (stabil, NYHA II) | 14,0 h-1            | 1,0 (1,0/0) h-1                   | 13,0 (13,0/0) h-1                  |

Dieses Fallbeispiel deutet auf eine Abhängigkeit des Schweregrades einer OSA vom kardialen Kompensationsgrad bei einer Patientin mit HFpEF.

**P082**
Utility Of Conventional Surgical Risk Scores In Predicting Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement

M. Sirotina, J. Weber, H. Fox, K. Hemmann, I. Hofmann, A. Moritz, A. Zeiher, F. Fichtlscherer, L. Vaskelyte, R. Lehmann, S. Bertog, H. Sievert
1CardioVasculäres Centrum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, 2Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt, Kardiologie, Frankfurt am Main, Deutschland, 3Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik III, Frankfurt a. M., Deutschland

Background: Models to predict outcome after TAVI have not been designed or validated. The performance of surgical risk scores for TAVI has not been assessed.

**Aim:** We aimed to examine the utility of the Society of Thoracic Surgeons (STS) risk score, logistic EuroSCORE system for Cardiac Risk Evaluation score (log EuroSCORE) and updated European System for Cardiac Risk Evaluation II score (EuroSCORE II) in predicting perioperative mortality (30 days) after TAVI.

**Methods:** In this multicenter-study, we included 450 consecutive patients who underwent TAVI (transfemoral: 63.8%, subclavian: 1.6%, transapical: 34.6%). Predicted and observed mortality were compared. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was performed and receiver operating characteristic curves (ROC) established to evaluate the performance of above risk scores.

**Results:** The predicted mortality rates calculated by the Log EuroSCORE, EuroSCORE II and STS-Score (21%, 8.6% and 73%, respectively) were significantly lower than the observed mortality (procedure 2.7%, 30 days 8.2%) regardless of risk score used. The goodness-of-fit test showed that the logistic EuroSCORE (p=0.768), EuroSCORE II (p=0.529) and STS (p=0.671) are, at best, acceptably calibrated for peri-procedural mortality. Likewise, all three scores displayed, at best, acceptable discrimination characteristics per areas under the ROC: STS score 0.75 (95% CI 0.75 to 0.83); EuroSCORE II 0.65 (95% CI: 0.50 to 0.81); and logistic EuroSCORE 0.60 (95% CI: 0.45 to 0.76, p = 0.05).

**Conclusion:** Conventional surgical risk scores for aortic valve replacement overestimate observed mortality after TAVI. Surgical risk scores perform suboptimally in predicting outcomes after TAVI. This has important implications when choosing the appropriate intervention in patients with severe AS.

**P083**
Late fibrinolytic therapy in subacute pulmonary embolism: A Case report and review of the literature

F. Gerhardt, T. Viethen, D. Dumitrescu, H. Bovenschulte, M. Schmidt, E. Erdmann, S. Rosenkranz
1Klinikum der Universität zu Köln, Klinik III für Innere Medizin, Köln, Deutschland, 2Klinik für Radiologie, Universität zu Köln, Germany, Köln, Deutschland, 3Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität zu Köln, Germany, Köln, Deutschland

Pulmonary embolism (PE) is a serious and frequent diagnosis which can occur acutely and may lead to hemodynamic instability and death. Furthermore, PE can occur subacutely and result in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), resulting in limited quality of life and life expectancy. While there are guidelines (i) for patients with acute (unstable) PE and also (ii) for patients with CTEPH, the treatment of hemodynamically stable, symptomatic patients with subacute PE and signs of PH and/or RV dysfunction is less clear. We present the case of a 53-year-old male with progressive dyspnea (NYHA III) that had been present since at least 4 weeks. Transthoracic echocardiography revealed an estimated pulmonary arterial systolic pressure (PASP) of 54 mmHg...
with diminished RV function. Angiography of the pulmonary arteries showed significant occlusions on both sides, matching the results of ventilation-perfusion scintigraphy. Invasive hemodynamic evaluation was performed by right heart catheterisation. The mean PAP was elevated at 32 mmHg with normal PCWP. Although the exact time of PE was unclear, late thrombosis was perfomed due to severe symptoms and the presence of PH and the pulmonary haemodynamics normalized and clinical symptoms resolved completely. Thrombosis may be considered in selected cases with non-acute PE who demonstrate PH and signs of RV strain.

Nephrologie 1

P084
MicroRNA-155 verstärkt die Th17 Immunantwort und den Gewebschanges bei humaner und experimenteller Glomerulonephritis

C. Krebs1, S. Kapffer1, H. Paust1, T. Schmidt1, S. Bennstein1, A. Peters1, G. Stege1, S. Brix1, C. Meyer-Schewesinger1, R. Müller2, O. Steinmetz2, R. Stahl1, U. Panzer1
1Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland, 2Max-Planck-Institute for Infection Biology, Berlin, Deutschland

IL-17-producing CD4+ Th17 cells play a pivotal role in the pathogenesis of autoimmune disease, including human crescentic glomerulonephritis and its murine model, nephrototoxic nephritis. MicroRNAs (miRNAs) have emerged as important regulators of immune cell development, however, the impact of miRNAs in the regulation of Th17 immunity remains to be fully elucidated.

To investigate the effect of micro-RNAs we investigated micro-RNA expression in the course of nephrotoxic nephritis (NTN) by qRT-PCR. NTN was induced in mir-155-deficient and in wildtype mice. Th17 responses were quantified by intracellular cytokine staining and FACS analysis as well as by renal IL-17 expression and IL-17 ELISA of splenocyte cultures. Mir-155-deficient and wild type CD4+ cells were transferred into RAG1-deficient mice.

Here we report that upregulation of microRNA-155 (mir-155) in the spleen of nephritic mice preceded renal Th17 cell infiltration, and that Th17 immune response in the kidney and secondary lymphoid organs was markedly reduced in nephritic Mir-155/-/- mice. Moreover, mir-155-deficient mice developed less severe nephritis, with reduced histological and functional injury. To examine the function of Mir-155 specifically in CD4+ T cells we transferred wild-type and Mir-155/-/- CD4+ T cells into nephritic RAG1/-/- mice. Recipients of Mir-155/-/- cells had reduced Th17 immune response and developed less severe glomerulonephritis than wild-type recipients. Finally we show that miR-155 expression is up-regulated in the kidneys of patients with crescentic glomerulonephritis.

These findings indicate that the ameliorated glomerulonephritis in mir-155-deficient mice is due to impaired renal and systemic Th17 immune response and identify mir-155 as a potential therapeutic target in Th17-mediated human crescentic glomerulonephritis.

P085
Ein β-hCG Derivat als neuer Therapieansatz für das experimentelle akute Nierenversagen

S. Rong1, N. Shushakova1, J. Menne1, G. Wensvoort1, H. Haller1, F. Güler1
1Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland, 2Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland, 3Exponential Biotherapies, Hannover, Deutschland, 4Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankeiten, Hannover

Background – Acute kidney injury (AKI) due to sepsis or as complication after major cardio-vascular surgeries is common and often fatal. Once AKI has occurred only supportive care regimens and now specific therapies are available. In this study we present an oligopeptide (EA-230) derived from the pregnancy hormone human chorionic gonadotropin (hCG) which drastically reduces mortality due to AKI.

Methods – Renal ischemia reperfusion injury (IR) was induced in C57Bl/6 mice by transient bilateral clamping of pedicles for 35 min. Twice daily ip treatment with EA-230 at different doses (20, 30, 40, 50 mg/kg) was established 24h after induction of the injury and continued over 4 days. Survival and renal function were monitored and histology (infiltrating cells, Ki-67, caspase-3) was analysed and renal blood flow was measured.

Results – Treatment with EA-230 improved survival in a dose-dependent manner. Doses of 30, 40 and 50 mg/kg EA-230 were most effective in reducing mortality due to IR-injury. Treatment with 50 mg/kg EA-230 gave 62.5% long-term survival (4 weeks) vs. 12.5% in saline-treated control mice. EA-230 improved renal blood flow (RBF) significantly. In spite of this, no differences in the amount of infiltrating cells or cleaved caspase-3 expression were detected. However, a significant increase in Ki-67 positive tubular epithelial cells two days after the IR injury in EA-230 treated animals was detected. This finding suggests that EA-230 improves regeneration of renal tissue after IR injury.

Conclusion – EA-230 is a novel and promising therapeutic agent for treating AKI. Its beneficial effect is associated to an increase in tubular epithelial cell proliferation.

P086
CXCL5 reguliert die Infiltretion von neutrophilen Granulozyten bei der T₅₇-vermittelten Glomerulonephritis, nicht jedoch bei der bakteriellen Pyelonephritis.

E. Disteldorf1, C. Krebs1, H. Paust1, J. Turner1, G. Nouailles2, A. Titel3, C. Meyer-Schewsinger1, J. Velden1, A. Peters1, S. Bennstein1, H. Mittrücker4, R. Stahl1, C. kurts1, S. Kaufmann1, U. Panzer1
1Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland, 2Max-Planck-Institute for Infection Biology, Berlin, Deutschland, 3Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Immunologie, Bonn, Deutschland, 4Nephropathologische Abteilung im Pathologischem Institut, Erlangen, Deutschland, 5Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Immunologie, Hamburg, Deutschland

Neutrophil trafficking to sites of inflammation is regulated by the local expression of chemokines and contributes to tissue damage in autoimmunity. The development of neutrophil-targeted therapies, however, is complicated by increased susceptibility to severe infections, since neutrophils are indispensable for the defense against bacterial and fungal pathogens. Using a murine model of crescentic glomerulonephritis, we now show that targeting of T₅₇/IL-17 induced CXCL5 selectively prevents the infiltration of pathogenic CXCR2+ neutrophils and thereby significantly reduces renal tissue damage. In contrast, CXCL5 was dispensable for neutrophil recruitment and effective antibacterial innate immune responses in a murine model of acute bacterial pyelonephritis.

Der Internist - Supplement I - 2013 | 45
Zusammenfassung

Podozyten-spezifische MDM2 Deletion führt zu Proteinurie und FSGS

H. Bruns¹, D. Thomasova¹, H. Anders¹

¹Medizinische Poliklinik, Nephrologisches Zentrum, München, Deutschland

Einleitung: Podozyten bilden neben Basalmembran und Kapillarendothel den wesentlichen Teil der glomerulären Filtrationsbarriere. Podozyten sind terminal differenziert und können bei Verlust nicht ausreichend regenerieren, daher führt Podozytenverlust oftmals zur Proteinurie, fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS), und progredienter Niereninsuffizienz. Wie schafft es Podozyten, jahrzehntelang physiologischen und pathologischen Belastungen standzuhalten? Die E3 Ubiquitin-Ligase Murine Double Minute 2 (MDM2) wirkt somit pro-mitotisch und anti-apoptotisch. Eigene Vorarbeiten zeigen, dass MDM2 Blockade bei der Adriamycin-induzierten FSGS in Balb/c Mäusen Podozytenverlust durch aberrante Podozytenmitose (katastrophale Mitose) verhindert. Welche physiologische Bedeutung MDM2 in Podozyten hat, ist bisher unklar. Wir vermuten, dass Podozyten auf MDM2 angewiesen sind, um p53-vermittelte Podozytenapoptose zu verhindern.

Methoden: Wir generierten Mäuse, in denen das gefloxte MDM2 Gen mit Hilfe einer Podocin-abhängig exprimierten Cre-Rekombinase auf DNA-Ebene ausgenommen wurde. Untersucht wurden homozygot Mäuse und deren heterozygot Geschwister.

Ergebnisse: Der Vergleich homozygot +/- Mäuse mit heterozygot +/- Littermates zeigt immunhistochemisch eine stark verminderte MDM2-Expression in Podozyten. Bei der Analyse von glomerulärer RNA mittels qPCR fanden sich verringerte MDM2-mRNA Level. Während sich in 3 Wochen alten Mäusen kein Unterschied in der Anzahl der Podozyten pro Glomerulus findet, weisen 14 Wochen alte +/- Tiere einen verminderten Podozyten/Glomerulus Quotienten auf. Histologisch findet sich eine fokal-segmentale Glomerulosklerose. Die Tiere weisen eine zunehmende Proteinurie und erhöhte Mortalität auf. qPCR mit glomerulärer mRNA zeigt eine verringerte renale Expression von podozytenspezifischen Genen, wie z.B. Podocin und Nephrin. Im Gegensatz dazu zeigen heterozygot Tiere innerhalb 26 Wochen keine Anzeichen einer Proteinurie und normale Sterblichkeit.

Zusammenfassung: Podozyten-spezifische MDM2 Deletion führt zu Proteinurie und progredienter FSGS. Wir schließen daraus, dass MDM2 für die Widerstandsfähigkeit von Podozyten bedeutsam ist.

Abstracts

Finally, we show that up-regulated CXCL5 expression is correlated with renal neutrophil infiltration in patients with ANCA-associated glomerulonephritis as opposed to patients with acute bacterial pyelonephritis. Our data therefore reveal that CXCL5 is a potential therapeutic target for the restriction of pathogenic neutrophil infiltration in T₃₇₇-mediates autoimmune diseases while leaving neutrophil function in protective immunity against invading pathogens intact.

P087 Podozyten-spezifische MDM2 Deletion führt zu Proteinurie und FSGS

H. Bruns¹, D. Thomasova¹, H. Anders¹

¹Medizinische Poliklinik, Nephrologisches Zentrum, München, Deutschland

Acute kidney injury (AKI) is a severe and oftentimes fatal complication after solid organ transplantation. Long-term consequences of AKI is progressive interstitial fibrosis resulting in chronic kidney disease (CKD). AKI after lung transplantation has been evaluated in rather small studies and was described with up to 65%. In this study we analysed retrospectively renal function of 1400 patients after lung and heart transplantation at the Hannover Medical School between 1996 and 2010. The aim of the retrospective data analysis was to assess the incidence of AKI after heart, lung and heart and lung transplantation, the effect of AKI on morbidity and mortality of the patients and to identify possible risk factors.

Material and Methods: Electronic retrospective data extraction was performed for the patient’s laboratory data (biochemistry and hematology), type of surgery, length of stay on the intensive care unit (ICU), need for renal replacement therapy (RRT), episodes of hypotension, urinary output (UO), use of nephrotoxic medicaments, preoperative concomitant medication and previous medical history. AKI was defined by loss of eGFR > 25%, UO < 0,5 ml/hour for more than six hours, rate of creatinine > 50% compared to baseline (pre-OP or first creatinine at ICU) or absolute increase in serum creatinine of more than or equal to 0,3 mg/dl (≥ 26,4 µmol/l). The grade of the AKI was divided into 3 different stages according to the current AKIN-criteria (Acute-Kidney-Injury-Network).

Results: The overall incidence for ARF was 63% (765/1217 surgeries), whereas 21% needed dialysis (n = 256). Most of the AKI were mild, 52% staged as AKIN grade 1 (n = 394), AKIN grade 2 occurred in 30% (n = 233) and AKIN grade 3 was seen in 18% (n = 138) of the patients. AKI was similar in male and female tx recipients. 72% of the patients with COPD suffered post-operatively from ARF. We analysed independent risk factors for the incidence of ARF such GFR, mechanical ventilation > 1 day, and pulmonary diagnosis other than chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This retrospective analysis is to our knowledge, the largest patient group of lung transplanted patients.

Conclusion: AKI occurs is an important complication after lung and heart transplantation and occurs in >60% of the patients.
P089
Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Nierentransplantierten mit hochgradiger Aortenklappenstenose - erste Erfahrungen
S. Büttner1, H. Fox1, A. Asbe-Vollkopf1, K. Hemmann1, S. Han1, M. Brzoska1, M. Doss1, A. Moritz1, A. Zieher1, H. Geiger1, E. Scheuermann1, S. Fichtlscherer2, R. Lehmann2, I. Hauser2
1Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Medizinische Klinik III Fachbereich Nephrologie, Frankfurt am Main, Deutschland, 2Klinikum der JW Goethe-Universität Frankfurt, Kardiologie, Frankfurt am Main, Deutschland, 3Uniklinik Frankfurt, Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Der operative Aortenklappenersatz (AKE) ist beim Nierentransplantierten aufgrund kardiovasculärer und infektiöser Komplikationen, mit einer höheren Morbidität und Mortalität behaftet. Die perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine etablierte Alternative zum AKE bei symptomatischen Hochrisikopatienten. Die Abschätzung des perioperativen Risikos, basierend auf Scores (z.B. EuroSCORE, STS-Score) bildet jedoch die Besonderheiten des Nierentransplantierten (z.B. langjährige Immunsuppressionsmedikation) nicht vollständig ab.

Material und Methode: Wir berichten unsere Erfahrung bei 8 Nierentransplantierten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (AS) die 2010 und 2011 am Universitätsklinikum Frankfurt mit TAVI behandelt wurden (6 transfemoral; 2 transapical; 7 Edwards Sapien; 1 Medtronic CoreValve). Transfemorale Eingriffe erfolgten in Analgesiedierung, transapicale in Vollnarkose.

Ergebnisse: Die Baseline Charakteristika der 8 Patienten waren wie folgt: Alter (Jahre) 70±6,5; 5 männlich (62,5%); Zeit seit Tx (Monate) 87±64,0; EuroSCORE 9,5±5,9; STS-Score 9,1±8,2; S-Kreatinin (mg/dl) 2,0±0,9; transsaftic mean gradient (mm Hg) 48±12,9; LVEF (%) 61±7,0. Alle Behandlungen wurden erfolgreich durchgeführt. Die Eingriffsduauer war 138±15 min mit Gabe von 216±96 ml Kontrastmittel. Periinterventionelle Komplikationen wie Arrhythmien (n=3) und Gefäßgangsprobleme (n=4) waren alle beherrschbar. Schwere Komplikationen wie Apoplex, Infektionen oder akutes Nierensversagen traten nicht auf (S-Kreatinin [mg/dl] nach 24h 1,88±0,77; 48h 1,93±0,84; bei Entlassung 1,87±0,76). Die mittlere Dauer des ICU-Aufenthaltes war 3,5 Tage, des Krankenhausaufenthaltes 18 Tage. Die Ein-Jahres-Mortalität lag bei 0% und es zeigt sich ein exzellentes funktionelles Ergebnis sowie eine stabile Transplantatfunktion (S-Kreatinin nach 12 Mon: 1,8±0,67).

Schlussfolgerung: Die perkutane Aortenklappenimplantation ist ein sicheres Verfahren in der Behandlung Nierentransplantierter mit hochgradiger AS und ist, in unserem Kollektiv, mit einer sehr niedrigen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Indikation zur TAVI bei Nierentransplantierten mit AS kann möglicherweise unabhängig von traditionellen Scores gestellt werden. Dies muss in weiteren Studien geprüft werden.

Als eine Variante des aHUS wurde erst kürzlich das Schwangerschafts-assozierte (i.e.S. postpartale) aHUS (P-aHUS) untersucht und charakterisiert. Die Prognose der betroffenen Frauen ist äußerst schlecht und es gibt außer Therapiever suchen mit Plasmapheresen und Steroidgabe bislang keine wirkungsvolle Therapie. Hier können wir über den Fall einer 31-jährigen Patientin mit fulminantem P-aHUS berichten, die sich wenige Tage nach der Geburt eines gesunden Säuglings mit pulmonaler Hämorrhagie, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und signifikanter Thrombozytopenie stellte. Im weiteren Verlauf zeigte es sich eine ausgeprochene Resistenz gegenüber der konventionellen Therapie mit täglichen, im Verlauf sogar zwei mal täglichen Plasmapheresen und Steroiden. Erst die Gabe von Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper, der an das Protein C5 des Komplementsystems bindet und die sogenannte terminale Aktivierung blockiert, konnte die Krankheitsaktivität stoppen und im Verlauf die Funktion aller beteiligten Organsysteme vollständig wiederherstellen. Die mittels Next Generation Sequencing durchgeführte genetische Diagnostik konnte eine bisher nicht beschriebene Mutation im Komplement Faktor I feststellen, durch die hochstwahrscheinlich die Prä disposition für diesen Krankheitsausbruch entstand. Die Frage der Therapiedauer des P-aHUS ist unklar und auch in unserem Fall aktuell noch offen: Die Patientin befindet sich seit wenigen Wochen in einem Eculizumab-Auslassversuch. Auf dem Kongress werden wir hierzu den weiteren Verlauf schildern können.

P091
Bedingt ein Hyperphosphatosenismus die Monozytendysfunktion chronisch nierenkranker Menschen?
A. Luthe1, A. Zawada1, S. Seiler1, K. Rogacev3, D. Fliser4, G. Heine1
1Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV; Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum des Saarlandes / Gebäude 40, Gebäude 6, Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland, 3Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV - Nephrologie, Homburg, Deutschland, 4Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV; Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland, 5Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg/Saar, Deutschland

Einleitung: Chronisch nierenkrank Menschen weisen eine Monozyten dysfunktion auf, die durch erhöhte Bildung proinflammatorischer Zytokine und Zellzahlzunahme proinflammatorischer CD14++CD16+ und CD14+CD6++ Monocyten charakterisiert ist. Die Ursache dieser Monozytendysfunktion ist nicht abschließend bekannt. Rezente Arbeiten charakterisieren das phosphaturische Hormon FGF23, welches bei chronischer Niereninsuffizienz exponentiell ansteigt („Hyperphosphatosenismus”), als potenziellen Immunmodulator. Wir überprüften nun, ob FGF23 kausal zur Monozytendysfunktion beiträgt.

Methoden: Zunächst wurden humane Monozyten in vitro mit auf steigernder Konzentration an rekombinantem FGF23 (0; 0,25; 0,5; 1,0; 10; 50 mg/ml für 5 h stimmulierte und die Bildung proatherogener (CCRs, CX3CR1) und proinflammatorischer Marker (ROS, CD86) bestimmt. Funktionell wurde die Fähigkeit der Monozyten zur Phagozytose und zur Induktion der T-Zellproliferation untersucht. Nachfolgend wurden humane hämatopoetische Stammzellen unter FGF23 Stimulation zu Monozyten differenziert. Die Differenzierung zu klassischen (CD14+CD16-) und intermediären (CD14++CD16+) Monozyten wurden per Durchflusszytometrie dokumentiert.

Ergebnisse: Eine Stimulation der Zellen mit rekombinantem FGF23 für 5 h induzierte keine Monozytenaktivierung (ROS, CD86, CCR2, CX3CR1) und proinflammatorischer Marker (ROS, CD86) bestimmt. Funktionell wurde die Fähigkeit der Monozyten zur Phagozytose und zur Induktion der T-Zellproliferation untersucht. Nachfolgend wurden humane hämatopoetische Stammzellen unter FGF23 Stimulation zu Monozyten differenziert. Die Differenzierung zu klassischen (CD14+CD16-) und intermediären (CD14++CD16+) Monozyten wurde per Durchflusszytometrie dokumentiert.

P090
Erfolgreiche Behandlung eines postpartalen atypischen Hämo lytisch-Urämischen Syndroms auf Grundlage einer bisher nicht beschriebenen Komplement-Faktor I-Mutation mit Eculizumab
S. Zschiedrich1, E. Prager1, W. Kühn1
1Universitätsklinikum Freiburg, Innere Medizin IV - Nephrologie und Allgemeinmedizin, Freiburg, Deutschland

Das atypische Hämo lytisch-Urämische Syndrom (aHUS) macht weniger als 10 % aller Fälle des Hämo lytisch-Urämischen Syndroms aus. Diese Unterform konnte mehrheitlich mit Mutationen in Komplement system-regulierenden Genen in Zusammenhang gebracht werden. Ältere Variante des aHUS wurde erst kürzlich das Schwangerschafts-assozierte (i.e.S. postpartale) aHUS (P-aHUS) untersucht und charakterisiert. Die Prognose der betroffenen Frauen ist äußerst schlecht und es gibt außer Therapiever suchen mit Plasmapheresen und Steroidgabe bislang keine wirkungsvolle Therapie. Hier können wir über den Fall einer 31-jährigen Patientin mit fulminantem P-aHUS berichten, die sich wenige Tage nach der Geburt eines gesunden Säuglings mit pulmonaler Hämorrhagie, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und signifikanter Thrombozytopenie stellte. Im weiteren Verlauf zeigte es sich eine ausgeprochene Resistenz gegenüber der konventionellen Therapie mit täglichen, im Verlauf sogar zwei mal täglichen Plasmapheresen und Steroiden. Erst die Gabe von Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper, der an das Protein C5 des Komplementsystems bindet und die sogenannte terminale Aktivierung blockiert, konnte die Krankheitsaktivität stoppen und im Verlauf die Funktion aller beteiligten Organsysteme vollständig wiederherstellen. Die mittels Next Generation Sequencing durchgeführte genetische Diagnostik konnte eine bisher nicht beschriebene Mutation im Komplement Faktor I feststellen, durch die hochstwahrscheinlich die Prä disposition für diesen Krankheitsausbruch entstand. Die Frage der Therapiedauer des P-aHUS ist unklar und auch in unserem Fall aktuell noch offen: Die Patientin befindet sich seit wenigen Wochen in einem Eculizumab-Auslassversuch. Auf dem Kongress werden wir hierzu den weiteren Verlauf schildern können.
zu unterscheiden (p = 0,2299). In vitro differenzierte Monozyten wurden durch FGF23 weder aktiviert (ROS, CD86, CCR5, Cx3CR1) noch in ihren funktionellen Eigenschaften verändert (Phagozytose).

Schlussfolgerung: Humanen Monozyten werden durch Behandlung mit FGF23 funktionell nicht aktiviert. Inwieweit eine dauerhafte Stimulation von Monozyten mit erhöhtem FGF23 bei chronisch nierenerkrankten Menschen die Differenzierung von proinflammatorischen CD14++CD16+ Monozyten beschleunigen kann, müssen weitere experimentelle und klinische Studien abschließend klären.

P092
Erhöhte leukozytäre mRNA-Expression von proatherogem ACE und LP-PLA2 bei Hämodialysepatienten

C. Ulrich1, F. Kohler1, B. Trojanowicz2, E. Seibert1, R. Fiedler1, M. Girndt1
1Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin II, Halle, Deutschland

Einleitung: Die kardiovaskuläre Übersterblichkeit chronisch Nierenerkran- kung ist akkumulativ bedingt. Über die klassischen Risikofaktoren hinaus tragen Urämietoxine, oxidativer Stress und aktivierte immunregulatorische Leukozyten zu einer beschleunigten Atherosklerose bei. Die Atherogenität dieser Zellen ist mit einem veränderten Genexpressionsprofil verknüpft. Als potentielle Kandidatengene proatherogener Monozyten wählen wir ACE (Angiotensin converting enzyme) als Schlüsselenzym bei der Entstehung von proatherosklerotischem Lyso- phosphatidcholin aus.

Patienten und Methoden: Von 68 Hämodialysepatienten (HD) und 42 gesunden Kontrollprobanden (KO) wurden Blutproben mit dem PAX-Blutnahme-Set entnommen und RNA isoliert. Mittels Real Time PCR wurde die Expression der Zielgene in Relation zu einem Housekeeper-Gen quantifiziert. Der dargestellte RQ-Wert entspricht der zugegebenen Konzentration in Medium. Durch Adsorption von Everolimus an die Oberflächen von Zellkulturflaschen (Nunclon, Duranglas-Petrischalen) wurden mit 48 µg/l Everolimus (in DMEM + 10 % FCS) für eine Stunde inkubiert, der Überstand verworfen, die Oberfläche mit PBS gespült und danach eine Stunde mit DMSO zum Ablösen des Everolimus inkubiert. Die Everolimus-konzentration wurde mit Hilfe eines Plaque-Score-Systems (CJASN 2011; 6:505-511) definiert.

Ergebnisse: HD und KO unterscheiden sich nicht bezüglich Alter (HD: 63,5±14,3 vs. KO: 61,4±11,0 Jahre), Body Mass Index (BMI; HD 25,9±4,9 vs. KO 26,3±4,7) sowie systolischem Blutdruck (HD: 125,7±21,9 vs. KO 129,8±18,9, mm HG). Die Anzahl der Diabetiker war signifikant höher (HD: 33% vs 11,9%, p=0,013). Klinische Manifestationen der Atherosklerose (IMT und Plaque-Score) fanden sich signifikant häufiger bei HD (HD: 33% vs 11,9%, p=0,013). Sowohl die leukozytäre ACE- als auch LP-PLA2-mRNA Expression (RQ) waren deutlich und signifikant erhöht bei HD (ACE; HD: 0,94±0,87 vs. KO: 0,39±0,27, p<0,001; LP-PLA2: HD: 4,74±9,27 vs. KO: 0,53±0,39, p<0,005). Der Atheroskleroscore korrelierte signifikant mit ACE-mRNA bzw. LP-PLA2-mRNA (ACE: r=0,346; p<0,001; LP-PLA2: r=0,425; p<0,001)

Schlussfolgerung: Immunregulatorische Leukozyten des peripheren Blutes werden durch Urämieprozesse bei chronisch Nierenerkran- kung verändert. Die Aktivierung der Zellen führt zu einer Hochregulation proatherogener Gene, die potentiell zur beschleunigten Atherosklerose beitragen können und mitManifestationen der Atherosklerose korrelieren.

P093
Inter- und intraindividuelle Expression der p70s6-Kinase

S. Schnürer1, C. Dengler1, S. Gahr1, U. Belschner1, A. Pulzer1, M. Vogeser2, M. Fischereder1
1Klinik der LMU Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Deutschland; 2Klinikum der Universität München Großhadern, Institut für klinische Chemie, München, Deutschland

Einleitung: Eine Oberflächenbeschichtung von Kunststoffpolymeren durch mTOR-Inhibitoren wie Everolimus wird therapeutisch, z.B. bei Koronarstenosen, eingesetzt. Es wurde untersucht, ob diese Eigenschaft der mTOR-Inhibitoren auch für Zellkulturversuche bedeutsam ist.

Material und Methoden: Verschiedene Zellkulturflaschen (Nunclon, Collagen I, Unbehandelt, Duranglas-Petrischalen) wurden mit 48 µg/l Everolimus (in DMEM + 10 % FCS) für eine Stunde inkubiert, der Überstand verworfen, die Oberfläche mit PBS gespült und danach eine Stunde mit DMSO zum Ablösen des Everolimus inkubiert. Die Everolimus-konzentration wurde mittels LC-MS/MS bestimmt. Ferner wurden die Oberflächen dieser Zellkulturflaschen eine Stunde mit Medium (10% FCS) und 0,3/9,6 µg/l Everolimus inkubiert, der Überstand verworfen, mit PBS gespült und Zellen (10^6 293T oder 600.000 VSMC oder 600.000 HUVEC) in Medium (10% FCS) eingebracht. Nach 48-stündig-diger Wachstumsphase wurden die Zellen gezählt, lysiert und im Western-Blot die Phosphorylierung der p-p70s6-Kinase untersucht.

Ergebnisse: Everolimus adsorbiert an die Oberfläche von Zellkulturflaschen abhängig von deren Material.

Für VSMC und HUVEC ergaben sich analoge Ergebnisse. Im Western-Blot konnte die abnehmende Phosphorylierung der p70s6-Kinase mit steigender Everolimus-konzentration gezeigt werden.

Diskussion: Die tatsächlich wirksame Konzentration von Everolimus entspricht in Zellkultur nicht der zugegebenen Konzentration in Medium. Durch Adsorption von Everolimus an die Oberflächen von Zellkulturflaschen entstehen negative Effekte auf die Zellproliferation.
Einleitung und Zielsetzung: Die akute Transplantatabstoßung stellt trotz zeitgemäßer Immunsuppression ein Problem dar, da sie sich negativ auf das Transplantatüberleben auswirkt. Goldstandard in der Diagnostik ist die Feinnadelbiopsie, die als invasiver Eingriff Risiken birgt und bei antikoagulierten Patienten kontraindiziert ist. Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung des Kontrastmittel-gestützten Ultraschalls unter Verwendung humaner T-Lymphozyten und Antikörper-markierter Microbubbles zur Detektion und Differentialdiagnostik der akuten Abstoßung im renalen Transplantationsmodell der Ratte zu evaluieren.

Methoden: 30x106 humane T-Zellen wurden uninephrektomierten, allogenen nierentransplantierten Ratten (LBN auf Lewis) am 4. postoperativen Tag (POD4) injiziert. 15 min später erfolgte die i.v. Gabe humaner anti-CD3 Antikörper-markierter Microbubbles. Die Akkumulation der Microbubbles wurde mittels Kleintierultraschall im Nierentransplantat und der Kontrollniere quantifiziert. Als weitere Kontrollen dienten syngen transplantierte Nieren (LBN auf LBN), Nieren mit Ischämie/Reperfusionsschaden und Nieren mit akuter Cyclosporin A Toxizität (0,12 ± 0,04 A.U.). Diese fand sich in syngen transplantierten Nieren ohne Rejektion (0,99 ± 0,30 A.U.), Nieren mit akuter Cyclosporin A Toxizität (0,12 ± 0,04 A.U.), bzw. akutem Ischämie/Reperfusionsschaden (0,46 ± 0,29 A.U.) nicht. Die Signalstärke des kontrastmittelgestützten Ultraschalls korrelierte signifikant mit der histologischen Quantifizierung des inflammatorischen Infiltrates.

Schlussfolgerungen: Mithilfe von T-Zellen und Antikörper-markierter Microbubbles ermöglicht die Sonographie eine frühe und spezifische Diagnose der akuten Nierentransplantatabstoßung. Kontrastmittel-gestützter Ultraschall erlaubt darüber hinaus, die nicht-invasive Unterscheidung der akuten Abstoßung von einer akuten Calcineurininhibitortoxizität sowie von einem Ischämie/Reperfusionsschaden. Eine einfache Translation in die Klinik ist möglich und bietet somit ein relevantes klinisches Potenzial, um die akute Abstoßung früh nicht-invasiv im Patienten zu detektieren, den Verlauf einer Abstoßungsreaktion zu beurteilen und das therapeutische Ansprechen zu verfolgen.
Systemischer Lupus Erythematosis (SLE) basiert auf der polyklonalen Expansion von autoreaktiven Lymphozyten, die zur humoralen und zellulären Autoimmunität in multiplen Organen beitragen. Cathepsin S ist eine Cystein-Protease, die nichtvariable Peptidkette des Major-Histokompatibilitäts-Komplexes in Lysosomen degradiert. Ebenso modifiziert Cathepsin S inflammatorische Mediatoren im extrazellulären Raum. Autoimmune MRL-Fas(lpr) Mäuse exprimieren Cathepsin S in antigenpräsentierenden Zellen lymphoider und anderer solider Organe. Deshalb vermuteten wir, dass Cathepsin S zur Autostimulation der Fibroblasten (DF) von SSc-Patienten und deren Rolle bei der Ausbreitung der SSc beitragen könnte. Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) konnte gezeigt werden, dass synoviale Fibroblasten (SF) das Potenzial zur Migration in einem Organismus besitzen. Basierend auf diesen Ergebnissen war das Ziel dieser Studie die Analyse der Migration und der adhäsiven Eigenschaften dermaler Fibroblasten (DF) von SSc-Patienten und deren Rolle bei der Ausbreitung der SSc.

**Methoden:** SScDF (z. T. GFP-transfiziert) wurden SCID-Mäusen inkutan appliziert. Nach 14-25 Tagen erfolgte der Nachweis humana- ner Zellen in der Haut, in inneren Organen und im Blut mittels Fluoreszenzanalyse bzw. immunhistologischer Untersuchungen mit Spezies-spezifischen Antikörpern. Um Kreuzreaktionen der Antikörper auszuschließen, erfolgten real time PCR-Analysen auf humanes β2-Mikroglobulin nach RNA-Isolierung aus den Organen. Adhäsive Eigenschaften der SScDF wurden mit denen von Fibroblasten anderen Ursprungs auf mit Matrigel™ (MG) oder Wachstumsfaktor-reduziertem (GFR) MG beschichteten Platten untersucht (SScDF (n=5), RA SF (n=5), RADF (n=5), SF (n=2) und MG gesunder Probanden (n=4)). Als Kontrollen dienten unbeschichtete Platten.

**Ergebnisse:** SScDF bzw. humane DNA konnten in keinem der untersuchten inneren Organe sowie im Blut durch Fluoreszenzanalyse, immunhistochemisch oder mittels real time PCR detektiert werden. SScDF und humane DNA wurden ausschließlich in der murinen Haut an der Injektionsstelle gefunden. Fibroblasten von SSc-Patienten, SF oder DF gesunder Probanden zeigten eine gesteigerte Adhäsion an GFR MG verglichen mit MG (SScDF: GFR MG: 8,4fach; MG: 8,2fach; gesund DF: GFR MG: 6,6fach; MG: 4,4fach; gesunde SF: GFR MG: 10,4fach; MG: 7,6fach). Dagegen wurde bei RA SF und RADF eine reduzierte zelluläre Adhäsion an GFR MG verglichen zu MG festgestellt (RA SF: GFR MG: 4,4fach; MG: 5,4fach; RADF/GFR MG: 4,4fach; MG: 4,8fach)

**Diskussion:** Entsprechend bisheriger Ergebnisse und im Vergleich zu RA SF zeigen SScDF bislang keine Fähigkeit zur Migration. Ihre adhäsiven Eigenschaften unterscheiden sich nicht von gesunden Kontrollen. SScDF sind für die Fibrose verschiedener Organe verantwortlich, scheinen allerdings nicht zur Ausbreitung der SSC beizutragen.

**P097 Analyse des Migrationspotentials dermaler Fibroblasten von Patienten mit systemischer Sclerose**

S. Lefevere, F. Meier, A. Günther, U. Müller-Ladner, E. Neumann

1Justus-Liebig-Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik, Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Bad Nauheimer, Deutschland, 2Universitätsklinikum Gießen/Marburg, Med. Klinik II, Fibrosierende Lungenerkrankungen, Gießen, Deutschland

**Hintergrund:** Ein Haupteigenen der systemischen Sklerosen (SSc) ist die durch Fibroblasten mediierte fortschreitende Fibrose der Haut, die im Krankheitsverlauf weitere Organe betreffen kann. Schwere Einschränkungen oder der Verlust ihrer Funktion sind die Folge. Mollekulare Mechanismen der Ausbreitung der SSC sind bislang weitgehend unbekannt. Bei der rheumatoiden Arthritis (RA) konnte gezeigt werden, dass synoviale Fibroblasten (SF) das Potenzial zur Migration in einem Organismus besitzen. Basierend auf diesen Ergebnissen war das Ziel dieser Studie die Analyse der Migration und der adhäsiven Eigenschaften dermaler Fibroblasten (DF) von SSc-Patienten und deren Rolle bei der Ausbreitung der SSC.

**Methoden:** Wir untersuchten die Effekte des sGC Stimulators BAY 41-2372 auf die Kollagenskretion dermaler Fibroblasten. Daneben testeten wir den sGC Stimulator BAY 41-2372 in diversen experimentellen Fibrosemodellen in vivo. Zur Beurteilung möglicher Toxizität führten wir Telemetrie-Studien durch.
**Ergebnisse**: Stimulation der sGC führte zu einer dosisabhängigen Reduktion der Prokollagen mRNA-Spiegel sowie der Kollagen-Sekretion in vitro. Diese Effekte waren durch Interferenz des sGC-Signalweges mit dem zentralen pro-fibrotischen Transforming-growth-factor-β (TGF-β)-Signalweg mediiert, was sich durch Reduktion von TGF-β-Zielgenen und Second Messenger zeigte. Durch Verwendung von sGC-Knockout-Fibroblasten- und Mäusen konnten wir die Spezifität den Mechanismen bestätigen. In vivo konnten wir zeigen, dass die sGC Stimulation sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung entzündlicher Bleomycin-induzierter Hautfibrose wirksam ist (Hautdicke, Kollagenengehalt und Myofibroblasten). Ferner waren sGC-Stimulatoren in der Prävention und Behandlung nicht-entzündlicher Hautfibrose im genetischen Modell der Tight-skin-1-Maus effektiv. Den Wirkmechanismus der sGC-Stimulation via Inhibition des TGF-β-Signalweges konnten wir in einem in vivo-Modell mit Überschreiten eines konstativ aktiven TGF-β-Rezeptors 1 nachweisen. In all unseren Experimenten war die Verträglichkeit der sGC-Stimulatoren sehr hoch mit durchwegs unauffälligen klinischen Parameter. Die Telemetriestudien zeigten zudem, dass die anti-fibrotisch wirksamen Dosen der sGC Stimulatoren keine orthostatischen Nebenwirkungen hervorrufen.

**Zusammenfassung**: Unsere Ergebnisse zeigen potente anti-fibrotische Effekte der sGC Stimulation in der Prävention und Behandlung der Fibrose. Als Wirkmechanismus konnte wir eine Hemmung des zentralen pro-fibrotischen TGF-β-Signalweges identifizieren. Da die sGC Stimulatoren in entzündlichen und Entzündungs-unabhängigen Modellen der Hautfibrose wirksam waren, vermuten wir eine Wirksamkeit in verschiedenen Stadien der SSC. Die sGC Stimulatoren zeigten eine sehr hohe Verträglichkeit. Da die sGC Stimulatoren auch eine vasoaktive Wirkung besitzen und in der Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie effektiv sind, stellen sie ein vielversprechende duale Therapie zur Behandlung von Fibrose und Vaskulopathie in der SSC dar.

**P100**

**Fatigue-Symptomatik bei SLE – pathophysiologische Bedeutung von NR2-Auto-Ak.**

J. Menke1, J. Gortner1, I. Schermuly1, A. Schwarting4
1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, Deutschland, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Nieder-Olm, Deutschland, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Nieder-Olm, Deutschland, 1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Nephrologie, Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz, Deutschland

Die neuropsychiatrische Beteiligung beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist eine in der Diagnose und Therapie komplizierende Manifestation im Rahmen des SLE. Die neuropsychiatrische Beteiligung geht einher mit einer schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs. Die Diagnosestellung einer neuropsychiatrischen Beteiligung ist schwierig und beinhaltet neben dem klinischen Symptomen, den laborchemischen Aktivitätszeichen eines SLE auch eine ausführliche neuropsychiatrische Evaluation. Die neuropsychiatrische Beteiligung lässt sich in 2 Gruppen unterteilen, eine mit neurologischen Symptomen und eine mit diffusen neuropsychiatrischen Symptomen, worunter auch die bei einer Vielzahl von Patienten beschriebene Fatigue-Symptomatik mit den Symptomen Angeschlagenheit, Müdigkeit, cognitive Dysfunktionen, Vergesslichkeit, fällt. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass ein Autoantikörper, welcher gegen den NMDA-Rezeptor (NR2-Ak) gerichtet ist, eine Rolle in der Pathogenese der Fatigue-Symptomatik spielen könnte, wobei die Ergebnisse kontrovers diskutiert werden. Wir konnten aktuell zeigen, dass die NR2-Ak im Serum bei SLE-Patienten erhöht nachweisbar sind und dies mit dem Vorliegen einer Fatigue-Symptomatik bzw. einer Depression ermittelt durch Selbst-Assessment Fragebögen korreliert, allerdings nicht in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität des SLE steht oder der Höhe der dsDNS-Ak. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass das Hippocampus-Volumen, die Lokalisation mit der höchsten Dichte an NMDA-Rezeptoren, mit der Höhe der NR2-Ak abnimmt und ebenso eine verminderte hippocampales Volumen mit erniedrigtem Komplementfaktoren korreliert. Weiterführende „in vitro“ Untersuchungen konnten dann zeigen, dass die NR2-Ak zur einer verminderten Stoffwechselsektivität bzw. Zelltod neuronaler Zellen führen. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass die NR2-Ak unabhängig von der Krankheitsaktivität des SLE, aber in anhängig der Schwere der Fatigue-Symptomatik in der Zirkulation von SLE-Patienten erhöht sind. Unsere Daten zeigen darüberhinaus, dass aufgrund einer Störung der But-Hirn-Schranke z.B. durch ein aktiviertes Komplementsystem, die NR2-Ak diese passieren könnten und durch Bindung an den NMDA-Rezeptor im Bereich des Hippocampus z.B. zytotoxisch oder Stoffwechsel beeinflussend wirken könnten. Dies könnte somit zu Funktionseinbrüchen oder zum Volumenverlust des Hippocc-
Die Inflammasomkomponenten NLRP3 und ASC unterdrücken Autoimmunität beim Systemischen Lupus Erythematoses

G. Lorenz1, M. Lech1, O. Kulkarni1, R. Günthner1, H. Anders1
1Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der LMU München-Innenstadt, Nephrologisches Zentrum, München, Deutschland

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine generalisierte Autoimmunerkrankung mit entzündlichen Gewebeschäden in multiplen Organen. Ursächlich sind genetische Varianten der Selbsttoleranz gegenüber Zellkern-Antigenen, z.B. durch defekte Clearance toter Zellen und/oder eine verminderte Lyphozytenapoptose zu vermehrter sekundärer proapoptotischer Effekte von NLRP3/ASC zurückzuführen. Beim SLE führen NLRP3 und ASC Autoimmunität. Dies ist am ehesten auf NLRP3 Inflammasome bei autoinflammatorischen Krankheiten, unabhängig von der systemischen Krankheitsaktivität des SLE führen.

**Methoden**: Herstellung und phänotypische Charakterisierung von NLRP3- bzw. ASC-defizienten C57BL/6 lpr/lpr Mäusen, da C57BL/6 lpr/lpr Mäuse einen spontanen SLE entwickeln. NLRP3- bzw. ASC-defizienten C57BL/6 lpr/lpr Mäusen, da C57BL/6 lpr/lpr Mäuse einen spontanen SLE entwickeln.

**Ergebnisse**: Überraschenderweise zeigten sowohl NLRP3-/- lpr/lpr als auch ASC-/- lpr/lpr Mäuse trotz reduzierter IL-1-Achse eine Aggravation des lymphoproliferativen Syndroms mit massiv erhöhten Lymphknoten- und Milzgewichten und in der Folge verstärkten Organschäden, wie Lupusnephritis und autoimmuner Peribronchitis. Die Expression pro-entzündlicher Markergene in Milz, wie NF-κBp65, NF-κBp50, IL12a, TNFa und interferonabhängiger Gene, wie Mx-1, IFIT-1, IFIT-3 fand sich in beiden Knockoutmauslinien gegenüber C57BL/6 lpr/lpr Mäusen erhöht. Im Serum waren die IL12p40 und TNFa Spiegel erhöht. 3 fand sich in beiden Knockoutmauslinien gegenüber C57BL/6 lpr/lpr Mäusen erhöht. 3 fand sich in beiden Knockoutmauslinien gegenüber C57BL/6 lpr/lpr Mäusen erhöht. 3 fand sich in beiden Knockoutmauslinien gegenüber C57BL/6 lpr/lpr Mäusen erhöht. 3 fand sich in beiden Knockoutmauslinien gegenüber C57BL/6 lpr/lpr Mäusen erhöht. 3 fand sich in beiden Knockoutmauslinien gegenüber C57BL/6 lpr/lpr Mäusen erhöht.

**Schlussfolgerung**: Im Gegensatz zur pro-entzündlichen Rolle des NLRP3 Inflamasoms bei autoinflammatorischen Krankheiten, unterdrücken NLRP3 und ASC Autoimmunität. Dies ist am ehesten auf proapoptotische Effekte von NLRP3/ASC zurückzuführen. Beim SLE führt eine verminderte Lyphozytenapoptose zu vermehrter sekundärer Lymphozytennekrose, was eine gesteigerte Freisetzung von Lupusautoantigenen, Antigenpräsentation und Autoimmunität bedingt. Unverwahrterweise identifizieren unsere Daten ASC und NLRP3 als bislang unbekannte SLE Risikogene.
Rheumatologie 2

P105
Effects of Visfatin on the process of bone remodelling in rheumatoid arthritis

G. Krumbholz, S. Junker, A. Sachs, M. Rickert, G. Schett, U. Lange, S. Rehart, U. Müller-Ladner, E. Neumann
1 Justus Liebig Universität Giessen/ Kerckhoff Klinik, Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland. 2 Markus-Krankenhaus, Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland. 3 Universitätssklinikum Giessen/ Marburg, Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Giessen, Deutschland, 4 Universitätssklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland.

Objectives: Rheumatoid arthritis (RA) is associated with increased production of the adipocytokine visfatin in synovial fluid and tissue of RA patients. Visfatin promotes pro-inflammatory and matrix-degrading responses e.g. by inducing IL-6, IL-8, MMP-1 and MMP-3 production in RA synovial fibroblasts. An immunohistochemical analysis of RA bone tissue showed a co-localization of visfatin with key cells of bone remodelling (osteoblasts, osteoclasts) but the role of this adipocytokine in the process of bone remodelling in RA is unclear. In this study, we focussed on visfatin and its influence on RA osteoblast and osteoclast activity and differentiation as well as on its immunomodulatory properties.

Methods: Human osteoblasts and osteoclasts isolated from bone tissue and blood samples of RA patients were treated with visfatin or IL-1β. Effects on osteoblasts and osteoclasts were analyzed on the transcriptional and translational level using realtime polymerase chain reaction and immunohistochemical staining of visfatin in matrix-production of osteoblasts as well as differentiation and resorption activity of osteoclasts were examined by Alizarin-Red S-, TRAP- and von Kossa-staining.

Results: Stimulation with visfatin induced the secretion of pro-inflammatory cytokines (e.g. IL-8: up to 100-fold) and chemokines (e.g. MCP-1: up to 9-fold) in RA osteoblasts. Additionally, quantitative realtime PCR showed several genes being differentially expressed in osteoblasts after stimulation with visfatin (e.g. OPG: 3-fold up-regulated, Osterix: 4-fold downregulated). The stimulation with IL-1β led to a 5-fold increase of visfatin gene expression in RA osteoblasts. In contrast, osteoclasts only weakly respond to visfatin. A regulation of visfatin on matrix-production of osteoblasts as well as differentiation and resorption activity of osteoclasts was studied by Alizarin-Red S-, TRAP- and von Kossa-staining.

Conclusion: These findings indicate an influence of visfatin on the activity and the differentiation of human osteoblasts in RA by modulating the expression of genes being involved in matrix production and osteoblast development and function. Together with the finding of increased visfatin expression in osteoblasts after IL-1β treatment, this supports the idea of visfatin affecting bone metabolism in RA. Furthermore, the finding of cytokine induction in osteoblasts and osteoclasts in RA confirm the pro-inflammatory potential of visfatin in RA.

Acknowledgement: Funded by the German Research Society (SPP1468, IMMUNOBONE, NE1174/6-1).
P106 Knochenveränderungen (Knochendichte/Kortikalisdicke/Knochenstruktur) bei CCP-AK positiven Patienten ohne klinische Arthritis im Vergleich mit gesunden Probanden mittels HR-pQCT Verfahren

A. Kleyer¹, S. Finzel², J. Rech³, G. Schett³
¹Medizinische Klinik III/Rheumatologie/Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ²Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik III, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Erlangen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Spezifische Antikörper bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) gegen das citrullinierte cyclische Peptid (CCP-AK) können bereits Jahre vor Auftreten arthritischer Beschwerden bei Patienten mit RA nachgewiesen werden [1]. Kürzlich publizierte Studien zeigen, dass bereits in einem sehr frühen Stadium der RA osteoporotische Veränderungen bestehen [2,3]. Mittels HR-pQCT (High Resolution Peripheral Quantitative Computer Tomography, Scanco) lassen sich detaillierte Aufnahmen von peripheren Knochen darstellen bei insgesamt sehr geringer Strahlenbelastung. Ziel dieser Untersuchung war es, bei CCP-AK positiven „Patienten“ ohne klinische Arthritis bzw. immunsuppressiv therapierten Kollektiv bereits deutliche Unterschiede der Knochendichte und Kortikalisdicke mittels HR-pQCT erfassen. Es zeigten sich in diesem kleinen Patientenkollektiv bereits starke Unterschiede in der Knochendichte und Trabekularität (Dicke, Porosität) im Bereich der Kortikalis (Dünne, Porosität) im Gegensatz zum Trabekularbereich. Interessanterweise fielen insbesondere Veränderungen in der Regel schonen Jahren vor Auftreten klinischer Arthritis auf. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Knochendichte (mean  ± SEM: 280±11 mg/cm³; CCP-AK+: 280±11 mg/cm³; CCP-AK-: 290±11 mg/cm³; p=0,0003). Der kombinierte Hand und Fuß MRT-Score RAMRIS-HF in 8/13 (62%) Fällen gleichsinnig zum DAS28 verhielten. Der kombinierte Hand- und Fuß-Score RAMRIS-HF im Vergleich mit der Änderung des DAS28. Berechnung von Signifikanzmittels t-Test auf Nullgleichheit. Angegeben wurden jeweils die mittlere Änderung und das 95%-Konfidenzintervall. Ergebnisse: 12 von 13 Patienten zeigten ein klinisches Therapieansprechen mit einer mittleren Abnahme des DAS28 von 3,2 ± 1,8 (p=0,003). Der RAMRIS zeigte in 10/13 Patienten eine Änderung mit einer mittleren Zunahme von 3,2 ± 1,8. Der RAMRIS-HF änderte sich in 12/13 Patienten; die mittlere Änderung betrug 0 [ -6,34 6,34]. Die Tendenz der Veränderung des RAMRIS entsprach in 5/13 (38%) Fällen der Tendenz der Änderung des DAS28, während sich die Tendenz des RAMRIS-HF in 8/13 (62%) Fällen gleichsinnig zum DAS28 verhielten. Bei 1/13 Patienten war der alleinige Fuß-Summenscore zu beiden Zeitpunkten größer als der RAMRIS. Die angegebenen Änderungen des RAMRIS und des RAMRIS-HF waren statistisch nicht signifikant. Diskussion: Der kombinierte Hand und Fuß MRT-Score RAMRIS-HF zeigt, im Vergleich zum RAMRIS der Hand in unserem Patientenkollektiv häufiger und genauer Änderungen der Krankheitsaktivität unter Therapie. Die alleinige Betrachtung der Hand unterschätzt dabei die Krankheitsaktivität. Weitere Studien an größeren Patientenzahlen sind zur Bestätigung dieser vorläufigen Ergebnisse notwendig.

P107 Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS) der Hand versus kombiniertem Hand und Fuß-Score (RAMRIS-HF) für die Beurteilung des Therapieverlaufs von RA-Patienten.

P. Sewerin¹, C. Buchbender², F. Miese¹, A. Scherer¹, R. Brinks¹, G. Antoch¹, M. Schneider¹, B. Ostendorf²
¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Deutsches Diabetes-Zentrum DZD, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland

Ziel: Wie bildet der kombinierte RAMRIS-Hand und Fuß (RAMRIS-HF) den Therapieverlauf im Vergleich zum klassischen RAMRIS der Hand bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) ab?

Material und Methoden: 13 Patienten (10 weiblich, 3 männlich; 52 ± 11 Jahre) erhielten ein Niederfeld-MRT der klinisch dominanten Hand und des klinisch dominanten Vorfußes vor Therapiebeginn, bzw. Umstellung oder Eskalation und nach 6 Monaten. MRT-Protokoll: 0,2 T MR-Scanner (Esaote C-Scan, The Esaote Group, Genoa, Italy), Sequenzen: STIR, 3D T2w GRE vor und nach i.v. Gd-Gabe. Semiquantitatives Scoring der Hand- und der Metatarsophalangealgelenke gemäß den RAMRIS-Kriterien für Synovialitis, Osteoödem und Erosionen. Bildung des RAMRIS Summenscores für die Hand, eines Fuß- und eines kombinierten Hand und Fuß Summenscores (RAMRIS-HF). Erhebung der klinischen Krankheitsaktivität mittels des etablierten Disease-Activity-Score für 28 Gelenke (DAS28). Betrachtet wurde die mittlere Änderung sowie die Übereinstimmung der Tendenzen des RAMRIS und RAMRIS-HF im Vergleich mit der Änderung des DAS28. Berechnung von Signifikanzmittels t-Test auf Nullgleichheit. Angegeben wurden jeweils die mittlere Änderung und das 95%-Konfidenzintervall.

Ergebnisse: 12 von 13 Patienten zeigten ein klinisches Therapieansprechen mit einer mittleren Abnahme des DAS28 von 3,2 ± 1,8 (p=0,003). Der RAMRIS zeigte in 10/13 Patienten eine Änderung mit einer mittleren Zunahme von 3,2 ± 1,8. Der RAMRIS-HF änderte sich in 12/13 Patienten; die mittlere Änderung betrug 0 [ -6,34 6,34]. Die Tendenz der Veränderung des RAMRIS entsprach in 5/13 (38%) Fällen der Tendenz der Änderung des DAS28, während sich die Tendenz des RAMRIS-HF in 8/13 (62%) Fällen gleichsinnig zum DAS28 verhielten. Bei 1/13 Patienten war der alleinige Fuß-Summenscore zu beiden Zeitpunkten größer als der RAMRIS. Die angegebenen Änderungen des RAMRIS und des RAMRIS-HF waren statistisch nicht signifikant.

Diskussion: Der kombinierte Hand und Fuß MRT-Score RAMRIS-HF zeigt, im Vergleich zum RAMRIS der Hand in unserem Patientenkollektiv häufiger und genauer Änderungen der Krankheitsaktivität unter Therapie. Die alleinige Betrachtung der Hand unterschätzt dabei die Krankheitsaktivität. Weitere Studien an größeren Patientenzahlen sind zur Bestätigung dieser vorläufigen Ergebnisse notwendig.
Hypothese: Die Hypothese ist, dass nach TNF-Blockade bei RA Patienten, ein schnelleres Ansprechen auf die Wirkung im ZNS mittels funktioneller MRT, im Vergleich zu klinischen Parametern (DAS28, HAQ) nachgewiesen werden kann. (i)

Methode: Es wurden 10 Patienten, klinisch, aktiv mit einem DAS28 Wert > 3,2 nach DMARD-Versagen eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit Certolizumab-Pegol analog den Therapieempfehlungen (Tag 0 und 14 mit 400mg, sowie an Tag 28 mit 200mg) behandelt. Ein funktionelles MRT (3 Tesla, Siemens) wurde an Tag 0, 3, 7 und 28 durchgeführt. Es wurden 2 Aufnahmen durchgeführt, einmal mittels Schmerzstimuli (Kompression eines Metacarpal-Gelenkes) und als Kontrolle Aufnahmen mittels „Finger Tapping“.

Ergebnisse: Die demographischen sowie krankheitsspezifischen Daten der Patienten, die zum einen nach 28 Tagen auf Certolizumab-Pegol angesprochen haben (N = 5, DAS28 Reduktion im Mittel nach 28 Tagen -1.8±0.3) zeigten sich vergleichbar zu den Patienten, die nicht nach 28 Tagen ansprachen (n = 5; -0.2±0.1). Es zeigte dass in beiden Gruppen die Messergebnisse der Kontrollstimulation „Finger Tapping“ sehr vergleichbar waren. Der Unterschied der Spiegel bei AxSpA (im Mittel 14,3 AU) signifikant höher als bei nicht-AxSpA Patienten, wobei die Sensitivität dieses Tests für die Diagnose einer axSpA erreichte 86,2%, die Spezifität lag bei 93,7%.

Schlussfolgerung: Das Vorliegen von anti-CLIP-Ak gegen CD74 war signifikant mit der Diagnose einer axialen SpA assoziiert. Basierend auf der guten Sensitivität und der ausgezeichneten Spezifität des Tests empfiehlt es sich, diese Untersuchung bei einem größeren Patientenkollektiv zu wiederholen und dabei auch Patienten in frühen und radiologisch nicht nachweisbaren Erkrankungsstadien und in der Primärversorgung mit einzubeziehen.
P110
Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei Rheumatoider Arthritis.

P. Sewerin1, F. Miese2, C. Buchbender2, H. Hautzel3, H. Wittsack2, G. Antoch2, M. Schneider1, B. Ostendorf1
1Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland, 2Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland, 3Klinik für Nuklearmedizin, Düsseldorf, Deutschland

Ziel: 18F-Fluorodeoxyglucose PET (18F-FDG PET) erfasst hochsensitiv die Entzündungsaktivität der hyperperfundierten Synovialitis bei rheumatoider Arthritis (RA). Allerdings werden die höchste Auflösung und der höchste Gewebekontrast bei RA mittels MRT erreicht, wobei die Kontrastmittelanreicherung als Aktivitätsmarker für Synovialitis genutzt wird. Mit der Hybrid 18F-FDG PET-MRT werden beide Bildkomponenten simultan im selben Gerät akquiriert. Ein wesentlicher Vorteil ist intrinsische räumliche und zeitliche Überlagerung und die beiden Modalitäten gerade bei der komplex beweglichen Hand, die Mismatch-Fehler nahezu vollständig eliminieren kann. Ziel dieser ersten Machbarkeitsstudie ist es, die Übereinstimmung hinsichtlich der Synovialitis von PET und MRT im Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei RA zu überprüfen.

Material und Methoden: Bei 4 Patientinnen mit RA wurde die klinisch führende Hand mit Hybrid 18F-FDG PET-MRT untersucht. Patientendaten: vier Frauen, Durchschnittsalter 48 Jahre, 24-58 Jahre, zwei mit früher, aktiver, therapie-naiver, zwei mit etablierter RA vor Therapiebeginn. Die Untersuchung wurde an einem APD-basiertem magnetinsensitiven BrainPET Detector (Siemens Healthcare, Erlangen) in einem 3T-MRT (MAGNETOM Trio, Siemens) durchgeführt. Die MRT Untersuchung erfolgte semiquantitativ entsprechend dem Synovialitis-Subscore des RAMRIS. Die PET Auswertung erfolgte semiquantitativ an den gleichen Gelenken.

Ergebnisse: Alle Patienten waren MRT- und PET-positiv für eine Synovialitis. Auf Gelenkbasis waren 21/26 (81 %) MRT- und 18/26 (69 %) PET-positiv, drei MRT-positive Gelenke waren PET-negativ (14 %). Es lag eine signifikante Korrelation der Synovialitisaktivität zwischen PET und MRT vor (r = 0.672; p < 0.001). In 6/10 pathologischen Befunden, die nicht Teil des RAMRIS-Scores sind, bestand zusätzlich eine Übereinstimmung zwischen MRT und PET.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der Pilotstudie sind ein erster Hinweis auf die Validität der Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei RA. Die Hybrid 18F-FDG PET-MRT der Hand bei RA könnte eine zukünftige Methode in der Erforschung der Pathogenese, Frühdiagnose, Stratifizierung und Therapiekontrolle bei RA sein.

P111
Kombiniertes hochauflösendes SPECT-MRT zum Therapie-Monitoring und zur Risikostratifizierung von Patienten mit früher rheumatoider Arthritis

P. Sewerin1, C. Buchbender2, F. Miese2, H. Hautzel3, C. Specker1, H. Müller2, G. Antoch1, M. Schneider2, B. Ostendorf2
1Universitätsklinikum Düsseldorf, Poliklinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland, 2Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland, 3Klinik für Nuklearmedizin, Düsseldorf, Deutschland

Ziel: Kann die Kombination aus single photon emission computed tomography (SPECT-MRT) und Technetium-99m-markiertes Diphostaphonat (Tc99m-DPD) und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) Änderungen der Inflammation bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (ERA) unter Methotrexat (MTX) Therapie detektieren und gibt es einen Zusammenhang zwischen der Tc99m-DPD Aufnahme und der Entstehung von Erosionen?

Material und Methoden: In dieser prospektiven Studie wurde bei 10 ERA (Krankheitsdauer <3 Monate) Patienten (8 Frauen, 2 Männer; 49 ± 13 Jahre [Mittelwert ± Standardabweichung], von 24-68 Jahre) MPH-SPECT und MRT Untersuchungen der Metacarpophalangealgelenke (MCP) der klinisch dominanten Hand vor und 6 Monate nach Einleitung einer MTX Therapie durchgeführt. Die Tc99m-DPD Aufnahme wurde mit Hilfe der region of interest Analyse gemessen. Das Vorhandensein von Synovialitis, Knochenmarködem und Erosionen wurde nach rheumatoid arthritis MRI Score (RAMRIS) Kriterien detektiert.

Ergebnisse: Erhöhte Tc99m-DPD Aufnahme, Synovialitis und Knochenmarködem waren unter MTX Therapie rückläufig. Im Gegensatz dazu stieg die Anzahl der Erosionen. Gelenke, die fortschreitende oder neue Erosionen nach 6 Monaten aufwiesen, zeigten bereits zu Beginn erhöhte Tc99m-DPD Aufnahmen (2.64 ±1.23 vs. 1.43 ±0.91) (p< 0.001). Persistierende Synovialitis wies hingegen keine erhöhte Tc99m-DPD Aufnahme (1.56 ±1.27 vs. 1.47 ± 0.75) (p= 0.74) auf. Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen persistierender Synovialitis und der Entwicklung neuer Erosionen.

Diskussion: Synovialitis scheint in dem vorliegenden Patientenkollektiv unabhängig von der Tc99m-DPD Aufnahme und der Entstehung von Erosionen zu sein, während bereits zu Beginn erhöhter Knochenmarködem mit der Bildung von Erosionen unter MTX-Therapie bei Metacarpophalangealgelenken assoziiert war. Das hybride Bildgebungsverfahren MPH-SPECT und MRT scheint somit zusätzliche Informationen zur Risikostratifizierung zu geben und Patienten mit eisernen Krankheitsverläufen früher erkennen zu können.
P112 Ähnliche Ansprechraten bei Patienten mit Ankylosierender Spondylitis und nicht-röntgenologischer axilarer Spondylarthritis nach einem Jahr Therapie mit Etanercept - Ergebnisse der ESTHER Studie

I. Song1, K. Hermann1, H. Haibel1, C. Althoff2, D. Poddubnyy3, J. Listing4, A. Weiß5, M. Rudwaleit6, J. Sieper7
1Med. Klinik I, Rheumatologie, Berlin, Deutschland, 2Charité Universitätsmedizin, CBF, Medizinische Klinik I / Rheumatologie, Berlin, Deutschland, 3Charité Universitätsmedizin, CCM, Radiologie, Berlin, Deutschland, 4Charité Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland, 5Charité Berlin, Deutschland, 6Deutsches Rheuma- Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland, 7Deutsches Rheumaforschungszentrum, Epidemiologie, Berlin, Deutschland, 8Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselkrankheiten, internistische, gynäkologische und pädiatrische Endokrinologie, Rheumatologie, Berlin, Deutschland, 9Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland

Ziel: Die dGEMRIC-Sequenz (Gradient-echo-based T1-delayed gadolinium-enhanced MRI von cartilage) wurde zur Erkennung von vermindertem Proteoglykangehalt im Knorpel entwickelt, multitecho- und spin- echo T2-mapping zeigt Wassergehalt und Kollagenmikrostruktur des Knorpels. Frühere Studien über Magnetresonanztomographie (MRT) an Kniegelenken zeigten einen Zusammenhang zwischen dGEMRIC, bzw. T2-mapping und frühen Knorpelveränderungen bei Arthrose, jedoch wurden bislang keine Studien über den Knorpel der kleinen Finger- und Zehengelenke entwickelt. Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie die mögliche Verwendung von dGEMRIC mittels einer region-of-interest (ROI) Auswertung im MRT, um dGEMRIC und T2-mapping mit frühen Knorpelveränderungen zu korrelieren bei Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis (SpA) (nr-axSpA).

Methoden: Die Studie wurde mit der Approbation des 4. ethischen Zentralkomitees der Charité Berlin durchgeführt. dGEMRIC (double inversion recovery - magnetic resonance imaging of cartilage) wurde zur Erkennung von vermindertem Proteoglykangehalt im Knorpel entwickelt. Die dGEMRIC-Sequenz (Gradient-echo-based T1-delayed gadolinium-enhanced MRI von cartilage) wurde zur Erkennung von vermindertem Proteoglykangehalt im Knorpel entwickelt, multitecho- und spin-echo T2-mapping zeigt Wassergehalt und Kollagenmikrostruktur des Knorpels. Frühere Studien über Magnetresonanztomographie (MRT) an Kniegelenken zeigten einen Zusammenhang zwischen dGEMRIC, bzw. T2-mapping und frühen Knorpelveränderungen bei Arthrose, jedoch wurden bislang keine Studien über den Knorpel der kleinen Finger- und Zehengelenke entwickelt. Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie die mögliche Verwendung von dGEMRIC mittels einer region-of-interest (ROI) Auswertung im MRT, um dGEMRIC und T2-mapping mit frühen Knorpelveränderungen zu korrelieren bei Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis (SpA) (nr-axSpA).

Ergebnisse: Die statistische Auswertung zeigte, dass Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis (SpA) (nr-axSpA) mit einer Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren und mit Nachweis der Krankheitsaktivität zu Baseline (BL) randomisiert wurden. Klinische, laborchemische und MRT-Effektivitätsparameter wurden getrennt für AS und nr-axSpA analysiert [2]. Klinische, laborchemische und MRT-Effektivitätsparameter wurden getrennt für AS und nr-axSpA analysiert. Mittlerwerte (Standardabweichungen), wenn nicht anders gekennzeichnet, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Zusammenfassung: Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis (SpA) (nr-axSpA) mit einer Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren und mit Nachweis der Krankheitsaktivität zu Baseline (BL) randomisiert wurden. Klinische, laborchemische und MRT-Effektivitätsparameter wurden getrennt für AS und nr-axSpA analysiert. Mittlerwerte (Standardabweichungen), wenn nicht anders gekennzeichnet, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Ergebnisse: Die statistische Auswertung zeigte, dass Patienten mit früher axialer Spondyloarthritis (SpA) (nr-axSpA) mit einer Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren und mit Nachweis der Krankheitsaktivität zu Baseline (BL) randomisiert wurden. Klinische, laborchemische und MRT-Effektivitätsparameter wurden getrennt für AS und nr-axSpA analysiert. Mittlerwerte (Standardabweichungen), wenn nicht anders gekennzeichnet, sind in Tabelle 1 aufgeführt.
mit physiologischen, altersbedingten Veränderungen im Knorpel gesunder Personen vergleichen.



Adipokine Adiponektin (Ad), Resistin (Res) und Visfatin (Vis), sind für ihre Assoziation mit der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA) bekannt. Sie werden neben Adipozyten auch von Osteoblasten, Osteoklasten und Chondrozyten gebildet. Im Gegensatz zu ihrer gelenkzerstörenden Eigenschaft bei der RA ist die Rolle der Adipokine bei der Osteophytenentstehung bei der OA noch unklar. Daher wurde die Adipokinexpression in Osteophyten und in Zellen des Knochenaufbaus untersucht, sowie deren Effekt auf diese Zellen.

**Methoden:** Osteophyten, Knorpel und Osteoblasten wurden aus Kniegelenken von OA Patienten gewonnen. Serienschnitte des Knochengewebes wurden mit Masson-Trichrom und TRAP gefärbt und anhand eines Scores unterschieden (Stadium 1: keine Ossifikation, nur Knorpel und Bindegewebe, Stadium 5: verknocherter Osteophyt mit Knorpel und ossifizierten Umbauzonen, < 10% Bindegewebe). Anschließend wurde eine Immunhistochemie zum Nachweis von alkalischer Phosphatase, Kollagen Typ 2, Ad, Res und Vis durchgeführt. Osteoblasten wurden mit Ad oder Res stimuliert und mittels ELISA die Induktion von IL-6, IL-8 und MCP-1 untersucht.

**Ergebnisse:** Ad, Res und Vis waren in Osteoblasten und in allen Osteophytenstadien nachweisbar. In nicht verknochtenen Osteophyten waren vor allem Ad und in geringerem Maße Res und Vis in Bindegewebszellen detektierbar. In verknochtenen Osteophyten (Stadium 2-5) war eine Kolokalisation aller drei Adipokine mit Osteoblasten sowie von Res und Vis mit Osteoklasten zu beobachten. In Osteophyten aller Stadien war Ad in Blutgefäßen und Vis in etwa 50% der Chondrozyten nachweisbar. Die Stimulierung von Osteoblasten mit Ad führte zur erhöhten Produktion von IL-6 (2,6-fach), IL-8 (4,9-fach) und MCP-1 (2,1-fach). Im Gegensatz dazu führte Res zu einer leichten, nicht signifikanten Reduktion dieser Faktoren. Die Osteoblastenpopulationen wiesen starke Unterschiede in ihrer Basis-Expression von IL-6, IL-8 und MCP-1 sowie in ihrer Reaktionsfähigkeit auf Ad und Res auf.

**Schlussfolgerung:** Die Expression von Ad und Vis im Bindegewebe und Knorpel von Osteophyten legt nahe, dass sie an der frühen Osteophytenentstehung beteiligt sind. Die Präsenz von Res und Vis in Osteoblasten und Osteoklasten der verknochtenen Osteophyten deutet auf deren Rolle beim Knochenumbau in späteren Osteophytenstadien hin. Ad bzw. Res beeinflussen die Sekretion von Entzündungsmediatoren durch Osteoblasten. Somit sind Ad, Res und Vis vermutlich in verschiedenen Stadien der Osteophytenbildung beteiligt und beeinflussen dabei in unterschiedlichem Maße die Zellen des ossären Matrixumbaus. Gefördert durch das ANCYLOSS-Projekt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).
Background. Cigarette smoking was found to be associated with functional impairment [1, 2] and radiographic severity of ankylosing spondylitis (AS) [3, 4] in cross-sectional studies. However, due to lack of prospective data, the relationship between smoking and the development of structural damage in the spine in AS remains unclear.

Objective. The objective of the current study was to investigate the relationship between smoking and radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis (SpA) including AS.

Methods. In total, 210 patients with axial SpA (115 with AS according to the modified New York criteria and 95 with non-radiographic axial SpA) from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) were included in the current study. Spinal radiographs from baseline and after 2 years of follow-up were scored independently by two trained readers according to the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) independently by two trained readers, who were blinded for time points and all clinical data. Significant radiographic spinal progression was defined as mSASSS worsening by ≥2 units after 2 years. Smoking status and smoking intensity (non-smoker, 10 cigarettes a day and less, 11 to 20 cigarettes, and more than 20 cigarettes a day) was assessed every 6 months during 2 years of follow-up.

Result. 139 patients (66.2%) were considered to be non-smokers throughout the entire follow-up period of 2 years, 43 patients (20.5%) smoked 10 cigarettes a day and less (as a mean over two years), 22 patients (10.5%) smoked 11-20 cigarettes and only 6 patients (2.8%) smoked more than 20 cigarettes a day and, therefore, were pooled with the group of 11-20 cigarettes a day. Smoking status at baseline itself was found to be an independent predictor of radiographic spinal progression (mSASSS worsening ≥2 units after 2 years): odds ratio (OR) for progression was 2.75 (95% CI 1.25-6.05), p=0.012 in smokers vs non-smokers. After adjustment for other risk factors (baseline syndesmophytes and elevated serum C-reactive protein), this association remained significant: OR=2.52 (95% CI 0.96-6.05), p=0.037. When the dose-dependent relationship was analyzed, significant radiographic progression was observed in 10% of non-smokers vs 18.6% in those who smoked up to 10 cigarettes a day (OR=2.0, 95% CI 0.85-4.3), p=0.14 vs 28.6% in patients who smoked more than 10 cigarettes a day (OR=3.6, 95% CI 1.3-9.6), p=0.012 vs non-smoking.

Conclusion. Tobacco smoking has a clear dose-dependent effect on radiographic spinal progression in axial SpA with the highest progression risk in those who smoke more than 10 cigarettes a day.

References. 1. Ward MM, et al. Arthritis Rheum 2005;53:730-7. 2. Mattey DL, et al. J Rheumatol 2003;30:2608-15. 3. Ward MM, et al. Arthritis Rheum 2009;61:859-66. 4. Chung HY, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:809-16.
Conclusion. Elevated serum level of VEGF is predictive for radiographic spinal progression in patients with axial SpA. This effect was especially evident in patients who were at high risk for progression due to the presence of syndesmophytes at baseline and it was independent of other risk factors.

References. 1. Poddubnyy D, et al. Arthritis Rheum 2012;64:1388-98. 2. Patil AS, et al. J Cell Physiol 2012;227:1298-308.

P117 Klone T-Zell-Populationen finden sich gehäuft bei kardialer Beteiligung im Rahmen von Hypereosinophilen Syndrom und Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis

F. Arndt1, M. Brüggemann2, F. Moosig3
1Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland, 2Städtisches Krankenhaus Kiel, Labor für hämatologische Spezialdiagnostik, Kiel, Deutschland, 3UKSH + Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland

Einleitung: Klone T-Zellen wurden bei Hypereosinophilie Syndrom (HES) in unterschiedlicher Frequenz nachgewiesen. Die pathophysiologische Funktion dieser Zellen ist unklar. Es sollte untersucht werden, ob sich die Patienten mit signifikanter Hypereosinophilie (s.u.) und Nachweis klonaler T-Zell-Populationen nach klinischen Kriterien von den Patienten mit polyklonalem T-Zell-Profil unterscheiden.

Methoden: Alle Patienten mit Hypereosinophilie wurden im Rahmen der Ursachenabklärung einer T-Zell-Klonalitätsdiagnostik mittels molekularer Analyse des T-Zell-Rezeptor (TCR) Genumlagerungsprofils mittels standardisierter Konsensus-PCR aus peripherem Blut und/oder Knochenmark unterzogen. Für die wissenschaftliche Auswertung wurden nur Patienten mit mindestens einmalig dokumentierter Eosinophilie von mehr als 1500/µl einbezogen. Sekundäre Ursachen wie Infektionen oder Neoplasie mussten ausgeschlossen sein. Für die wissenschaftliche Auswertung erfolgte über den exacten Fisher-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test.

Ergebnisse: 101 Patienten (zwischen Januar 2010 und Mai 2012) konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Bei 46/101 Patienten (46%) ließen sich in Blut und/oder Knochenmark molekulargenetisch monoklonale T-Zell-Expansionen nachweisen, bei 45 der 46 Patienten (98%) über die Detektion von (oligo)klonalen TRG und/oder TCRD Genumlagerungen. Patienten mit Nachweis klonaler T-Zellen waren älter bei Erstmanifestation (52±5,9 bzw. 42±1,8; p<0,05) und Diagnosestellung (52±5,9 bzw. 46±1,8; p<0,05). Eine Vaskulitis zeigte sich bei 22% dieser Patienten im Vergleich zu 38% bei der Patienten mit polyklonalen TCR Genumlagerungsprofil (p= 0,05). In der Gruppe mit Nachweis klonaler T-Zellen wurde signifikant häufiger eine kardiale Beteiligung diagnostiziert (67% vs. 40%; p=0,016).

Schlussfolgerung: Klone T-Zellen unklarer Signifikanz lassen sich bei HES und EGPA nachweisen und eignen sich nicht, zwischen diesen beiden Krankheitssyndromen zu differenzieren. Sie finden sich vermehrt bei Patienten mit kardialer Beteiligung. Weitere Untersuchungen sollten klären, ob diesen Zellen hierbei eine pathophysiologische Funktion zukommt.
Knochenveränderungen bei Psoriasispatienten sind frühe Anzeichen einer Psoriasisarthritis

S. Finzel1, R. Renner1, M. Englbrecht1, G. Schett1, M. Stcherling1, J. Rech1
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland

Ziel: Seit Kurzem sind autoinflammatorische Prozesse wie Enthesitiden, die zur Entzündung des Periosts führen, in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Der exakte Mechanismus der Enthesitis und die Ausbreitung der Entzündung auf den Knochen sind jedoch noch nicht vollständig erforscht. Die Nagelplatte, der darunterliegende Knochen und die Verankerungsstrukturen der Enthesen sind anatomisch eng benachbarte Strukturen. Unsere Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Psoriasis und Veränderungen des periartikulären Knochens besteht.

Methoden: 30 Psoriasispatienten (PSO) aus der Hautklinik der Universität Erlangen (19 Männer, 11 Frauen; mittleres Alter 49,47±14,01 Jahre) wurden von zwei Rheumatologen klinisch untersucht und erhielten ein hochauflösendes Computertomogramm (high-resolution peripheral quantitative CT, HR-pQCT) der Metakarpophalangealgelenke (MCP) 2-4. Knochenresorptions- und neubildenden und Oberflächenveränderungen wurden semiquantitativ und metrisch erfasst.

Ergebnisse: 17/30 der PSO-Patienten zeigten typische Knochenveränderungen, wie bereits von unserer Gruppe bei Psoriasisarthritis beschrieben (tPSA). 7/30 hatten eine etablierte PSA (ePSA), bei 5/30 fanden sich keine spezifischen Knochenveränderungen (gesunder Knochen, GK).

Knochenresorptionsprozesse (tPSA) der MCP 2-3 waren signifikant höher als MCP 4-5 bei tPSA-Kranken als bei ePSA-Patienten (mittlere Anzahl 1,61/0,88 vs 2,95/1,63). Interessanterweise traten sowohl bei der tPSA als auch bei der GK häufiger KN an der MCP 3 oder 4. Gesamtzahl und Score der KN waren bei GK und tPSA nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit ePSA zeigten dagegen deutlichere KN als HB und tPSA-Patienten (mittlere Größe 7,44m/4,2 vs tPSA: 4,42, ePSA: 4,47). In der detaillierten Untersuchung der einzelnen Finger fanden sich jedoch mehr KN bei der tPSA (MCP2: 5/4, MCP3: 4/3, MCP4: 2,98/1,5) als bei der ePSA (3,5/3, 2,98/2, 1,5) und bei Knochengesunden. Ferner fand sich bei der Analyse des Oberflächenflächen eines messenden Korrelationen der Phalanugenbälken 2 und 3 auf, jedoch nur bei der ePSA auch umnar und radial an den MCP-Köpfchen. Ferner fand sich bei der Analyse des Oberflächenflächen einer ausgedehnten Kortikalis in der tPSA-Kohorte im Gegensatz zur ePSA- oder GK-Kohorte (tPSA: 2,4, 3,5; D3: 4,75/3,5; D4: 6,75/6; ePSA: 2,98/5, 3,75/5, 3,5/3,5, HR-pQCT und MRT im Verlauf geplant.

Diskussion: Bereits bei asymptomatischen Patienten mit Psoriasis lassen sich mit HR-pQCT periartikuläre Knochenveränderungen finden, die typisch für PSA sind. Inwieweit eine entsprechende frühe Behandlung folgen sollte, müssen weitere Studien zeigen. Aktuell ist eine engmaschige Verlaufs kontrolle sowie eine erneute Bildgebung mittels HR-pQCT und MRT im Verlauf geplant.

Entwicklung eines ICF-basierten Gesundheitsindex zur Erfassung der Krankheitslast bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis – Internationales Projekt unter der Leitung von ASAS.

U. Kiltz1, D. van der Heijde2, A. Boonen2, A. Cieza2, J. Braun2
1Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhrgebiet, Deutschland

Einleitung: Die Krankheitslast bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis (AS) ist erheblich. Innerhalb der internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) ist für Patienten mit AS ein sogenanntes “Core Set” durch Assessments of SpondyloArthritis international Society (ASAS) definiert worden, welches typische und relevante Einschränkungen erfasst. Bisher existiert kein ICF-basiertes Messinstrument zur Erfassung der ganzen Bandbreite der Einschränkungen bei Patienten mit AS.

Zielsetzung: Die Entwicklung eines Messinstruments zur Erfassung der Krankheitslast bei Patienten mit AS basierend auf dem Boden des ICF Core Sets für AS.

Methode: Die Entwicklung des Gesundheitsindex wird in 5 Phasen durchgeführt.

Tabelle: Entwicklungphasen des ASAS Gesundheitsindex

| Phase      | Ziel                                                                 | Methode                                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| I          | Preparationsphase                                                     | „Linkage“ der verschiedenen Instrumente zu den ICF Kategorien |
| II         | 1. internationale Studie                                              | Reduktion der Fragment am Gesundheitsindex.  |
|            |                                                                      | Faktorenanalyse, Raschanalyse, Spearman rank Koeffizienten. |
| III        | Expertenrunde                                                        | Übereinkunft über Vorläufigen Version         |
|            |                                                                      | Nominaler Konsensus Prozess                   |
| IV         | 2. internationale Studie                                              | Validierung der Vorläufigen Version, weitere Reduktion der Fragment am Gesundheitsindex. |
|            |                                                                      | Testung psychometrischer Eigenschaften, Raschanalyse. |
| V          | Konsensus Treffen                                                     | Übereinkunft über Endversion                   |
|            |                                                                      | Nominaler Konsensus Prozess                   |

Ergebnisse: Phase 1: Die Fragmentsammlung beinhaltet 251 Fragen in 44 Kategorien. Fragmentsammlung besteht aus verschiedenen Instrumenten, die Symptome und eine beeinträchtigte Funktionsfähigkeit bei Patienten mit AS erfassen. Phase 2: Durchführung einer internationalen Querschnittsstudie in 4 Kontinenten mit 1915 AS Patienten (mittleres Alter 51,2±3,6, 53% männlich, BASDAI 5,5±2,4). Bei 82 Items des ICF Kapitels Funktionsfähigkeit konnte eine Unidimensionalität bestätigt und die Abwesenheit einer differenziellen Item-Funktion (DIF) gezeigt werden. 32 Items des ICF Kapitels Funktionsfähigkeit zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Personenwerten und ICF Kategorie (Korrelationskoeffizient 0,04 - 0,45). Phase 3: Basierend auf den Ergebnissen der Phase 2 und vorab definierter Kriterien zur Selektion, wählte ein Expertenkomitee 50 Items aus dem Kapitel Funktionsfähigkeit und 16 Items aus dem Kapitel Umweltfaktoren aus.

Diskussion: Die Fragmentsammlung konnte erfolgreich auf 66 Items reduziert werden. Diese Items repräsentieren die gesamte Bandbreite der möglichen Funktionseinschränkungen von AS Patienten. Die vorläufige Version wird derzeit in einer zweiten internationalen Studie gestes-
tet, um die endgültige Version des ASAS Gesundheitsindex zu entwickeln. Die endgültige Version kann als neuer Kompositionsindex zur Erfassung relevanter Informationen über den Gesundheitszustand und die Krankheitslast von Patienten mit AS dienen.

P121
Topuhsformation reguliert die Entzündung in der Gichtarthritis
C. Schorn1, L. Munoz2, M. Hoffmann1, G. Schett1, M. Herrmann1
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland
Gichtarthritis ist die häufigste Form der entzündlichen Gelenkerkrankungen, die ausgelöst wird, wenn Harnsäurekristalle in natriumreichem Medium als nadelförmige, pro-inflammatorische Monosodiumurat (MSU) Kristalle ausfallen und eine Entzündung in den Gelenken verursachen. Ein akuter Gichtanfall ist in der Regel innerhalb einer Woche selbstlimitierend, obwohl MSU Kristalle noch mikroskopisch nachweisbar sind. Für dieses große Mysterium der Gichtarthritis stellten wir ein Modell auf, welches beschreibt, dass aggregierte „Neutrophile extrazelluläre Traps“ (NETs) zur Limitierung der MSU-induzierten Entzündungsreaktion beitragen. Werden Granulozyten mit MSU inkubiert, so induzieren diese in niedriger Zeldichte, typisch für die frühe Phase eines Gichtanfalls, NETs und große Mengen an pro-inflammatorischen Zytokinen, was zur Entstehung der Entzündung beiträgt. In hoher Zeldichte jedoch, repräsentativ für die späte Phase der Gewebeinfiltration, aggregieren NETs und formen MSU-haltige Gichttophi. Diese aggregierten NETs fangen Zytokine ab und degradieren diese proteolytisch. Der Abbau der Zytokine unterbricht daraufhin den positiven Feedback-Kreislauf der Neutrophilen-Rekrutierung und Zytokinfreisetzung und fördert letztlich die Auflösung der Neutrophil-verbundenen Entzündung. In vitro wurde die proteolytische Eigenschaft der Gichttophi belegt und durch Hemmung der neutrophilen Elastase und Proteasen 3 inhibiert. In vivo zeigten neutrophil cytosolic factor 1-defizierte (Ncf-1**-) Mäuse, die als Folge einer ROS-Defizienz NETs/Tophi nur vermindert formen können, im Gegensatz zu Wildtyp Mäusen eine chronische Inflammation mit Knochenveränderungen nach MSU Injektion, was unser beschriebenes Modell der NETs/Tophusformation und anschließender Limitierung der Inflammation bestätigt.

P122
Bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangitis (Churg Strauss Syndrom)
F. Arndt1, F. Moosig1
1Klinikum Bad Bramstedt, Rheumatologie, Bad Bramstedt, Deutschland
Einleitung: Durch Verbesserungen in Therapie und Diagnostik konnten in jüngeren Kohortenstudien eine annähernde Normalisierung der Sterblichkeit bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangitis (EGPA; Churg-Strauss-Syndrom) erreicht werden. Damit tritt die Behandlung der Langzeitfolgen, sowohl der Erkrankung als auch der Therapie in den Vordergrund des medizinischen Interesses. Fragestellung: Welches sind die führenden Probleme von Patienten mit Churg-Strauss-Syndrom in Krankheitsremission? Methoden: Es wurden konsekutive EGPA Patienten eingeschlossen, die einer umfassenden Re-Evaluation unterzogen wurden und bei denen eine Remission der Erkrankung (BVAS 0, Prednisolon ≤7,5mg/d) festgestellt wurde. Bei diesen wurde der Vasculitis Damage-Index (VDI) bestimmt und die wesentlichen Folgeschäden erfasst. Ergebnisse: Es wurden 94 Patienten eingeschlossen. Der Zeitpunkt der Er mittlung des VDI lag im Median 71 Monate (Range 0 bis 290 Monate) nach Erstdiagnose. Der mittlere VDI lag bei 3,7 (2-17). Als häufigste Krankheitsfolgen fanden sich eine Neurophylie (n=70), eine symptomatische Herzinsuffizienz (n=20), neurologische Defizite in Folge EGPA-bedingter Apoplexien (n=10) und irreversible bronchiale Obstruktionen (n=4). An therapieassoziierten Schäden wurden festgestellt: Osteoporose (n=19), Katarakt (n=13), Diabetes mellitus (n=7), Immunglobulinmangel (n=7), Gliakreis (n=4) und hämorrhagischen Zystitiden (n=3). Schlussfolgerung: EGPA-Patienten weisen in hohem Maße irreversible Krankheits- und Therapiefolgen auf. Es sollten Strategien zu einer früheren Diagnosestellung sowie zur weiteren Glukokortikoidreduktion entwickelt werden.

P123
Rituximab zur Therapie der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangitis (Churg Strauss Syndrom)
C. Dubrau1, F. Arndt2, F. Moosig2
1Klinikum Bad Bramstedt, Rheumatologie und Immunologie, Hamburg, Deutschland, 2Klinikum Bad Bramstedt, Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland, 3UKSH + Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland
Einleitung: Rituximab ist in der Remissioninduktion der ANCA assoziierten Kleingefäßvasculitiden gleichwertig zu Cyclophosphamid und auch bei refraktären und rezidivierenden Verläufen sehr gut wirksam. Bisher gibt es nur kleinere Studien bezüglich der Wirksamkeit bei der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangitis (EGPA).

Fragenstellung: Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab zur Therapie der EGPA in einem monozentrischen Kollektiv.

Methoden: Retrospektive Auswertung aller Patienten die zwischen 06/2007 und 06/2012 Rituximab erhalten haben und Charakterisierung hinsichtlich unterschiedlicher Organmanifestation, Vor- und Begleittherapie, Krankheitsaktivität (BVAS), Krankheitsausdehnung (DEI), Aktivitätsmarker (Eosinophilenzahl, ECP, CRP, BSG und ANCA-Titer) festgestellt wurden. Bei diesen wurde der Vasculitis Damage-Index (VDI) bestimmt und die wesentlichen Folgeschäden erfasst. Ergebnisse: Insgesamt 11 Patienten bekamen RTX aufgrund unterschiedlicher Organmanifestationen (1 Nierenbeteiligung, 4 Schwerpunkt-PNP, 2 Hautbeteiligungen, 7 HNO-Beteiligungen, 9 pul monale Beteiligungen, 2 Myositen, 1 Episkleritis, 1 GI-Beteiligung). Im Median waren 3 Organsysteme (1-5) betroffen. Der häufigste Grund für die RTX Therapie war ein rezidivierender (37%) oder refraktärer (45%) Verlauf unter Cyclophosphamid, zwei Patienten bekamen Rituximab als „first line“ Therapie bei jungem Alter und Kinderwunsch. Von 11 Patienten erreichte einer eine Vollremission, 8 eine Teilremission (da von 4 eine Verbesserung und 4 eine Stabilisierung) und zwei Patienten blieben refraktär. Vortherapie oder Begleittherapie hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieverlauf. Patienten die eine Voll- oder Teilremission erreichten hatten eine signifikante Abnahme (p < 0,05) des BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), des DEI (Disease Extent Index) und des Steroidbedarfs. Auch die weiteren serologischen Aktivitätsmarker (Eosinophilenzahl, ECP, CRP, BSG und ANCA-Titer) fielen. Nach einem medianaen Follow-up von 7 Monaten (4-38) kam es zu einem major Rezidiv (lymphozytäre Alveolitis). Eine erneute Therapie mit RTX führte zu einer Vollremission. Infektionen (bronchopulmonale Infekte, Pneumonien) traten bei drei der Patienten auf.

Schlussfolgerung: Insgesamt zeigt sich ein gutes Ansprechen der Patienten auf die RTX Therapie (4 Vollremission, 8 Teilremission, 2 refraktäre Verläufe) mit Abnahme der klinischen (BVAS, DEI, GC-Bedarf) Aktivitätsmarker.
Geriatrie 1

P124
Advanced Glycation Endproducts and Outcome geriatischer Patienten

H. Hartmann1, M. Gogol1, A. Simm2
1Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland, 2Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung, Halle, Deutschland

Background: The accumulation of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) in skin and blood is associated to diabetes mellitus, cardiovascular diseases and the loss of cognitive function. In general AGEs are seen as a biomarker of ageing. So far there is no equivalent data concerning geriatric patients.

Question: Is there an association between the level of AGEs in skin and blood and the functional outcome in geriatric inpatients?

Setting: Geriatric department for acute, subacute and rehabilitation care.

Methods: Examination of all patients, admitted within a period of 10 weeks, who were willing to participate; excluding all medically unstable or isolated patients and those, who were otherwise incapable (non-compliant, unable or unwilling to communicate). AGEs were measured using an AGE-Reader via autofluorescence (DiagnOptics) in the skin. Blood results of AGEs are not yet analyzed. Furthermore, parameters of cardiac function (longterm ECG, Ankle Brachial Index), body composition, blood sugar (glycosylated hemoglobin), cholesterol and vitamin D levels were assessed. For functional assessment Barthel Index, Timed up & Go and handgrip via vigorimeter were used. Standard and additional assessments of various domains were done to.

Results: 196 patients were included: 69 of them were male (M), 127 female (F). Due to partial patient data, we included 56 M und 108 F in this analysis. The average age of M was 78.3±8.5, compared to F 81.7±7.0 years (p=0.007). The MMSE results were ranking from 23.2±4.9 (M) to 23.4±4.6 (F, p=0.902) points. The handgrip measurements showed for M 25.3±10.2/23.8±9.8 kg and for F 15.0 ±6.6/13.3±6.4 kg (p=0.902) points. The MMSE results were ranking from 23.2±4.9 (M) to 23.4±4.6 (F, p=0.902) points. The handgrip measurements showed for M 25.3±10.2/23.8±9.8 kg and for F 15.0 ±6.6/13.3±6.4 kg (p=0.902). AGEs were measured using an AGE-Reader via autofluorescence (DiagnOptics) in the skin. Blood results of AGEs are not yet analyzed. Furthermore, parameters of cardiac function (longterm ECG, Ankle Brachial Index), body composition, blood sugar (glycosylated hemoglobin), cholesterol and vitamin D levels were assessed. For functional assessment Barthel Index, Timed up & Go and handgrip via vigorimeter were used. Standard and additional assessments of various domains were done to.

Discussion: Significantly higher AGEs levels were found in male patients. This may be the result of a higher risk exposition of men. Results showed that the linear correlation of AGEs and age was no longer significantly measurable in our population. Possibly this is caused by multimorbidity. A modest correlation for functional status (measured through BI) and handgrip was proven. We observed the strongest correlation between BI improvement and AGEs. We did not yet take into account that cases with patients aged ≤ 70 and ≥ 90 years and a number of those cases smaller than 10 could lead to distortion of results.

P125
Mini-Nutritional-Assessment und Body-Impedanz Analyse zur frühzeitigen Detektion eines Ernährungsrisikos bei mobilen älteren Patienten im Akutkrankenhaus

H. Burkhardt1, A. Schicker1, U. Sperling2, H. Leveling3
1Universitätsmedizin Mannheim, IV. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Sowohl das Ernährungsassessment als auch die Body-Impedanz-Analyse sind als Verfahren zum frühzeitigen Erkennen eines Ernährungsrisikos bei älteren Patienten etabliert. Allerdings ist bisher unklar wie effektiv diese Methoden im Setting eines Akutkrankenhaus- eles eingesetzt werden können, um dort verdeckte Risiken besonders bei denjenigen Patienten, die noch nicht offensichtlich von einer Mangelernährung betroffen sind, frühzeitig darstellbar zu machen. Ebenso ist unklar, inwiefern sich diese beiden Methoden überlappen.

Methoden: Ältere, selbständig lebende Patienten über 65 Jahre, die stationär in einer akutgeriatrischen Behandlung aufgenommen worden waren, wurden mittels Mini-Nutritional-Assessment (MNA), geriatri- schem Assessment, dem cumulative illness risk score (CIRS) und der Body-Impedanz-Analyse (BIA) untersucht. Der Skeletalmuskel-Index (SMI) wurde aus den BIA-Daten abgeleitet. Ausschlusskriterien waren schwerer Deconditioning, implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator, chronische Immobildierung oder Terminalphase einer chronischen Erkrankung bzw. dominantes palliatives Behandlungskonzept.

Ergebnisse: 19 Männer und 43 Frauen wurden in die Studie eingeschlos- sen, sie waren wegen einer breiten Palette von Akuterkrankungen stationär aufgenommen worden (kardiovaskuläre Erkrankungen, Stürze und Synkopen, sowie Infektionen). Das mediane Alter betrug 79 Jahre, BMI<22kg/m², SMI<6.76kg/m² bei Frauen. Bei Männern und MNA-Score < 23,5 galten als Risiko für eine Mangelernährung bzw. Sarkopenie. Mindestens einer dieser Faktoren war positiv bei 39 Patienten (69,9%), zwei Faktoren waren positive bei 8 Patienten (13,1%) und alle drei Faktoren waren positive bei 7 Patienten (11,5%). Eine Faktor-Analyse, die zusätzlich Handgrieffläche, Geschlecht, Lebensalter, basale Funktionalität (ADL) und CIRS berücksichtigte, gruppier- te nach zwei Faktoren: Funktionalität, beschrieben durch Alter, Geschlecht, ADL einerseits und Körperzusammensetzung, beschrieben durch BMI und SMI andererseits. MNA lud in diesem Zusammenhang auf beide Faktoren.

Diskussion: Diese kleine Pilotstudie kann zeigen, daß auch unter denjenigen älteren Patienten in der Akutgeriatrie, die nicht bereits offenkundig Malnutrition aufweisen ein hoher Prozentsatz bereits Risiken hierfür aufzeigt, die mit Hilfe des MNA und der BIA entdeckt wer- den können. Hier findet sich eine beträchtliche Überlappung beider Methoden jedoch keine komplette Kongruenz, so daß MNA und die BIA-Messung sich insgesamt ergänzen. Der MNA erkennt in diesem Kontext aufgrund seiner heterogenen Architektur mehrere Dimensionen des Malnutritionsproblems und fokussiert nicht nur auf Körperzusammensetzung oder Anthropometrie.

P126
Impfstatus geriatrischer Patienten in Thüringen - Erhebung, Impfrate, Einflussfaktoren

H. Stefani1, U. Wedding2, A. Kwetkat1
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Klinik für Geriatrie, Jena, Deutschland, 2Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Jena, Deutschland

Einleitung: Impfen sind einer der wichtigsten primärpräventiven Maßnahmen zur Reduktion der Morbidität und Mortalität durch Infektionserkrankungen. Ältere Menschen sind auf Grund der Immunsenescenz und der oft vorliegenden Multimorbidity einem erhöhten
P127 Geriatrische Früherholung – Chance auch für Hochbetagte?

A. Kwetkat, T. Lehmann, A. Wittrich
1Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Klinik für Geriatrie, Jena, Deutschland, 2Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Jena, Deutschland, 3Bundesverband Geriatrie e.V., Berlin, Deutschland

Immer wieder steht die Geriatrie vor dem Problem, dass im Versorgungsalltag in Deutschland „Nicht-Geriatrische“ darüber entscheiden, ob ein alter bzw. hochaltrriger Patient Leistungen der geriatrischen Früherholung erhält. Hierbei kommt es in Unkenntnis oder Fehlbewertung der möglichen Erfolge einer Früherholung für diese Patientengruppe insbesondere mit Blick auf die Vermeidung oder Hinauszögerung einer Pflegebedürftigkeit durchaus zu einer nicht adäquaten Patientenallokation in der stationären Versorgung. Um diese Fehallokation zu vermeiden, werden aussagekräftige Screening-Instrumente benötigt.

Ziel des durch die Wilhelm-Woort-Stiftung geförderten Projektes „Erfassung und Beurteilung der Multimorbidität und Funktionalität geriatrischer Patienten anhand der Datensätze einer zentralen geriatrispspezifischen Datenbank“ war es, die Frage zu beantworten, ob anhand der Datensätze aus Gemida sPro Morbiditätsmuster zu identifizieren sind, die mit einem positiven oder negativen Outcome einer geriatrischen Früherholung verbunden sind. Berücksichtigt wurden die die Daten aus 85 akutstationären geriatrischen Einrichtungen für das Zeitraum 01/06 – 12/09.

Folgende Parameter wurden analysiert: Alter, Geschlecht, Verweildauer, Mortalität, Haupt- und Nebendiagnosen, Prozeduren unter besonderer Berücksichtigung der Prozedurenkodes der geriatrischen Früherholung, Multimorbidität (Charlson Comorbidity Index (CCI)), Anzahl erkannter Organsysteme mit kumulativer Illness Rating Scale für geriatrische Patienten (NAOS der CIRS-G) mit Blick auf die Outcomeparameter wie Barthel-Index, TUG sowie FRPP-Einstufung.

Entgegen der Hypothese sind keine Morbiditätsmuster identifizierbar, die einen Ansatz für ein valides Vorhersagemodell bieten könnten. Die Datenanalyse hat klar gezeigt, dass entgegen mancher Vorurteile die Patienten in der Akutgeriatrie zwar bei Aufnahme deutliche Einschränkungen hinsichtlich ihrer Funktionalität bzw. Selbsthilfekompetenz aufweisen, dennoch mehrheitlich bezogen auf die benannten Outcomeparameter signifikant und klinisch relevante Fortschritte verzeichnen – dies gilt auch für hochaltrige Patienten bzw. bei Bestehen einer Demenz.

E. Schrader, S. Ehrhardt, C. Sieber, D. Volkert
1Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns (Geriatrie), Nürnberg, Deutschland

P128 Schmerz & Krankheit gefährden im Wesentlichen den Ernährungszustand von Patienten einer geriatrischen Tagesklinik

E. Schrader, S. Ehrhardt, C. Sieber, D. Volkert
1Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns (Geriatrie), Nürnberg, Deutschland

Hintergrund und Ziel: Die Prävalenz von Mangelernährung (ME) im Alter ist gut untersucht, allerdings gibt es bisher nur wenige Daten von Patienten in geriatrischen Tageskliniken (GTK) und den zugrunde liegenden Ursachen. Das Ziel der Studie war es den Ernährungszustand von Patienten einer GTK zu erfassen und bei Vorliegen von ME oder einer Risikosituation für ME Mögliche Ursachen zu bestimmen.

Methoden: Im Erhebungszeitraum von Mai 2011 bis März 2012 wurden bei allen Patienten über 75 Jahre, ohne auffällige kognitive Einschränkungen (Mini Mental State Examination ≥ 17 Punkte) nach Aufnahme in die GTK der Ernährungszustand mittels Mini Nutritional Assessment (MNA) bestimmt. Bei Vorliegen von ME oder dem Risiko für ME wurden anhand standardisierter Fragebögen mögliche Ursachen (Medikation, Schmerzen, Erkrankungen, neuropsychologische Probleme, Kau-/Schluckbeschwerden, Einsamkeit, gestörte Geschmacks- und Geruchswahrnehmung) erfasst und deren Häufigkeiten berechnet.

Ergebnisse: Von 279 Probanden (71,7% weiblich; 81,4 ± 4,3 Jahre) waren 9 (3,2%) mangelernährt und 55 (19,7%) wiesen ein Risiko für ME auf. Die nachfolgende Befragung von 63 Probanden mit ME oder Risiko für ME ergab, dass 90,5% mehr als drei Medikamente einnahmen. 71,4% litten unter Schmerzen, die bei 71,1% dieser Patienten chronisch waren und 65,1% hatten eine akute Erkrankung. 50,8% der Probanden hatten neuropsychologische Probleme. 33,3% fühlten sich einsam und 28,6% hatten einen schlechten Appetit. Während 23,8% der Probanden von Kaubeschwerden berichteten, wurden Schluckbeschwerden eher selten genannt (11,1%). Beeinträchtigte Geschmacks- und Geruchswahrnehmung (1,6%) wurden nur vereinzelt angegeben.

Fazit: Laut MNA hatte knapp ein Fünftel der geriatrischen Tagesklinikpatienten ohne schwere kognitive Einschränkungen ein Risiko für ME und nur wenige waren mangelernährt. Bei den Ursachen dominierten gesundheitliche und psychische Probleme mit möglichem Einfluss auf den Ernährungszustand. Da eine ursachenorientierte Therapie einer Verschlechterung des Ernährungszustandes entgegenwirken kann, wäre eine
systematische Erfassung von Ernährungsrisiken der ME in geriatrischen Einrichtungen sinnvoll.

P129
Forschungsförderung in der Geriatrie mit Fokus auf Studierende der Medizin

H. Hartmann', M. Gogol
'Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

Zielsetzung: Die Tätigkeit in der Geriatrie soll gefördert und zugleich das Interesse Studierender geweckt werden, wissenschaftlich zu arbeiten. Ziel ist die Promotion im Gebiet der Geriatrie.

Struktur: 4 bis 6 Wochen Famulatur in einer geriatrischen Fachabteilung unter Einschluss: 1. eines Curriculums zu Prinzipien wissenschaftlichen Arbeitens in der Medizin (z.B. Entwicklung einer Fragestellung, Literaturrecherche, Statistikgrundlagen, Pre-Test einer Fragestellung, Studiendurchführung, Grundsätze wissenschaftlicher Studien einschließlich Good Clinical Practise (GCP) und wissenschaftlichen Publizierens, Karriereentwicklung etc.) sowie 2. der Entwicklung und Formulierung der Fragestellung. 3. Im Anschluss 3-monatige Durchführung des Forschungsprojektes und 4. darauffolgend eine 8-wöchige Auswertungsphase mit Verfassen der ersten Version der Promotionsarbeit.

Zusammenfassung und begleitende Angebote: Mit der Vorbereitung (Famulatur) und Nachbereitung (Auswertung und geschriebener Erstversion) wäre diese Zeit als ein Forschungssemester zu definieren. Ziel soll sein, dass die definitive Promotion nach 12 Monaten fertiggestellt ist. Außerdem sollen die Ergebnisse bei einem nationalen und internationalen Kongress vorgestellt werden. Um finanzielle Hürden für Interessierte zu vermeiden und das Modell somit für alle Studierenden interessant zu gestalten, sollte der kalkulierte Zeitraum auf 400-Euro-Basis bezahlt werden. Das Projekt sollte von einer nationalen Promotionsgruppe begleitet werden. Alle hier Promovierenden würden sich in einem 6- bis 8-wöchentlichen Abstand mit ihren Mentoren (= vor Ort Betreuenden einer ggf. nicht-universitären Einrichtung, wenn das Projekt nicht direkt an einer Hochschule durchgeführt wird) und Doktorvättern (Hochschullehrern) treffen. Dort würden die Projekte und deren Fortgang, aufgetretene Probleme etc. besprochen werden, sowie die Vernetzung der Beteiligten untereinander und die Karriereentwicklung gefördert. Ferner sollten begleitend methodische Fragen der Forschung, z.B. Vor- und Nachteile von Studienarten, Biasformen, Ethik etc. in diesem Rahmen besprochen werden. Kostenschätzung wäre pro Student: 8 Monate × € 400. = 3200.- Abgaben = ca. € 150. = 1350.- Reise-/Kongresskosten. Nicht eingeschlossen sind evtl. Kosten für eine Open access-Publikation.

P130
Pharmakokinetik von Opioidanalgetika im Alter (PHOPA)

S. Wustmann', A. Dettmer-Flügge', D. Schmidt', M. Gogol'
'Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

Hintergrund: Analgetika spielen eine wichtige Rolle in der Behandlung von Schmerzen. Aufgrund der Nebenwirkungen anderer Analgetikagruppen ist in den vergangenen Jahren zunehmend die Anwendung von BTM-Analgetika propagiert worden auch bei Schmerzsyndromen, die nicht auf ein Malignom zurückgehen. Dabei ist die Studienlage beziehungsweise der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit bei älteren Patienten nicht vorhanden oder sehr spärlich. Neuere Analysen beschreiben eine Zunahme von unerwünschten Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen.

Zielsetzung: Die Untersuchung ist die Gewinnung von pharmakokinetischen Daten von 1. Opioid-Analgetika und 2. Nicht-Opioid-Analgetika bei Patienten ≥ 75 Jahre für die im Krankenhaus Lindenbrunn gebräuchlichen Substanzen Morphin, Oxycodeon, Hydromorphan, Fentanyl, Buprenorphin und Tapentadol (Opioid-Analgetika) sowie Acetaminophen (Para-cetamol), Metamizol, Ibuprofen und Tramadol.

Setting: Geriatrische Fachabteilung mit Akut-, Frührehabilitations- und weiterführender Rehabilitationsabteilung.

Methodik: Geplant ist der Einschluss von ca. 30 Patienten je Opioid-Substanz (Gesamt-N ca. 180) und Nicht-Opioid-Substanz (Gesamt-N ca. 120). Da von einer Überlappung in der Gabe von Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika empirisch in 50 % der Fälle ausgegangen werden kann, schätzen wir die Gesamt-N auf ca. 210 bis 220. Einschlusskriterien sind ein Lebensalter ≤ 75 Jahre, nicht-midteleuropäische Abstammung, medizinische Instabilität, schwierige Venenverhältnisse zur Blutgewinnung, kognitive Einschränkung (MMSE < 20 Pkte.) sowie die fehlende Studieinwilligung. Bestimmung der Plasmaspiegel der gebräuchlichen Analgetika mit identischer Dosierung und Applikationsform. Angewandt wird die Methode der Spiegelbestimmung während der Dauertherapie im steady state mit einer konstanten Dosis nach mindestens vier Halbwertzeiten zum Zeitpunkt der mutmaßlichen (literaturbasierten) maximalen und minimalen (unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis) Serumkonzentration. Hinsichtlich der Beeinflussung des Plasma-Acetylsalicylsäure (Ejection Fraction), 4. Körperzusammensetzung: Bioimpedanzanalyse.

Diskussion: Wir erwarten von der Untersuchung 1. Daten zur Pharmakokinetik und –dynamik werden folgende Untersuchungen gen zu Organfunktion und Körperzusammensetzung durchgeführt: 1. Nierenfunktion: Bestimmung der Cystatin C-Clearance, 2. Leberfunktion: Bestimmung von Quick, PT, Albumin, 3. Herzfunktion: Bestimmung der linksventrikulären Funktion mittels Echokardiographie (Ejection Fraction), 4. Körperzusammensetzung: Bioimpedanzanalyse.

P131
Recall eines im Assessment erhobenen Malnutritionsrisikos bei den betreuenden Pflegekräften und Ärzten

A. Schicker', H. Burkhardt', U. Sperling', H. Leveling'
'Universitätsmedizin Mannheim, IV. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

Fragenstellung: Frühzeitiges Erkennen eines Malnutritionsrisikos ist von großer Bedeutung. Wie bleiben diese im Assessment erhobenen Befunde in traditionell arbeitenden Behandlungsteams präsent?

Methoden: Ältere Patienten einer akutgeriatrischen stationären Behandlungseinheit (Alter > 65 Jahre) wurden mit Hilfe des Mini-Nutritional-Assessment (MNA), geriatrischen Assessments and Body-Impedanz-Analyse (BIA) auf das Vorhandensein eines Risikos oder einer bereits bestehenden Malnutrition untersucht. Bei Vorliegen eines solchen wurde dies mündlich und schriftlich den Pflegekräften und Ärzten des Behandlungsteams übermittelt. Das Vorgehen entspricht demjenigen einer konsiliarischen Tätigkeit. Am Ende der stationären Behandlung wurden diese Informationen erneut abgefragt. Auschlusskriterien waren Bettlägerigkeit, schweres Deconditioning und pathologische Vitalfunktionen. Ein Lebensalter < 75 Jahre, nicht-mitteleuropäische Abstammung, medizinische Instabilität, schwierige Venenverhältnisse zur Blutgewinnung, kognitive Einschränkung (MMSE < 20 Pkte.) sowie die fehlende Befunderhebung und den Patienten betreuenden Pflegekräften und Ärzten. Ärzte der nächsten Dosis) Serumkonzentration. Hinsichtlich der Beeinflussung des Plasma-Acetylsalicylsäure (Ejection Fraction), 4. Körperzusammensetzung: Bioimpedanzanalyse.

Diskussion: Wir erwarten von der Untersuchung 1. Daten zur Pharmakokinetik und–dynamik werden folgende Untersuchungen gen zu Organfunktion und Körperzusammensetzung durchgeführt: 1. Nierenfunktion: Bestimmung der Cystatin C-Clearance, 2. Leberfunktion: Bestimmung von Quick, PT, Albumin, 3. Herzfunktion: Bestimmung der linksventrikulären Funktion mittels Echokardiographie (Ejection Fraction), 4. Körperzusammensetzung: Bioimpedanzanalyse.

P131
Recall eines im Assessment erhobenen Malnutritionsrisikos bei den betreuenden Pflegekräften und Ärzten

A. Schicker', H. Burkhardt', U. Sperling', H. Leveling'
'Universitätsmedizin Mannheim, IV. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

Fragenstellung: Frühzeitiges Erkennen eines Malnutritionsrisikos ist von großer Bedeutung. Wie bleiben diese im Assessment erhobenen Befunde in traditionell arbeitenden Behandlungsteams präsent?

Methoden: Ältere Patienten einer akutgeriatrischen stationären Behandlungseinheit (Alter > 65 Jahre) wurden mit Hilfe des Mini-Nutritional-Assessment (MNA), geriatrischen Assessments and Body-Impedanz-Analyse (BIA) auf das Vorhandensein eines Risikos oder einer bereits bestehenden Malnutrition untersucht. Bei Vorliegen eines solchen wurde dies mündlich und schriftlich den Pflegekräften und Ärzten des Behandlungsteams übermittelt. Das Vorgehen entspricht demjenigen einer konsiliarischen Tätigkeit. Am Ende der stationären Behandlung wurden diese Informationen erneut abgefragt. Auschlusskriterien waren Bettlägerigkeit, schweres Deconditioning und pathologische Vitalfunktionen. Ein Lebensalter < 75 Jahre, nicht-mitteleuropäische Abstammung, medizinische Instabilität, schwierige Venenverhältnisse zur Blutgewinnung, kognitive Einschränkung (MMSE < 20 Pkte.) sowie die fehlende Befunderhebung und den Patienten betreuenden Pflegekräften und Ärzten. 

Ergebnisse: 19 Männer und 43 Frauen wurden untersucht. Medianes Alter war 79 Jahre. BMI<22kg/m², SMI<6.76kg/m² (Frauen) bzw. < 7.96kg/m² (Männer) und MNA-Score < 23.5 wurden als Kriterien für eine Malnutrition bzw. ein Risiko hierfür definiert. 54 Patienten (87,1%) erfüllten diese Kriterien. Im Recall-Interview wurde das Malnutritions-
risko nur für 8 (14,8%) Patienten von den Pflegekräften bzw. nur für 6 (11,1%) von den Ärzten korrekt erinnert.

Schlussfolgerung: Die reine Informationsübermittlung ernährungsrelevanter Befunde angelehnt an das Vorgehen eines Konsils ist nicht ausreichend. Es besteht erheblicher Bedarf Informationen aus dem Assessment besser im Kommunikationsnetz der Teammitarbeiter zu verankern und dadurch ihre Präsenz zu verbessern.

P132 Schulungsprojekt „Menschen mit Demenz im Krankenhaus“
B. Wolff1, J. Brommer2, M. Gogol3
1Landesvereinigung für Gesundheit, Hannover, Deutschland, 2Alzheimer Gesellschaft Niedersachsen, Hannover, Deutschland, 3Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

Hintergrund: Ältere Patienten haben im Krankenhaus ein erhöhtes Risiko für iatrogene Schäden. Dieses Risiko ist erhöht bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Störungen. Seit 2006 befasst sich die Alzheimer Gesellschaft Niedersachsen in Zusammenarbeit mit anderen mit der Problematik von „Menschen mit Demenz im Krankenhaus“, da erpressisch ausreichende Kenntnisse und Handlungsstrategien bei Mitarbeitern im Krankenhaus nicht vorhanden sind. In mehreren Fachtagungen und einer bis heute mehrmals jährlich tagenden Arbeits-gemeinschaft wurden Erfahrungen und Ideen zusammen getragen, wie man zu einer Verbesserung der Situation gelangen könne.

Zielsetzung: Entwicklung von strukturierten Schulungsmaterialien für Mitarbeiter im Krankenhaus.

Ergebnis: Von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe wurde ein Schulungsordner entwickelt, der aus mehreren Modulen besteht: 1. ein 14-stündiges Basiscurriculum für alle Mitarbeiter eines Krankenhauses (Themen: a. Wahrnehmungen und Wissen, b. Verstehen und Annehmen, c. Handeln und Evaluiieren), 2. ein 160-stündiges Curriculum für Mentoren (Themen: a. Einstieg, b. Beobachtung und (Selbst) Wahrnehmung, c. Demenz und Delir, d. Verstehen und Annehmen, e. Menschen mit demenziellen Einschränkungen im Krankenhaus, f. Kontakt und Umgang mit demenziell eingeschränkten Menschen, g. Zusammenarbeit mit den Angehörigen, h. Beispiele guter Praxis – Erarbeitung eigener Lösungsansätze, i. Hospitation und Praxisreflexion, j. Prüfungseinheit – Abschlussarbeit, k. Zertifizierung und Verabschiedung) und 3. einen Schulungsfilm. Die Materialien wurden in einem Ordner zusammenge stellt und ergänzt um verschiedene Hilfen (a. Beispiele guter Praxis aus verschiedenen Krankenhäusern, b. 13 Empfehlungen für den Umgang mit Demenzerkrankten und c. den Annamesebogen der Deutschen Alzheimer Gesellschaft. Die Ordner wurden im Sommer 2011 kostenfrei versandt an alle niedersächsischen Krankenhäuser und Kranken- und Altenpflegeschulen. Die Materialien sind ferner frei zugänglich über die Homepage der Alzheimer Gesellschaft Niedersachsen (http://www.alzheimer-niedersachsen.de/).

Diskussion: Die Autoren hoffen mit dem entwickelten Schulungsprogramm zu einer zukünftig besseren Versorgung von Patienten mit kognitiven Einschränkungen im Krankenhaus beitragen zu können. Die Rückmeldungen über diese Initiative sind überwiegend positiv. Das Projekt wurde ausgezeichnet mit Preis für Engagement und Selbsthilfe 2012 der gem. Hertie-Stiftung und dem 2. Niedersächsischen Gesundheitspreis 2012.

Fazit: Die großen CRT-Studien schlossen vorzugsweise jüngere Patienten ein. Einschlusskriterien waren typischerweise eine moderate bis schwere Herzinsuffizienz (EF<35% und NYHA II-III) trotz optimierter Pharmakotherapie sowie ein verbreiterter QRS-Komplex (QRS >120-150 ms). Üblicherweise wurden kombinierte Endpunkte wie Rehospitalisierung oder Tod gewählt. Da es sich bei geriatrischen Patienten häufig um komplexe und sehr heterogene Probleme handelt, soll in einer multizentrischen, prospektiven, nicht randomisierten Studie bei 113 geriatrischen CRT-Patienten zusätzlich zu den etablierten klinischen Parametern ein geriatrisches Assessment durchgeführt werden. Ziel der Studie ist es, Prädiktoren für einen Benefit der kardialen Resynchronisationstherapie zu identifizieren, die auf einem geriatrischen Assessment basieren und funktionelle Parameter wie die körperliche Aktivität und den kognitiven Zustand berücksichtigen. Zusätzlich sollen die Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie auf die Lebensqualität untersucht werden. Hierdurch soll die Identifikation geeigneter älterer Patienten verbessert werden.

P133 Kardiale Resynchronisationstherapie bei geriatrischen Patienten
J. Normann1, A. Bahrmann2, P. Bahrmann3, R. Becker4, H. Katus1, C. Sieber4
1Klinikum der Ruprecht-Karls-Universität, Medizinische Klinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin III, Heidelberg, Deutschland, 2Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Medizinische Klinik II- Kardiologie, Angiologie, Erlangen, Deutschland, 3Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik II, Nürnberg, Deutschland, 4Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns (Geriatrie), Nürnberg, Deutschland

Einleitung: Durch die steigende Prävalenz der Herzinsuffizienz wird auch bei älteren Patienten immer häufiger die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) gestellt. Die Auswahl geeigneter Patienten ist jedoch gerade bei geriatrischen Patienten mit multiplen Komorbiditäten häufig eine Herausforderung. Die großen CRT-Studien wurden kritisiert, da sie vorzugsweise Probanden zwischen 60 und 65 Jahren und nur wenige über 75 Jahre einschlossen. Wir zeigen den Fall eines 91-Jährigen Patienten, dem nach einer Reanimation bei Kammerflimmern bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion ein CRT-Defibrillator-Gerät implantiert wurde.

Kasuistik: Ein 91-jähriger Patient wurde nach Reanimation bei Kammerflimmern und AV-Block III. Grades eingewiesen. Initial hatte sich der Patient beim ärztlichen Bereitschaftsdienst vorgestellt wegen hypertensiver Entgleisung und atypischen Angina Pectoris Beschwerden. Die invasive Diagnostik zeigte eine koronare Herzkrankheit ohne interventionsbedürftigen Stenos bei hochgradig eingeschränkter LV-Funktion. Bei dilatativer Kardiomyopathie sowie Linksschenkelblock im EKG bestand grundsätzlich die Indikation zur CRT-Defibrillator-Implantation, welche auch auf Wunsch des Patienten sowie der Angehörigen durchgeführt wurde. Postoperativ kam es zu einer transfusionsbedürftigen Einblutung, so dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten sowie eine operative Hämatomausräumung notwendig wurden. Der Patient wurde aus der geriatrischen Rehabilitation erneut überwiesen bei v.a. Hämatomrezidiv. Intraoperativ zeigte sich ein Serom, das entleert wurde. Im 6-Monats-Follow-Up berichtet er über eine gute Belastbarkeit im Alltag (NYHA II) sowie eine gute Lebensqualität.

Fazit: Die großen CRT-Studien schlossen vorzugsweise jüngere Patienten ein. Einschlusskriterien waren typischerweise eine moderate bis schwere Herzinsuffizienz (EF<35% und NYHA II-III) trotz optimierter Pharmakotherapie sowie ein verbreiterter QRS-Komplex (QRS >120-150 ms). Üblicherweise wurden kombinierte Endpunkte wie Rehospitalisierung oder Tod gewählt. Da es sich bei geriatrischen Patienten häufig um komplexe und sehr heterogene Probleme handelt, soll in einer multizentrischen, prospektiven, nicht randomisierten Studie bei 113 geriatrischen CRT-Patienten zusätzlich zu den etablierten klinischen Parametern ein geriatrisches Assessment durchgeführt werden. Ziel der Studie ist es, Prädiktoren für einen Benefit der kardialen Resynchronisationstherapie zu identifizieren, die auf einem geriatrischen Assessment basieren und funktionelle Parameter wie die körperliche Aktivität und den kognitiven Zustand berücksichtigen. Zusätzlich sollen die Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie auf die Lebensqualität untersucht werden. Hierdurch soll die Identifikation geeigneter älterer Patienten verbessert werden.
Geriatrie 2

P134

Starke Wirksamkeit, überlegene Verträglichkeit und mehr Lebensqualität für ältere Patienten bei der Therapie mit Oxycodon/Naloxon im Vergleich zur Therapie mit Schmerzpflastern

U. Schutter¹
¹Praxis für spezielle Schmerztherapie, Marl, Deutschland

Fragestellung: Die Schmerztherapie älterer Patienten stellt durch man- gelnde Wirksamkeit und auftretende Nebenwirkungen eine Herausforderung für den Arzt dar. Diese Analyse geht der Frage nach, ob die Therapie mit OXN eine Alternative zu Schmerzpflastern ist.

Material und Methode: In einer 4-wöchigen prospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Studie (NIS) waren Untersuchungsstere- mine eingangs, nach 1, 2 (optional) und 4 Wochen festgelegt. Die an- algetische Wirksamkeit und 7 Lebensqualitätsparameter (QoL) wurden mittels Brief Pain Inventory Short Form (NRS 0–10 = keine – stärkste vorstellbare Schmerzen/stärkste Beeinträchtigung) beurteilt. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden mit Hilfe einer 5-Punkte Skala beurteilt. Abschließend bewerteten Ärzte und Patienten die Wirksamkeit der Therapie mit OXN.

Ergebnisse: 530 Zentren schlössen 7836 Patienten in diese NIS ein. Diese Subgruppenanalyse zeigt die Ergebnisse der älteren Patienten, definiert als > 70 Jahre, mit Opioid-bedingten Schmerzen, die mit Schmerzpflastern (TTS) vorbehandelt waren. 308 Patienten waren mit Fentanyl- und 60 mit Buprenorphin-TTS vorbehandelt. Die Schmerzentitäts sank nach Umstellung auf OXN innerhalb von 4 Wochen um 44,8% auf Ø NRS 3,2 bei Fentanyl- bzw. um 46,9% auf Ø NRS 3,3 bei Buprenorphin-TTS. Die Verträglichkeit der Opioid-Therapie zeigte eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Therapie mit Fenta- nyl-/Buprenorphin-TTS. Die Anzahl der Patienten, die unter Übelkeit litten, konnte um 53,9% / 70,4% Appetitminderung um 45,2% / 68,8% und Schwindel um 41,4% / 43,4% reduziert werden. Die Lebensqualität der Patienten stieg deutlich an. Schlaf wurde um 51,5% / 37,3% soziale Kontakte um 42,6% / 37,8%, Gehvermögen um 38,4% / 28,0% und Lebensfreude um 47,8% / 39,6% gesteigert. Die Ärzte beurteilten die Wirksamkeit zu Beginn der Therapie mit Fentanyl-TTS in 22,2% der Fälle als „sehr gut“ oder „gut“. Nach 4-wöchiger Therapie mit OXN wurde die Wirksamkeit von OXN in 85,3% der Fälle als „sehr gut“ oder „gut“ beurteilte. Die Ärzte beurteilten die Wirksamkeit zu Beginn der Therapie mit Buprenorphin in 29,3% der Patienten - und abschließend in 86,2% der mit OXN behandelten Patienten bezüglich der Wirksamkeit mit „sehr gut“ oder „gut“.

Diskussion: Diese NIS-Daten bestätigen die Erfahrungen in der tägli- chen Praxis zur Verbesserung der Schmerztherapie bei älteren Pati- enten mit nicht ausreichender Analgesie und/ oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen nach Umstellung von Schmerzpflastern auf OXN.

Schlussfolgerung: Für ältere Patienten mit starken Opioid-bedingten Schmerzen zeigt OXN im Vergleich zur Vortherapie mit Opioid-Pflas- tern eine stärkere Wirksamkeit, eine überlegene Verträglichkeit und resultiert für diese Patienten in mehr Lebensqualität.

P135

Prävention von Fehlverordnungen durch ein elektronisches Arznei-mittelinformations-System in der Geriatrie

S. Frisse¹, R. Schulz², J. Raczinski³
¹Universität zu Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Durch den Einsatz elektronischer Verordnungssysteme (CPOE; Computerized Physician Order Entry/ CDSS; Clinical Decision Support System) können Medikationsfehler bei der Verordnung ver- ringert werden. Eine Erhebung zur Arzneimitteltherapiesicherheit in einer geriatrischen Klinik hat gezeigt, dass bei der Dosisanpassung von Arzneimitteln (AM) bei Niereninsuffizienz und bei der Umstellung auf mörserbare und über eine Sonde applizierbare AM für Patienten mit Dysphagie Schwierigkeiten bestehen. Ziel: Ziel der Untersuchung ist, die Sicherheit der AM-Therapie zu überprüfen und ggf. mit Hilfe eines CPOEs/CDSSs zu fördern.

Material und Methode: Die Analyse von Patientenakten bezog sich auf zwei Schwerpunkte: Akten von Patienten, die eine GFR < 60 ml/min aufwiesen, wurden bzgl. der Dosisanpassung untersucht. Eine weitere Population wurde nach der Diagnose Dysphagie rekrutiert, wobei sich die Analyse mit der eventuellen Veränderung der Bioverfügbarkeit der AM durch Mörsern befasste.

Ergebnisse: In 13,59% der bei Niereninsuffizienz anzupassenden Arz- neistoffe erfolgte keine Dosisanpassung, es wurde eine höhere Dosis verabreicht (x=81,9%). Außerdem erhielten 12% der Patienten Arzneistoffe, die bei ihrer Nierenleistung kontraindiziert waren. In 41,18% der problematischen AM wurde nicht auf mörser- oder suspendierbare AM umgestellt. 24% der Patienten erhielten ein AM, welches hinsichtlich der Schluckproblematik als kontraindiziert anzusehen war.

Schlussfolgerung: Die Etablierung eines CPOE/CDSS erscheint sinn- voll. Elektronisch hinterlegte Angaben zur Dosisanpassung bei Nieren- insuffizienz und der Zerkleinerung von AM können die AM-Therapie geriatrischer Patienten sicherer gestalten.

P136

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Inkontinenz und kogniti- ven Fähigkeiten?

D. Götz¹, W. Jäger², R. Schulz², P. Mallmann³
¹Universität zu Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland, ²Universitätsfrauenklinik, Beckenbodenchirurgie und Urogynäkologie, Köln, Deutschland, ³Universität zu Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland

Fragestellung. Inkontinenz (IK) beeinträchtigt die Lebensqualität als Risikofaktor für Depression, verändertes soziales und partnerschaft- liches Verhalten. Inwieweit eine bestehende Inkontinenz Einfluss auf kognitive Fähigkeiten?

Methodik. Die kognitive Leistung von 50 Frauen wurde mittels DemTec erfasst, einem Screening zur Erkennung verminderten Hirnleistungs- und geistigen Abbaus. Altersabhängig wurde differenziert zwischen <8 Punkte = Demenzverdacht, 9–12 = leichte kognitive Beeinträchtigungen und 13–18 = altersgemäße kognitive Leistung. Ein zweiter Unter- suchungstermin folgte vier Wochen nach dem ersten. Eine Differenz von 1,5 Punkten wurde als signifikant angesehen. Die Anzahl der Patienten auf der Altersgruppe <80 Jahre beträgt 46, der Altersgruppe 81–90 Jahre 10. Die Effektstärke (ES) wurde berechnet, um die Effektivität der Intervention zu quantifizieren.

Ergebnisse: Die DemTec-Ergebnisse zwischen IK- zu Kontrollgruppe verteilen sich wie folgt: Früher- / mittlerer Altersgruppe: unter 80 Jahre: 40, mittlerer Altersgruppe: 70–80 Jahre: 30, ältere Altersgruppe: 80–90 Jahre: 20. Die ES erreicht einen Wert von 0,5, was bedeutet, dass eine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen besteht. Die kognitive Leistung der Patienten mit IK war signifikant schlechter als diejenigen der Kontrollgruppe, was auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten hinweist.

Ergebnisse: Die DemTec-Ergebnisse zwischen IK- zu Kontrollgruppe verteilen sich wie folgt: 40–50-Jährige = 8,8 zu 16, 51–60-Jährige = 10, 61–70-Jährige = 7,6 zu 10, 71–80-Jährige = 8,6 zu 9,7. Unabhängig von der Altersgruppe ergibt sich innerhalb der IK-Ausprägungen ein Mittelwert von 9,1 zu 9,7. Unabhängig von der Altersgruppe ergibt sich innerhalb der IK-Ausprägungen ein Mittelwert von 9,1 zu 9,7. Unabhängig von der Altersgruppe ergibt sich innerhalb der IK-Ausprägungen ein Mittelwert von 9,1 zu 9,7. Unabhängig von der Altersgruppe ergibt sich innerhalb der IK-Ausprägungen ein Mittelwert von 9,1 zu 9,7.
Schlussfolgerungen. Überrascherweise lagen die ermittelten kognitiven Fähigkeiten der inkontinenten Frauen stets unter denen der kontinenteren KG. Die schlechteren Leistungen sind bei den 40- bis 50-Jährigen besonders auffällig, war doch hier eine altersinduzierte Beeinträchtigung am wenigsten zu erwarten. Innerhalb der IK-Ausprägungen ist starke IK mit schlechteren kognitiven Fähigkeiten vergesellschaftet, als leichte oder mittlere Formen.

P137 Wertigkeit unterschiedlicher Messparameter zur Erkennung einer Eiweißmangelernährung bei geriatrischen Patient/innen.

R. Roller-Wirnsberger1, G. Wirnsberger2
1Medizinische Klinik Graz, Gemeinsame Einrichtungen, Graz, Österreich,
2Universitätsklinik für Innere Medizin, Nephrologie, Graz, Österreich

Hintergrund: Das Vorliegen einer Eiweißmangelernährung (Protein energy malnutrition- PEM) erhöht signifikant die sekundäre Morbiditäts- und Mortalitätsrate von geriatrischen Patient/innen. Die Erkennung einer PEM ist wesentlich, um ein umfassendes Management geriatrischer Patient/innen auch an internistischen Einrichtungen zu garantieren. Ziel der Studie es, die Wertigkeit unterschiedlicher gängiger Messmethoden zur Erkennung einer Eiweißmangelernährung im klinischen Alltag bei geriatrischen Patient/innen zu evaluieren.

Methode: 210, per definitionem geriatrische Patient/innen (161 Frauen, 49 Männer; mittleres Alter 83 Jahre) wurden an der Universitätsklinik für Innere Medizin sowie an einem Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz hinsichtlich ihres individuellen Ernährungszustands evaluiert. Die Körpergröße wurde mittels Schublehre und Formel modifiziert nach Volkert ermittelt. Das Körpergewicht wurde mit einer geeichten Sitzwaage erhoben. Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung sowie der “Lean Body Mass” wurde eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt. Als serologische Ernährungsparameter wurden das Gesamteiweiß im Serum sowie das Serumalbumin mit einer geeichten Sitzwaage erhoben. Zur Bestimmung der Körperzusammensetzung sowie der “Lean Body Mass” wurde eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt. Als serologische Ernährungsparameter wurden das Gesamteiweiß im Serum sowie das Serumalbumin prospektiv bestimmt.

Resultate: Die Bestimmungen des BMI, welche vom Studienteam durchgeführt wurde wichen signifikant von den in den Krankenakten vorliegenden Daten ab (p=0.0001). Die Korrelation der Daten der BIA Messung, welche als Golden Standard für das Vorliegen einer Eiweißmangelernährung gewertet wurden (Phasenwinkel mit einem Cut Off < 4 Grad), zeigten die stärkste Korrelation zu den gemessenen laborchemischen Daten des Gesamteiweiß (ROC Analyse Kurve: höchste Sensitivität für das Vorliegen einer Mangelernährung, AUC = 0.685), gefolgt von dem durch das Studienteam gemessenen Body Mass Index (AUC = 0.668), dem aktuellen Körpergewicht (AUC = 0.653), dem BMI gemessen durch das Personal (AUC = 0.621) und dem Serumalbumin (AUC = 0.591). In Abhängigkeit vom gewählten Screeningparameter variierte die Prävalenz der Mangelernährung beim gemessenen geriatrischen Kollektiv zwischen 16.2% (BMI, cut-off bei < 21 kg/m²) und 59.5% (Phasenwinkel, cut-off bei < 4 Grad).

Schlussfolgerung: Die Bestimmung des BMI zur Evaluierung des individuellen Ernährungszustands, wie in der Fachwelt empfohlen, ist bei geriatrischen Patient/innen mit einer Eiweißmangelernährung in der täglichen klinischen Routine irregeführt. Kombiniert man den BMI in der täglichen klinischen Routine mit anderen Ernährungsparametern, so erhöht sich bei geriatrischen Patient/innen mit zusätzlicher Eiweißmangelernährung die Wahrscheinlichkeit diese zu erkennen. Insbesondere die Kombination zwischen dem aktuellen gemessenen Körpergewicht und dem Gesamteiweiß ermöglicht eine sensible Erkennung des Ernährungszustands bei geriatrischen Patient/innen.

P138 Retrospektive Analyse klinisch fassbarer Zytopenien bei stationären geriatrischen Patienten

K. Pappas1, R. Schulz1, G. Röhrig1
1Universität zu Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland

Einleitung. Zytopenien kommen im klinischen Alltag der Geriatrie wiederholt vor, ohne dass generelle Prävalenzdaten existieren. Sie gelten pathogenetisch als multifaktoriell und werden im Zusammenhang mit einer verminderten Stammzellzahl auf Knochenmarkenebene interpretiert.

Material und Methode. Retrospektive Datenauswertung von 30 geriatrischen Patienten mit laborchemisch nachgewiesener Zytopenie, die sich im Zeitraum von 2010 bis 2012 am Lehrstuhl für Geriatrie der Universität zu Köln in stationärer Behandlung befanden. In diese Analyse flossen mit ein: Laborparameter, Entlassungsberichte des behandelnden Arztes und die Medikation des Patienten während des Aufenthalts sowie bei Entlassung. Aufbauend auf diesen Ergebnissen erfolgt gegenwärtig die Zusammenstellung einer Liste von potentiell zytoxisch auflösenden Medikamenten. Eine statistische Auswertung folgt im nächsten Schritt.

Vorläufige Ergebnisse. Die Analyse der Zytopenieursachen im unter suchten Kollektiv ergab folgende Verteilung: gesichert medikamentös-toxisch 39% (davon Heparin derivative 56%, Metamizol 25% andere 19% wahrscheinlich medikamentös-toxisch 22%, nicht medikamentös-toxisch 37%, tumörtherapieassoziert 2%).

Vorläufige Schlussfolgerung. Die vorläufige Auswertung der gesammelten Daten weist auf eine erhöhte Prävalenz medizinisch-toxischer Zytopenien hin.

P139 Geriatrisches Assessment zur Optimierung der Pharmakotherapie

H. Burkhardt1
1Universitätsmedizin Mannheim, IV. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

Viele ältere Patienten und darunter auch viele mit geriatrischen Syndromen erhalten eine komplexe Pharmakotherapie oft mit Inkaufnahmen erheblicher Multimedikation. Die dadurch eingegangenen Risiken sind häufig nicht ausreichend erfasst und bewertet. In dieser Situation ist nicht nur eine Bewertung der Medikamente nach Risikopotential erforderlich sondern auch eine Einschätzung der Patienten nach erhöhten Risiken und erhaltenem Selbsthilfepotential. Letzteres ist entscheidend um eine ausreichende Therapieerleue zu gewährleisten. Funktionelle Parameter werden hier im Vergleich zu organbezogenen Markern wie z. B. der Nierenfunktion vernachlässigt. Zusätzlich sollten solche Einschätzungen in regelmäßigen Abständen erfolgen, insbesondere in der Gruppe der über 80jährigen, da hier mit einer progredienten Verschlechterung einschlägiger funktioneller Aspekte, die regelmäßig überprüft werden sollten sind: Kognition, Visus und manuelle Fähigkeiten. Wichtige Risikogruppen, die beim Planen einer Pharmakotherapie besondere Aufmerksamkeit erfordern sind Patienten mit kognitiven Einschränkungen, Patienten mit Fraility-Syndrom und Patienten in der letzten Lebensphase. Hier kann das geriatrische Assessment bzw. Teile daraus zentrale Bedeutung erlangen und wird derzeit noch viel zu wenig genutzt. Eine Implementierung in Indikations-Algorithmen der Pharmakotherapie, Leitlinien zur Verordnung von Medikamenten bei definierten Erkrankungen, Hilfsmitteln für den praktischen Gebrauch wie Negativlisten oder Bewertungsmodel-
Sturzrisiko im Krankenhaus ist bislang weniger bekannt. Eine erhöhte Sturzgefahr korreliert mit zahlreichen Erkrankungen und Medikamenten. Folgende Medikamente korrelierten mit einem erhöhten Sturzrisiko:

- Beta blocker
- Antidepressiva
- Benzodiazepine
- Neuroleptika
- Antikonvulsiva
- Antihypertensiva
- Antidiabetika
- Antipsychotika
- Anticholinergika
- Glukokortikosteroide
- Opiode

Folgende Erkrankungen korrelierten nicht mit einem erhöhten Sturzrisiko:

- Herzinsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Malignome
- Polyneuropathie
- Parkinsonsyndrom
- Harninkontinenz

Material und Methode: Zwischen 1.7.2010 und 31.12.2010 wurden prospektiv alle Stürze einer geriatrischen Abteilung erfasst. Aus der Gruppe der nicht gestürzten Patienten desselben Zeiträumes und derselben Klinik wurde mit einem Zufallsprogramm eine Kontrollgruppe zusammengestellt. Die Größe der Kontrollgruppe wurde in Kenntnis der zu prüfenden Risikofaktoren auf 243 Patienten festgelegt. Bestehende Erkrankungen und die Medikation der gestürzten und der nicht gestürzten Patienten wurden der Patientenakte entnommen.

Ergebnisse: Bei 155 Patienten wurden insgesamt 220 Sturzereignisse erfasst. Folgende Erkrankungen korrelierten mit einem erhöhten Sturzrisiko: Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Malignome, Polyneuropathie, Parkinsonsyndrom, Harninkontinenz, Defizite/Demenz (p<0,0001). Die folgenden Medikamente korrelierten mit einem erhöhten Sturzrisiko: Benzodiazepine (p<0,002), hoch potente Neuroleptika (wie Haloperidol) (p<0,001), nieder potente Neuroleptika (wie Melperon, Pipamperon) (p<0,0001), Atypische Neuroleptika (wie Quetiapin, Risperidon, Olanzapin, Clozapin) (p<0,0001).

Kein erhöhtes Sturzrisiko fand sich bei Betablockern, Antidepressiva und bei Multimedikation (0-7 Wirkstoffe versus >7 Wirkstoffe).

Diskussion und Schlussfolgerungen: Während orthopädische und internistische Krankheiten keinen Zusammenhang mit dem Sturzrisiko zeigten, korrelierten neurodegenerative Erkrankungen mit einem erhöhten Sturzrisiko. Benzodiazepine und alle untersuchten Neuroleptikagruppen, nicht aber Antidepressiva, korrelierten mit erhöhter Sturzgefahr älterer Patienten im Krankenhaus.

P140
Krankheiten und Medikamente als Prädiktoren für Stürze älterer Patienten im Krankenhaus

U. Laupheimer1, E. Herrmann2, R. Püllen3
1AGAPLESION Diakonissen- und Markuskrankenhaus, Medizinisch-geriatri sche Klinik, Frankfurt, Deutschland, 2Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung, Frankfurt/M, Deutschland, 3AGAPLESION Diakonissen- und Markuskrankenhaus, Medizinisch-geriatri sche Klinik, Frankfurt, Deutschland

Hintergrund: Bei zu Hause oder in einem Altenheim lebenden älteren Patienten korrelieren zahlreiche Erkrankungen und Medikamente mit einer erhöhten Sturzgefahr. Über den Einfluss dieser Faktoren auf das Patientenrisiko korrelieren zahlreiche Erkrankungen und Medikamente mit einem erhöhten Sturzrisiko. Benzodiazepine und alle untersuchten Neuroleptika sind signifikant mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert. Benzodiazepine sind in der Pathogenese der Sarkopenie eine Rolle in der Genese der Sarkopenie spielt. Sieben sarkopenen Patienten zeigten pathologische Werte für MUNIX (<80) und MUSIX (>100 µV) auf. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen MUSIX und dem reziproken Wert von MUNIX (r=0,75, p<0,0001).

Diskussion: Der mittlere MUNIX betrug 111 ± 51 in allen untersuchten sarkopenen Patienten. Sieben Patienten (25%) wiesen pathologische Werte für MUNIX (<80) und MUSIX (>100µV) auf. Diese Methode wurde in einer Untersuchung an 27 sarkopenen Patienten am Abduktor des Kleinfingers angewendet.

Ergebnisse: Der mittlere MUNIX betrug 111 ± 51 in allen untersuchten sarkopenen Patienten. Sieben Patienten (25%) wiesen pathologische Werte für MUNIX (<80) und MUSIX (>100µV) auf. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen MUSIX und dem reziproken Wert von MUNIX (r=0,75, p<0,0001).

Schlussfolgerung: Durch die Anwendung des MUNIX kann eine Untergruppe von sarkopenen Patienten identifiziert werden, für die ein Verlust von Motoneuronen ursächlich ist. Dies könnte Einfluss auf die zukünftige Diagnostik und Therapie der Sarkopenie haben.

P141
Motor unit number index (MUNIX) als Maß für den Verlust von Motoneuronen in der Genese der Sarkopenie

M. Drey1, C. Gröschl2, C. Sieber3
1Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg, Deutschland, 2Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns (Geriatrie), Nürnberg, Deutschland

Einleitung: Die Pathogenese der Sarkopenie ist nicht gänzlich geklärt. Aktuell wird ein multifaktorielles Konzept favorisiert. Der Verlust von Motoneuronen wird als ein möglicher Mechanismus diskutiert.

Methoden: Der Motor Unit Number Index (MUNIX) ist eine elektromyographische Methode zur Bestimmung der Anzahl und Größe (Motor Unit Size Index - MUSIX) motorischer Einheiten eines Muskels. Dazu wird das Summenaktionspotential und Oberflächenelektromyogramme verwendet. Diese Methode wurde in einer Untersuchung an 27 sarkopenen Patienten am Abduktor des Kleinfingers angewendet.

Ergebnisse: Der mittlere MUNIX betrug 111 ± 51 in allen untersuchten sarkopenen Patienten. Sieben Patienten (25%) wiesen pathologische Werte für MUNIX (<80) und MUSIX (>100 µV) auf. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen MUSIX und dem reziproken Wert von MUNIX (r=0,75, p<0,0001).

Diskussion: Der mittlere MUNIX der untersuchten sarkopenen Kohorte liegt zwischen dem MUNIX von Gesunden (198 ± 50) und dem MUNIX von ALS Patienten (81 ± 52). Damit konnte das erste Mal durch Anwendung des MUNIX gezeigt werden, dass der Verlust von Motoneuronen eine Rolle in der Genese der Sarkopenie spielt. Sieben sarkopenen Patienten zeigten pathologische Werte für MUNIX (<80) und MUSIX (>100µV). Diese Untergruppe scheint damit durch den Verlust von Motoneuronen eine Sarkopenie entwickelt zu haben.

Schlussfolgerung: Durch die Anwendung des MUNIX kann eine Untergruppe von sarkopenen Patienten identifiziert werden, für die ein Verlust von Motoneuronen ursächlich ist. Dies könnte Einfluss auf die zukünftige Diagnostik und Therapie der Sarkopenie haben.
**Abschnitte**

**Ergebnisse:** Nach dreiwöchiger stationärer Behandlung im ADL-/IADL-Bereich selbstständig, Gehen kurzstreckig auf Zimmerbene frei, für längere Strecken Rollator. Insgesamt verbesserte Kraft, Ausdauer und Beweglichkeit. Gangbild noch auffällig mit in der Ebene reduzierten Ausweichbewegungen in den Hüfte und Knien, diese insbes. auffällig beim Treppensteigen li > re.

**Diskussion:** Ho ist häufige Komplikationen nach Gelenkersatz der Hüfte, nach Querschnitts-, Verbrennungs- und Schädel-Hirn-Traumata. Das Auftreten von multilokulären HOs ist eine Rarität und ihre Genese – so wenig wie bei singulären HOs – geklärt. Für die HOs der Hüfte besteht eine radiologische Studieneinteilung nach Brooker, deren Schweregrad nicht eng mit funktionellen Einschränkungen korreliert.

**Infektiologie 1**

**P143 Kurzzeitige Monotherapie HIV-infizierter Patienten mit dem neuen Entry-Inhibitor Vir-576**

G. Ahrenstorff, D. Meyer-Olson, A. Busmann, U. Albrecht, L. Ständker, J. Hirsch, W. Forssmann, M. Stoll, R. Schmidt

1Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland, 2Viro Pharmaceuticals GmbH & Co. KG, Hannover, Deutschland, 3Mediconomics GmbH & Co. KG, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Ein wichtiger Schritt im Replicationszyklus von HIV ist der Eintritt des Virus in die Zielzelle, der durch Insertion des Fusionspeptides in die Zellmembran der Zielzelle vermittelt wird. Medikamente aus der Gruppe der Entry-Inhibitoren blockieren diese Interaktion. In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein Fragment von α1-Antitrypsin durch Bindung an das gp41 Fusionspeptid den Eintritt von HIV-verhindern kann. Das modifizierte Peptid mit dem Namen Vir-576 ist in vitro und in vivo ein potenter Entry-Inhibitor. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit einer intravenösen Dauerinfusion von 15g Vir-576 pro Tag an therapienaiven HIV-infizierten Personen untersucht.

**Methoden:** Die Studie wurde als open-label single center Phase I/II Studie durchgeführt. Ziele der Studie waren neben der Dosifindung die Evaluation der Sicherheit, Verträglichkeit, sowie der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Vir-576. Die Substanz wurde über 10 Tage kontinuierlich intravenös infundiert. Während der Infusion erfolgte eine Überwachung der Patienten mittels Langzeit-EKG, Messung der Vitalparameter und täglichen klinischen Untersuchungen. Weiter erfolgten regelmäßige Blutentnahmen, Abdomen-Sonographien und Prüfungen der Lungenfunktion. In den 4. Arm der Studie wurden 6 HIV-positive männliche Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Alter >18 Jahre, Viruslast >10.000 Kopien/ml bei der Screeningvisite, sowie eine stabile CD4-Zellzahl >500/µl.

**Ergebnisse:** Es wurden 38 Patientenakten nach potentiellen Kandidaten durchsucht. Davon wurden 9 Patienten ausgewählt, die sich zur Screeningvisite vorstellten. 6 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, von denen 5 die Studie nach Protoll beendeteten. Bei einem Patienten musste die Behandlung aufgrund einer allergischen Reaktion vorzeitig abgebrochen werden. Bei allen Patienten zeigte sich während der Infusion von Vir 576 ein deutlicher Abfall der Viruslast um mehrere Logstufen. An unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigte sich bei einem Patienten eine allergische Reaktion mit Fieber und einem juckenden Exanthem der Haut, das zur Abbruch der Infusion führte. Bei 3 Patienten trat eine Obstipation auf, die durch Luxanzien gut beherrschbar war. Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

**Diskussion:** Die Studie konnte zeigen, dass VIR-576 ein potenter Inhibitor der HIVs-Replikation ist. Die Verträglichkeit war gut, die häufigste unerwünschte Wirkung war Obsteption, die durch Luxanzien gut behandelbar war. In einem Fall musste die Studie aufgrund einer allergischen Reaktion abgebrochen werden. Resistenzen gegen die Substanz sind bisher nicht beschrieben, so dass auch Patienten mit multilokulären Vortherapien und ausgeprägten Resistenzen gegen andere Substanzen mit Vir-576 behandelt werden können.

**P144 Leishmaniasis acquired by travelers to endemic regions in Europe**

U. Ehelaite, M. Schunk, M. Jensenius, P. van Genderem, E. Gkrania-Klotsas, P. Schlagenhauff, G. Burchard, J. Cramer, P. Parola

1Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Sektion für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland, 2University of Munich, Munich, Deutschland, 3Department of Infectious Diseases, Oslo University Hospital, Oslo, Norwegen, 4Institute for Tropical Diseases, Harbor Hospital, Rotterdam, Niederlande, 5Department of Public Health and Primary Care, Institute of Public Health, The University of Cambridge, Cambridge, Cambridge, United Kingdom, 6University of Zurich Centre for Travel Medicine, World Health Organization Collaborating Centre on Travel and Health, Institute for Social and Preventive Medicine, Zurich, Schweiz, 7University Hospital Institute in Infectious Diseases Tropical Medicine Unit, Aix-Marseille-Université und Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, Frankreich

Leishmaniasis is a disease caused by protozoan parasites which belong to the genus Leishmania. The main clinical manifestations of leishmaniasis include cutaneous leishmaniasis (CL) and visceral leishmaniasis (VL). About 90% of cases with leishmaniasis occur in the tropics or subtropics but it is well known that also in the Mediterranean regions leishmaniasis is endemic. However, no systematic analysis on leishmaniasis in travelers from northern Europe visiting endemic areas in Europe is available.

Within the European travel medicine network EuroTravNet (www.eurotravnet.eu), we performed a retrospective analysis in travelers who acquired leishmaniasis within Europe within the years 2000 to 2012. Seven surveillance sites located in Germany (Hamburg, Munich), the Netherlands (Rotterdam), Norway (Oslo), Switzerland (Zurich, Geneva) and Great Britain (Cambridge) were able to contribute cases according to definitions.

A total of 40 cases of leishmaniasis were collected, 30 cases were treated for CL and 10 cases had VL. The majority of cases obtained their leishmaniasis in Spain (n=20, 50%) followed by Malta and Italy (each n=7, 17.5%), Greece and Portugal (each n=2, 5%) and Former Yugoslav Republic of Macedonia (FYROM) (n=1, 2%). The proportion of sex was well-balanced (female n=19, 47.5%), the median age was 46.5 years (range 1 – 79). In the majority of cases the travel reason was tourism and the median duration of travel was 6.5 weeks (range 1 – 67 weeks). Less than half of the patients with CL received local or systemic anti-parasitic therapy (systemic miltefosine (n=7), local pentostem (n=1), stibogluconate intralesional (n=1), topical paromomycin (n=1), cryotherapy (n=1), liposomal amphotericin (n=1)). The outcome after the initial therapy was favourable in most cases (70%). Antiparasitic therapy of VL consisted of liposomal amphotericin (n=8), conventional amphotericin (n=1) and pentostem (n=1).

In conclusion, in light of the high numbers of tourists to leishmaniasis-endemic countries of southern Europe each year the risk for travelers of acquiring leishmaniasis in southern Europe appears to be comparatively low. However, health professionals must include leishmaniasis in the differential diagnosis in patients returning from southern Europe.
Ein 34-jähriger Patient wurde beatmet mit dem Bild einer rasch progressiven respiratorischen Globalinsuffizienz bei Verdacht auf das Vorliegen einer atypischen Pneumonie aus einer anderen Klinik zugewiesen. Aufgrund der ausgeprägten Globalinsuffizienz war die Fragestellung an unsere Klinik explizit auch nach Anlage eines veno-venösen ECMO-Systems. 4 Tage zuvor war der Patient in das Krankenhaus wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Husten stationär aufgenommen worden. Anamnestisch wurden Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme sowie Auslandsaufenthalte während der letzten 8 Jahre verneint. Bei Aufnahme auf unsere Intensivstation betrug der Horowitzindex 70. Initial konnte eine ausreichende Oxygienierung mittels Optimierung der Beatmungsparameter erreicht werden, so dass auf eine ECMO-Anlage verzichtet werden konnte. Es wurde Material für eine umfangreiche mikrobiologische Diagnostik, unter anderem auch eine Bronchiallavage zum Nachweis säurefester Stäbchen entnommen, alle Ergebnisse waren negativ. CT-morphologisch waren diffuse pulmonale Infiltrate beidseits nachweisbar.

CT-Thorax
Wir leiteten eine antibiotische Therapie mit Meropenem ein und Clarithromycin, bei negativem PCT wurden diese Therapien rasch beendet. Im Verlauf kam es zu einer erneuten Verschlechterung des Gas austausches. Bei einem Horowitzindex von 80 und nach Erreichen der Grenzen der lungenprotectiven Beatmung entschlossen wir uns zur Anlage eines venovenösen ECMO-Systems. Am Tag 11 erfolgte eine Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie. Pathomorphologisch zeigte sich eine nichtnekrotisierende, epitheloidzellige Granulomatose. Aufgrund des histologischen Befundes, einer mehrmals negativen Tuberkulose-PCR und dem für Tuberkulose nicht typischen radiologischen Bild stellten wir bei erhöhten Werten für ACE, Neopterin und sIL2-Rezeptor sowie bei erhöhtem CD4/CD8 Verhältnis in der BAL-Zellendifferenzierung die Verdachtsdiagnose einer pulmonalen Sarkoidose und begannen eine systemische Steroidstoßtherapie. Hierunter blieb die zu erwartende Besserung des radiologischen Befundes aus, so dass wir uns bei Verdacht auf Vorliegen einer steroidrefraktären Sarkoidose zu einer Therapie mit Infliximab entschieden. Bei dem jetzt respiratorisch stabilen Patienten wurde nach erfolgreichem Auslassversuch die ECMO-Therapie am Tag 21 beendet. Die Prednisolontherapie wurde reduziert. Am Tag 24 wurde in den Bronchiallavage-Kulturen vom Tag 1 Wachstum von Mycobacterium tuberculosis-Komplex nachgewiesen. Es erfolgte die sofortige Einleitung einer 4-fachen tuberkulostatischen Therapie. Unter dieser Therapie konnte CT-morphologisch ein deutlicher Rückgang der Infiltrate beobachtet werden.

CT-Verlauf
Unter der Therapie erfolgte ein schnelles Weaning von dem Beatmunggerät und anschließende Verlegung in das ursprüngliche Krankenhaus zur weiteren Therapie und Rehabilitation. Weitere Komplikationen traten nicht auf.
Kardiale Manifestationen bei Lyme Borreliose

R. Eyermann1
1Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Neben einer Vielzahl unterschiedlicher viraler Erreger sind bakterielle Infektionen für die Entwicklung einer Myokarditis von Bedeutung. Dies gilt vor allem für Borrelia burgdorferi, dem Erreger der Lyme-Karditis, der durch Zecken übertragen wird. Eine kardiale Beteiligung entwickelt sich bei ca. 10% der Patienten während der ersten drei Monate nach Infektion mit oder ohne vorangegangener Erythema chronicum migrans im Stadium 2. Eine Beteiligung des Reizleitungssystems, vor allem des AV-Knotens, kann im Vordergrund stehen. Als klinische Kriterien für die Diagnose der Manifestation Lyme-Karditis unter Berücksichtigung der „EUCALB clinical case definitions for Lyme borreliosis“ (2008) werden als notwendige Hauptkriterien angesehen: akut einsetzender AV-Block (II.-III. Grades), Rhythmusstörungen, manchmal Myokarditis oder Perikarditis (eine Zeckenexposition wird vorausgesetzt unabhängig davon ob ein Zeckenstich nachweislich vorausgangen ist). Als unterstützende Kriterien gelten gleichzeitig bestehendes oder vorausgegangenes Erythema (chronicum) migrans. Als labordiagnostische Kriterien für die Diagnose der Manifestation Lyme-Karditis unter Berücksichtigung der „EUCALB clinical case definitions for Lyme borreliosis“ (2008) werden als notwendige Hauptkriterien angesehen: Nachweis von IgG- und IgM-Antikörper gegen B. burgdorferi im Serum oder signifikanter Anstieg des IgG-Antikörpertiters oder kultureller oder Nukleinsäure-Nachweis von B. burgdorferi aus einer Herzbiopsie. Das histologische Bild gleicht einer lymphozytären Virusmyokarditis und ist durch lymphozytäre infiltrate mit interstitieller Fibrose charakterisiert (Abbildung 1).

Therapieempfehlungen: Frühe Manifestationen z.B. Erythema (chronicum migrans) und AV-Block Grad 1, P-R-Intervall ≥ 0,3 s, wenn möglich Doxycyclin 2x 100mg p.o. für 14-21 Tage (Ausnahmen Kinder <8Jahre und Schwangere), sonst Amoxicillin 3x 500mg p.o. für 14-21 Tage. Bei Vorliegen einer Allergie gegen Doxycyclin und Amoxicillin ist Cefuroxim 250mg p.o. für 14 Tage. Bei Vorliegen einer bakteriellen Myokarditis mit Zeichen einer Hämolyse an Tag 14 (Abfall des Hämoglobin zwischen Tag 7 und 14, Anstieg der LDH zwischen Tag 7 und 14) kann trotz antibiotischer Therapie im Herzen persistieren.

Konklusion: Grundsätzlich sollte jede Manifestation der Lyme-Borreliose bei typischem klinischem Bild mit Erythema migrans antibiotisch therapiert werden, um die Entwicklung einer lymphozytären Menin-gogadikulitis, der Lyme-Karditis oder auch einer Lyme-Arthritis zu verhindern. Auswahl und Dosierung des Antibiotikums sowie Art und Dauer der Applikation richten sich nach dem klinischen Bild. Der Erreger kann trotz antibiotischer Therapie im Herzen persistieren.
Kombinationstherapie der Mukormykose in der Hämatologie: Eine Analyse der SEIFEM und FUNGISCOPe Registerstudien

L. Pagano1, O. Cornely2, A. Busca3, M. Caira4, S. Cesaro5, C. Gasbarrino1, C. Girmenia6, W. Heinz7, R. Hrebrecht8, C. Lass-Flörl9, A. Nosari10, L. Potenza11, Z. Racil12, V. Rickerts13, D. Sheppard14, A. Simon15, A. Ullmann16, C. Valentini7, J. Vehreschild17, A. Candoni18, M. Vehreschild19

1Divisione di Ematologia, Università Cattolica S. Cuore, Campobasso, Italien; 2Klinikum der Universität zu Köln, Klinik für Innere Medizin I, Köln, Deutschland; 3Divisione di Ematologia, Ospedale San Giovanni Battista, Torino, Deutschländ; 4Istituto di Ematologia, Università Cattolica S. Cuore, Rom, Italien; 5Divisione di Ematologia Pediatrica, Ospedale di Verona, Verona, Italien; 6Dipartimento di Ematologia, Azienda Policlinico Umberto I, Rom, Italien; 7Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Infektiologie, Würzburg, Deutschland; 8Department of Hematology and Oncology University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, Frankreich; 9Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; 10Divisione di Ematologia e Centro Trapianti Midollo, Ospedale Niguarda Ca’ Granda, Milano, Italien; 11Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Azienda Osp, Modena, Italien; 12Dept. of Internal Medicine, Hemato-oncology, Faculty Hospital Brno, Brno, Tschechien; 13Robert Koch Institute, Department of Infectious Diseases, Berlin, Deutschland; 14Departments of Medicine & Microbiology and Immunology, McGill University, Montreal, Kanada; 15Department for Pediatric Oncology and Hematology, Saarland University Hospital, Homburg/Saar, Deutschland; 16Medizinische Klinik der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland; 17Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland; 18Clinica di Ematologia, Università di Udine, Udine, Italien; 19Klinik I für Innere Medizin, Klinische Infektiologie, Köln, Deutschland

Vorhaben: Bewertung der möglichen Vorteile einer Kombinationstherapie mit liposomalen Darreichungsformen des Amphotericin B und Posaconazol (Lip-AmB+POS) zur Behandlung der Mukormykose in der Hämatologie anhand der Auswertung von Daten aus zwei Registerstudien: SEIFEM und Fungiscoppe.

Methoden: Die jeweiligen Datenbanken wurden nach hämatologischen Patienten durchsucht, die zwischen 2007 und 2012 eine Mukormykose entwickelten und mit Lip-AmB+POS behandelt wurden. Folgende Variablen wurden erfasst: demographische Daten; Art, Stadium und Behandlungsansprechen der invasiven Mykose; Todesursache. Mann-Whitneys nonparametrischer Test wurde zum Vergleich kontinuierlicher und kategorialer Variablen eingesetzt: demographische Daten; Art, Stadium und Behandlungsansprechen der invasiven Mykose; Todesursache. Mann-Whitneys nonparametrischer Test wurde zum Vergleich kontinuierlicher und kategorialer Variablen eingesetzt. Faktoren, die den Behandlungserfolg beeinflussen könnten, wurden mit einer Univariateanalyse untersucht.

Ergebnisse: Zweiunddreißig Patienten wurden identifiziert. Die Mehrheit der Patienten (n=29, 91%) erhielt Lip-AmB+POS in der Hämatologie. In allen ethnischen Gruppen auf. 95% der Patienten zeigen eine Mutation des STAT3-Gens. Es tritt bei unbekannter Prävalenz und ausgeglichen Geschlechterverteilung in allen ethnischen Gruppen auf.

Die vorliegende Kasuistik beschreibt einen 26jährigen Patienten, der am Hiob-Syndrom leidet und sich aufgrund eines feberhaften Atemwegsinfektes in unserer Notaufnahme vorstellt. Diese Kasuistik gibt einen Überblick über die klinische Präsentation des Hiob-Syndoms, das eine multisystemerkrankung mit typischer klinischer Trias ist. Das Auftreten von Ekkemn bei exzessiv erhöhtem Serum-IgE (>2000 IU/ml) gibt ihm den Namen Hyper-IgE-Syndrom. Häufig kommt es zu Pneumonien mit Pneumatozelenbildung, aber auch andere rezidivierende Infektionen des Atemwegsystems. Kombinierte Manifestationen an Bindewebe, Knochen und Zähnen sind typisch.

Bei fast allen Erwachsenen fällt eine asymmetrische Fazies mit betoner Stirnpartie und milder Prognathie, breiter Nase sowie grobporiger Gesichtshaut und Telorismus der Augen auf. Die Diagnose stützt sich bei Vorliegen assoziierter Symptome, auf die Messung der IgE-Werte. Zudem existiert ein vielschichtiges Score-System des National Institute of Health zur Diagnosesicherung. Die Genanalyse des STAT3-Gens ist seit 2007 etabliert. Bisher ist keine kausale Therapie bekannt. Im Vordergrund stehen eine rechtzeitige einsetzende antibiotische und chirurgische Therapie der Infektionen. Auch eine Dauerprophylaxe mit Staphylokokken-wirksamen Antibiotika in niedriger Dosierung werden empfohlen. Das Hyper-IgE-Syndrom stellt ein seltenes und eindrucksvolles Krankheitssyndrom dar, welches bei Vorliegen typischer assoziiierter Symptome wie Infekte (Pneumonien), Abszesse und Ekzeme sowie Gelenk- und Hautveränderungen in die Differentialdiagnose rezidivierender Infekte einbezogen werden muss.
Der Internist - Supplement I - 2013

Epidemiologie / Versorgungsforschung 1

P152
El Cid - Erkennen und Lenken von Chagapatienten in Deutschland

J. Strasen¹, O. Ritter², A. Stich³
¹Medizinische Klinik und Poliklinik I, Kardiologie, Würzburg, Deutschland, ²Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland, ³Missionsärztliche Klinik GmbH, Chefarzt tropenmedizinische Abteilung, Würzburg, Deutschland

Einleitung: Die Chagaskrankheit ist in ganz Lateinamerika endemisch. Durch Migration breitet sie sich aktuell weltweit aus und ist von der WHO als emergierende Erkrankung eingestuft. Direkt nach der Infektion treten unspezifische grippeähnliche Symptome auf. Spezifische Befunde sind selten. Nach jahrelangen Latenzen kommt es zu chronischen Erkrankungen. Nicht-typhöse Salmonellen (NTS) wie Salmonella enterica Serotyp Virchow sind ubiquitär vorkommende Gram-negative Bakterien, die vor allem bei immunkompetenten Patienten eine invasive Infektion verursachen.

Methoden: Auf der Grundlage einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie wurden Patienten der Zentren Baden-Württemberg im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen. Am Ende der Rehakurative Phase wurden die Patienten ausgewählt und prospektiv untersucht. Ziel der Studie war es, eine verlässliche Prognose für die Patienten zu erarbeiten.

Ergebnisse: Im Rahmen eines informellen Aufrufs konnte seit dem 11.11. 25 Probanden gescreent werden. Im Zuge dessen wurde eine Infrastruktur zur Gewinnung und Weiterleitung von Proben über die Tropenambulanz und die kardiologische Ambulanz der Uniklinik erarbeitet. Die Internetdomain www.chagas.info wurde gesichert.

P153
Finanzielle Anreize zur Gewichtsreduktion: Ergebnisse einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie

M. Reuss-Borst¹, S. Zippe², A. Paloyo³, H. Tauchmann³, A. Reichert³
¹Rehaklinik Am Kurpark, Bad Kissingen, Deutschland, ²Rehaklinik Ob der Tauber, Bad Mergentheim, Deutschland, ³Rheinisch-Westfälisches Institut für Wirtschaftsforschung e.V. (RWI), Essen, Deutschland

Einleitung: Bislang zielen Therapiestrategien bei der Adipositas hauptsächlich auf eine Änderung des Verhaltens im Hinblick auf die Lebensstilibab. Auch wenn die Effektivität dieser Programme vielfach (zumindest kurzfristig) belegt ist, ist die langfristige Therapie der Adipositas immer noch unbefriedigend. Daher ist die Untersuchung von weiteren Verhaltensmodifizierenden z.B. auch finanziellen Anreizen von großem Interesse, insbesondere auch, um bereits eingeleitete Verhaltensmodifikationen im Alltag langfristig umzusetzen.

Methoden: In diese randomisierte, kontrollierte prospektive Studie (finanziert durch den Pakt für Forschung und Innovation) wurden 700 Patienten der Rehazentren Baden-Württemberg mit einem BMI > 30 im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen. Am Ende der Rehakurative Phase wurde ein individuelles Zielgewicht festgelegt, das innerhalb von 4 Monaten erreicht werden sollte. Anschließend erfolgte eine Randomisierung in einen der 3 Arme (keine Prämie, 150 Euro und 300 Euro Prämie). Nach 4 Monaten wurde das Gewicht durch einen Apotheker im Heimatort bestimmt. Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Auswertungsprogramm Stata.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Probanden lag bei 48 Jahren. Das durchschnittliche Gewicht bei Reha-Beginn war 117 kg, zu Studienbeginn (nach Reha) 113 kg. Im Mittel wurden den Probanden eine weitere Gewichtsreduktion von 6,5% innerhalb der nächsten 4 Monate empfohlen. Es zeigte sich, dass die Gewichtsabnahme im Kontrollarm (ca. 2 kg)
signifikant geringer ist als in den beiden Therapiearmen (4-5kg). Wie zu erwarten sind dabei die Effekte bei der per-Protokoll-Auswertung ausgeprägter als bei der Intention to treat-Analyse. Die Subgruppenanalyse ergab, dass die Prämien in allen analysierten Subgruppen wirksam waren, während die Höhe der Prämie nur in bestimmten Subgruppen (z.B. Migranten, Frauen, Probanden, die oft zu Hause kochen) relevant war, d.h. einen direkten proportionalen Effekt zur Gewichtsabnahme hatte. Ein wichtiges Ergebnis war außerdem, dass gerade Subgruppen, die ohne Prämie nicht abnahmen, von einer Prämienzahlung profitierten (z.B. Frauen, Arbeitslose).

Schlussfolgerung: Mit Hilfe von finanziellen Anreizen konnte eine signifikant höhere Gewichtsreduktion in den Prämienarmen erreicht werden als im Kontrollarm. Dabei scheinen bestimmte Subgruppen besonders gut auf finanzielle Anreize ansprechen. Um Lebensstilmodifikationen langfristig nach erfolgreicher Rehabilitation in den Alltag umzusetzen zu können, wären finanzielle Anreizsysteme (Boni) eine vielversprechende Alternative zu herkömmlichen Nachsorgeempfehlungen. Dabei ist gerade die Kombination einer verhaltensorientierten Rehabilitation mit einem finanziellen Anreiz der entscheidende Erfolgsfaktor. Hervorzuheben ist auch der Aspekt, dass es mit diesem Projekt erstmals gelang ein Bonus-System (ohne Mitbeteiligung der Erfolgsfaktor) aufzubauen.

Die Tabelle zeigt eine Übersicht der geschlechtsspezifischen Kernergebnisse:

| Alter, Jahre | Frauen | Männer |
|-------------|--------|--------|
| 72±11       |        |        |
| 69±11       |        |        |
| NYHA Klasse |        |        |
| I           | 10%    | 11%    |
| II          | 54%    | 54%    |
| III         | 35%    | 31%    |
| IV          | 3%     | 2%     |
| Sinusrhythmus| 66%  | 68%    |
| Herzfrequenz, min-1 | 75±13 | 73±13 |
| ≥75 min-1   | 46%    | 40%    |
| Betablocker-Einnahme | 83%  | 88% |
| Betablocker-Zieldosis |        |        |
| <50%        | 34%    | 33%    |
| 50-99%      | 49%    | 50%    |
| ≥100%       | 17%    | 17%    |
| Anteil der Pat. mit Herzfrequenz ≥75 min-1 trotz Betablocker-Zieldosis |        |        |
| <50%        | 15%    | 12%    |
| 50-99%      | 22%    | 20%    |
| ≥100%       | 8%     | 7%     |

Schlussfolgerung: In diesem repräsentativen, großen Kollektiv ambulant behandelter Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz wiesen ca. 40% aller Patienten trotz Betablocker-Therapie eine Ruheherzfrequenz von ≥75 min⁻¹ auf. INDICATE zeigt damit, unabhängig vom Geschlecht, das beträchtliche Potential einer leitliniengerechten medikamentösen Optimierung der Ruheherzfrequenz bei chronisch herzinsuffizienten Patienten auf.

P155 Indikatoren für Depression sind stärkere Prädiktoren für Erwerbsunfähigkeit als Krankheitsaktivität oder Therapieresponse

G. Westhoff1, J. Callhoff1, M. Schneider1, A. Zink1
1 Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland; 2 Universitätsklinikum Düsseldorf, Rheumatologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Entscheidung, nicht mehr zu arbeiten, hängt für Patienten mit früher Arthritis von einem breiten Spektrum an Faktoren neben der Krankheitsaktivität ab.

Ziel: Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Patientenmerkmalen zu Beginn der Arthritis und der Entscheidung, Erwerbsunfähigkeitsrente (ER) zu beantragen.

Methoden: 441 erwerbstätige Patienten im Alter von =63 Jahren, die an einer laufenden Früharthritiskohorte teilnahmen, wurden in Hinblick auf ihre Absicht untersucht, während der ersten 12 Monate rheumatologischer Versorgung in Frührente zu gehen. Unabhängige Variablen im multiplen logistischen Regressionsmodell waren Geschlecht, Bildung (3 Gruppen), BMI zu Baseline (<25; 25-30; >30), Rheumaefaktor (RF) und/ oder ACPA-Positivität (Ja/Nein), 12 häufige chronische Beschwerden (Ja/Nein), Schmerz, Morgensteifigkeit, Fatigue (VAS 0-3; 4-6; 7-10), geschwollene Gelenke (SJC28 0-3; 4-6; 7-10), Funktion (FFbH 3 Gruppen) und die erste Frage des PHQ9 „Wenig Interesse oder Freude am Alltag“ (überhaupt nicht, an...
mehreren Tagen, fast jeden Tag). Die Analyse wurde adjustiert für Alter (stetig) und Verbesserung der Krankheitsaktivität zu Monat 12 (EU-LAR Response: Gut; moderat; keine Response).

**Ergebnisse:** Die Patienten (65% weiblich) waren ≥ 10 Jahre alt und hatten eine Symptomdauer von 13 ± 7 Wochen. 62% waren RF und/oder ACPA-positiv und 65% erfüllten die ACR-EULAR-Kriterien für RA zu Baseline. 87% nahmen DMARDs zu Monat 12. Zu diesem Zeitpunkt er wogen 33 Patienten, einen Antrag auf ER zu stellen, 12 hatten den Antrag gestellt und 6 sind in ER gegangen (n=51, 12,4%). Diese 51 Patienten waren bezüglich der formalen Bildung vergleichbar, aber ungefähr 5 Jahre älter (52 vs. 47 Jahre) und hatten signifikant höhere Krankheitsaktivität und –schwere zu Studieneinrichtung (nicht gezeigt). Dennoch war keiner der Aktivitätsparameter für Arthritis oder von den berücksichtigten Erkrankungen in der multivariaten Analyse mit vorzeitiger Berentung assoziiert. Stattdessen wurde die größte Assoziation gefunden für das Vorhandensein von „wenig Interesse oder Freude am Alltag“ (Tabelle). Adjustierte Odds Ratios (OR) von Parametern, die mit dem Risiko der Erwerbsunfähigkeit assoziiert sind.

Schlussfolgerung: Ob Früharthritis-Patienten in Erwägung ziehen, ER zu beantragen hängt mehr vom psychischen Zustand ab als von der Krankheitsaktivität. In der Betreuung dieser Patienten kommt daher der psychischen Stabilisierung auch unter dem Gesichtspunkt des Er- hält der Erwerbsfähigkeit erhebliche Bedeutung zu.

**P156 Verwendung von DNR-Anordnungen zur Therapiebegrenzung in der Inneren Medizin – Erhebung in einer Universitätsklinik**

N. Glaser¹, F. Schmidt², T. Dollmann³, G. Greif-Higer⁴, O. Schreiner⁵, A. Warnholtz⁶, M. Weber ³
¹Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland, ²Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland, ³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland, ⁴Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Innere Medizin, Kaiserslautern, Deutschland, ⁵Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland, ⁶Westpfalz-Klinikum GmbH, Klinik für Innere Medizin II, Kaiserslautern, Deutschland

**Hintergrund:** DNR-Anordnungen (Do-Not-Resuscitate) werden seit 30 Jahren zur Therapiebegrenzung benutzt, wenn eine Maximaltherapie nicht erwünscht oder medizinisch nicht indiziert ist. Der Umgang zur Therapiebegrenzung benutzt, wenn eine Maximaltherapie

**Methoden:** Über einen Zeitraum von 20 Wochen wurde auf den inter- nistischen Stationen des Klinikums wöchentlich eine Punktprüvalenzerhebung der Patienten mit DNR-Status durchgeführt. Vor der Ein- führung wurden die Mitarbeiter aus Pflege und Ärzteschaft zu dem Thema Therapiebegrenzung mittels Umfragebogen befragt. Außerdem wurden die Akten aller in einem Zeitraum von 9 Monaten verstorbenen Patienten ausgewertet, um Informationen über die Dokumentation der DNR-Anordnungen bei den Verstorbenen zu erhalten.

**Ergebnisse:** Im Rahmen der Punktprüvalenzerhebung wurde bei 405 von 4938 Patienten eine DNR-Anordnung gefunden (8,2 %). Der DNR-Status war in 40 % der Fälle mündlich übergeben, in 54 % kurz schriftlich und in lediglich 6 % ausführlich dokumentiert. Den Pflegekräften war der DNR-Status nur bei 356 Patienten bekannt, eine Diskrepanz von rund 12 %. An der Umfrage nahmen 167 der 536 angeschriebenen Mitarbeiter teil. Die Rücklaufquote betrug bei den Pflegenden 23 %, bei den Ärzten 45 %. Unterschiede in der Beantwortung der Fragebögen zeigten sich vor allem zwischen Pflegenden und Ärzten. Dies betraf die Zufriedenheit mit der Dokumentation (2,8 vs. 3,9 auf einer Skala von 0 = sehr unzufrieden bis 10 = sehr zufrieden), der Informationsweitergabe (4,2 vs. 5,4 von 10), dem Entscheidungsprozess (3,3 vs. 5,3 von 10) und dem Entscheidungsprozess (3,9 vs. 4,5 von 10). Unabhängig von Beruf, Erfahrung, Station oder Geschlecht befürworteten 88 % der Befragten eine Neuregelung der Verfahrensweise zur Erstellung und Dokumentation einer DNR-Anordnung. Von 364 Verstorbenen hatten 106 einen dokumentierten DNR-Status (29 %). Bei 68 % der DNR-Anordnungen wurden nur eine kurze Dokumentation gefunden (z. B. „DNR“ in der Akte), 70 Patienten wurden unmittelbar vor ihrem Tod reanimiert. Von den 168 auf Intensivstation verstorbenen Patienten hatten nur 7 % einen DNR-Status.

**Schlussfolgerung:** Es zeigte sich eine überwiegend unzureichende Dokumentation vorhandener DNR-Anordnungen. Dies führt zu einem Informationsdefizit, insbesondere auf Seiten der Pflege. Eine Neuregelung der Therapiebegrenzung erscheint bezogen auf den Ausgangsstatus sinnvoll und von der Mehrzahl der antwortenden Mit- arbeiter gewünscht.

**P157 Strukturierte Synkopenabklärung in Notaufnahme und Klinik**

www.synkopen-pfad.de

B. Haaff¹, R. Landwehr², A. Yusepfur³, F. Schorm³, B. Schumacher¹
¹Westpfalz-Klinikum GmbH, Klinik für Innere Medizin II, Kaiserslautern, Deutschland, ²Westpfalz-Klinikum GmbH, Klinik für Neurologie, Kaiserslautern, Deutschland, ³Prevention First GmbH, Frankfurt, Deutschland, ⁴Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland

**Hintergrund:** T-LOC (Transient-Loss-of-Consciousness) und Synkopen (S) verursachen in den USA 2 Milliarden US $ Kosten jährlich, umfas- sen ca. 1–3 % der Patienten, die sich in Notaufnahmen vorstellen und verursachen häufig Einsätze des Rettungswesens. Die Vorgehensweise der S.-Abklärung ist uneinheitlich. Die Rate der stationären Aufnah- men schwankt zwischen ca. 10 und 54 % (6 % aller stationären Aufnah- men). Gemäß der PICTURE Studie zeigte sich eine standardisierte Vorgehensweise der Ursache empfohlen.

**Methoden:** Diagnostik und Versorgung der S.-Patienten hängen von verschiedenen Faktoren ab: Kenntnisstand des Primärver-sorgers, Bekanntheitsgrad der Leitlinien, Informationen die der Pat. bietet, Infor- mation durch Dritte, Verfügbarkeit von Ressourcen. Die retrospektive Analyse des Versorgungsvolumens von T-LOC-Patienten in der zent- ralen Notfall-ambulanz (ZNA) des Westpfalz-Klinikums, Zeitraum 01.01. bis 30.06. 2008 zeigte einen Anteil stationär aufgenommener Pat. von 11,3% (Abb). Dabei war „bestpractice“ die übliche Entscheidungs- grundlage der Patientenversorgung.
Abb. 1: Versorgungsanalyse T-LOC
Möchte man eine individualisierte Betrachtungsweise verlassen, benötigt man eine Entscheidungshilfe. Diese sollte:

a. die Leitlinien abbilden,
b. klinisch relevante Informationen umfassend abfragen,
c. die stationäre Aufnahme begründen (Risiko des Pat. berücksichtigt),
d. Ressourcen schonen durch Vermeidung stat. Aufnahmen
e. Informationen über die Entscheidungskriterien als solche liefern,
f. das Backtracking des Entscheidungsprozesses gewährleisten,
g. und überall verfügbar sein.

Ergebnisse:
Es wurde ein Entscheidungsprogramm - internetbasiert, freizugänglich (www.synkopen-pfad.de) - entwickelt, das die Kriterien a-g erfüllt und weniger erfahrene Anwender unterstützen kann. Speziell der Anteil von Pat. mit unklaren Synkopen sollte reduziert werden, auf eine Gruppe mit nicht bedrohlichen Ereignissen, da sich hinter unklaren S. schwerwiegende rhythmologische Ereignisse verbergen können. Das Programm ersetzt nicht den Spezialisten, sondern gibt Hilfestellungen und ermöglicht die eindeutige Zuordnung zu einer Fachabteilung.

Diskussion:
Neben einzelnen Kliniken, die SOPs veröffentlichen, sind (Stand November 2012) im Internet zwei Programme verfügbar: http://www.faintandfall.com/Company/AboutFxSolutions.aspx. (das Programm bildet eher den amerikanischen Bedarf ab und ist kostenpflichtig). www.synkopen-pfad.de ist deutschsprachig, kostenfrei und soll die Arbeit im Rettungsdienst und den Zentralambulanz der Kliniken erleichtern. Zielgrößen sind: a. Zeitspann, b. Effizienzerhöhung, Kostenreduktion (schneller zur gesicherten Diagnose), c. Erkennung von komplexen Rhythmusstörungen, d. Senkung der Morbidität / Mortalität. Ein Follow-up Register zur Evaluatorung wurde durch die Ethikkommission Landesärztekammer RLP genehmigt.

P158 Interdisziplinäre Behandlung urologischer Tumore als Herausforderung
S. Beermaß,1 D. Chakkalakal,2 L. Weißbach,1 C. Holmberg1
1Stiftung Männergesundheit, Berlin, Deutschland, 2Berlin School of Public Health, Department of Epidemiology, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Interdisziplinarität wird immer dann vorausgesetzt, wenn besonders schwierige medizinische Entscheidungen anstehen. Daher fordern die Onkologievereinbarungen ebenso wie Patienten-Selbsthilfegruppen eine Stärkung der urologischen Kompetenz und eine verbesserte Zusammenarbeit. Doch wie die Zusammenarbeit von Fachärzten, wie z. B. Urologen und Hämatonkologen untereinander tatsächlich aussieht, ist bislang nicht untersucht worden. Die wenigen Studien, die hier vorgestellt, beziehen sich auf die Zusammenarbeit von Hausärzten mit Fachärzten. An diesem Punkt setzt die neue Studie IBuTu – Interdisziplinäre Behandlung urologischer Tumoren – an. Sie wurde von der Stiftung Männergesundheit, dem Bund Deutscher Urologen (BDU), dem Bundesverband niedergelassener Hämatologen und Onkologen (BNHNO) sowie dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS) initiiert. Während der zweijährigen Vorbereitungszeit konnte neben den Fachgesellschaften Frau Dr. Holmberg von der Berlin School of Public Health an der Charité als Kooperationspartnerin. Die Ethikkommission der Charité Berlin Mitte und der Datenschutzbeauftragte des Bundeslandes Berlin haben sich positiv zu IBuTu geäußert.

Zielsetzung und erste Ergebnisse:
Phase I: Die Stiftung Männergesundheit sendete Anfang 2012 einen Fragebogen an 1.380 niedergelassene Urologen. Ziel war es herauszufinden, ob und wie weit bei der Behandlung von Prostatakrebspatienten mit Onkologen kooperiert wird. Die höhere Rücklaufquote von 40% spricht dafür, dass bei den niedergelassenen Urologen ein Interesse an dem Thema Interdisziplinarität und Kooperation besteht. Auf die Frage „An wen überweisen Sie onkologische Patienten zur medizinischen Behandlung im ambulanten Bereich?“ antworteten 66% der Befragten, dass keine Überweisung stattfindet, in der Regel die Patienten selber behandelt werden. 9% geben an, dass Sie in der Regel an eine/n Onkologen/in überweisen, 15% bevorzugen einen onkologisch-zertiﬁzierten Urologen/in. Weitere 10% überweisen ihre Patienten ausschließlich an eine Klinik. 78,5% der Urologen sehen jedoch eine Notwendigkeit für interdisziplinäre Kooperationen.

Phase II: In der zweiten Projektphase untersucht die Stiftung Männergesundheit 20 bestehende Partnerschaften aus Urologen/Onkologen bzw. Urologen/onkologisch-zertiﬁzierten Urologen, sogenannten „Tandems“, genauer. Ziel dieser Phase ist es, die Faktoren zu ermitteln, die die Kooperation zwischen Fachärzten untereinander beeinflussen und fördern. Die qualitativen Interviews zeigten, dass wichtige Aspekte der Kooperation Zeitengagement, ein Gewinn an Ressourcen, eine gegenseitige Kooperation und Respekt für die Arbeit des Anderen waren.

Fazit: Der Wissenschaftliche Beirat von IBuTu geht davon aus, dass allein die Durchführung der Studie zum konstruktiven Nachdenken über die Bedingungen einer immer wieder geforderten Interdisziplinarität führen wird.

P159 Cardiovascular risk profile in deep vein thrombosis and pulmonary embolism – Results from the thrombEVAL trial
K. Keller1, M. Coldewey1, A. Ullmann2, J. Prochaska1, M. Hendelmeier1, S. Göbel1, H. Lamparter1, L. Ariza1, H. Schinzel1, C. Bickel1, T. Munzel1, P. Wild1
1Universitätsklinikum Mainz, II. Medizinische Klinik / Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Mainz, Deutschland, 2Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Mainz, Deutschland, 3Universitätsklinikum Mainz, II. Medizinische Klinik / Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) / Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauß-Forschung (DZHK), Mainz, Deutschland, 4Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz, Abteilung Innere Medizin, Koblenz, Deutschland

Background: Pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT) are the clinical manifestations of venous thromboembolism (VTE). We sought to compare the cardiovascular profile of individuals with DVT and PE.

Methods: Data from two trials, an observational, multicenter trial of patients with oral anticoagulation in regular medical care and patients of an anticoagulation clinic, were used for this analysis. Data were assessed at baseline according to standard operating procedures by a clinical visit, from medical records and laboratory data. Detailed quality control and a monitoring by an independent institution were carried out.

Results: The overall sample (n=1,572) comprised 26.8% (n=421) of patients with VTE. 222 of these patients had DVT without PE (DVT group) and 199 patients had PE with or without DVT (PE group). The age at assessment as well as the age at event did not differ between both groups (70.0 (55.0/77.0) vs. 71 (58/78.0) years, P=0.3 and 63.0 (48.9/73.0) vs. 68.0 (52.7/75.0) years, P=0.11). Overall, the Charlson Comorbidity Index was higher in the DVT than in the PE group (2.5 (1.0/4.0) vs. 2.0 (0.0/4.0), P=0.03). Individuals with PE had less diabetes (14.6% vs. 27.5%, P=0.001), less often a history of stroke (9.5% vs. 19.4%, P=0.0056) and a trend towards a lower frequency of peripheral arterial disease (PAD, 10.7% vs. 19.8%, P=0.01). In contrast, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) tended to be more present in individuals with PE (45.4% vs. 17.6%, P=0.057). In a multivariable regression modelling for DVT versus PE (adjusted for age, gender, and classical cardiovascular risk fac-
tors), diabetes (OR 0.39 [0.23;0.65], P=0.001), PAD (OR 0.65 [0.23;0.80], P=0.0049) and history of stroke (OR 0.41 [0.23;0.74], P=0.0010) were associated with DVT; obesity (OR 1.67 [1.0-2.5], P=0.005) and COPD (OR 1.96 [1.07-2.15], P=0.0064) showed a trend towards PE. Atherosclerotic cardiovascular disease, defined as history of ischemic heart disease (myocardial infarction or coronary artery disease) or peripheral arterial disease tended to more present in DVT than in PE individuals (41.1% vs. 31.4%, P=0.052). A regression adjusted for age and gender showed a trend to an association towards DVT (OR 0.58 [0.37;0.89], P=0.013), which was lost after adjusting additionally for classic cardiovascular risk factors (OR 0.68 [0.42;1.11], P=0.124).

Conclusions: In this cohort of patients with VTE, individuals with DVT had a more pronounced cardiovascular risk profile, more comorbidities and a trend towards a higher frequency of atherosclerosis than individuals with PE despite comparable age.

P160 Medikamentengestützte Behandlung der Alkoholerkrankung mit Baclofen: Möglichkeiten und Grenzen einer virtuellen Selbsthilfegruppe im Internet, Erfahrungen über mehr als zwei Jahre.
C. Weigel1, F. Kreuzeder1, R. Fischer2, R. Bödeker3
1Suchthilfzentrum, Giessen, Deutschland, 2Baclofen-Forum, München, Deutschland, 3Verein Zukunft, Wien, Österreich, 4Justus Liebig-Universität, AG Medizinische Statistik, Giessen, Deutschland

Hintergrund: Hinweise auf die Wirksamkeit von Baclofen liegen bisher nur aus Fallstudien oder aus methodisch unzureichenden klinischen Studien vor (1, 2). Dennoch wird Baclofen in der Praxis zunehmend häufiger angewandt. Mit Hilfe eines Surveys (surveymonkey®) sollten Erfahrungen von Patienten, die einer webbasierten Selbsthilfegruppe (www.baclofen-forum.de) angehören, gesammelt werden.

Methoden: Webbasierte Mitgliedsbefragung mit Eigenerfahrung in der Therapie mit Baclofen über 3 und mehr Monate (N=65). Erfragt wurde der Alkoholkonsum in Abhängigkeit von der Dosierung des Medikaments, ebenso wie unerwünschte Wirkungen, Vor- und Rückfälle. Im Fokus der Befragung standen zudem Angst und Depression sowie Lebensqualität (PHQ-2, WHO-5).

Ergebnisse: Die vorliegenden Daten lassen den Schluss zu, dass das Ziel vollständige Abstinenz oder maßvoller Alkoholkonsum in der Mehrheit der Fälle erreicht wurde. Die Ergebnisse stimmen mit katamnestischen Erhebungen größerer Kollektive überein (3). Über die Hälfte der Teilnehmer haben weder Craving noch Vor- oder Rückfälle. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten selten auf, und zumeist in einem erträglichen Ausmaß, das nicht zu einer Therapieabbruch führt. Die bei Alkoholkranhen häufig als Komorbidität assoziierte Angst und Depression (4) wird deutlich positiv beeinflusst. Die Patienten weisen gute Scorewerte für Lebensqualität bezogen auf die Gesamtstichprobe auf, jedoch finden sich bei fast einem Drittel Hinweise für das Vorliegen einer gesondert zu erhebenden psychischen Erkrankung. Unsere Daten stützen die Hypothese der individuellen Wirkungs- und Erhaltungsdosis.

Schlussfolgerung: Es liegen hinreichend Daten vor, die die Wirksamkeit von Baclofen in der Behandlung der Alkoholerkrankung belegen. Baclofen soll als optionale Therapie allgemein zugänglich gemacht werden. Eine Schulung der Ärzte ist dringend erforderlich, ebenso ist für eine therapeutische Begleitung der Patienten Sorge zu tragen.

Literatur: 1. Ameisen O (2005): Complete and prolonged suppression of symptoms and consequences of alcohol-dependence using high-dose baclofen: a self-case report of a physician. Alcohol and Alcoholism 40, 2: 147-150
2. Addolorato et.al. (2011): Dose–Response Effect of Baclofen in Reducing Daily Alcohol Intake in Alcohol Dependence: Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Alcohol and Alcoholism 46, 3,312-317
3. Rigal et al.(2012): Abstinence and ‘Low-Risk’ Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among ‘High-Risk’ Drinkers. Alcohol and Alcoholism, doi: 10.1093/alcalc/ags028
4. Krupitsky et al. (1993): Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients. Drug Alcohol Depend. 33, 2,357-63

Einleitung und Studienfrage: Impfungen sind eine zentrale hausärztliche Aufgabe, die üblicherweise nach den Empfehlungen der STIKO erfolgt. Manche naturheilkundlich ausgerichteten Patienten und Ärzte lehnen diese Routineimpfungen ab. In dieser retrospektiven Studie wird die in einer Hausarztpraxis verfolgte Strategie, Antikörpertitern zur Impfentscheidung heranzuziehen, evaluiert. Ziel der Studie ist eine Aussage über den Immunstatus dieser Patienten.

Methoden: An diese retrospektive Studie wurden alle Patienten einer hausärztlich-komplementärmedizinischen Praxis aufgenommen, die zwischen 2001-2008 mindestens eine Antikörpertiterbestimmung gegen das Standardimpfängliche Tetanus, Diptherie oder Poliomyelitis hatten. Seitens des behandeln Arztes waren diese Titer angeordnet worden, wenn nach STIKO-Empfehlungen eine Basis- oder Auffrischimpfung indiziert war. Es wurden alle verfügbaren Antikörpertiter (Ak) ausgewertet. Die Schutzbereiche waren wie folgt definiert: Tetanus-IgG-Ak ≥ 0.1 IU/ml, Diphtherie ≥ 0.1 IU/ml, Polio-IgG ≥ 1:8 für alle drei Subtypen I-III. Primärer Zielparameter war die Häufigkeit von Patienten ohne ausreichendem Antikörperspiegel. Der Einfluss der Variablen Geschlecht und Alter wurde mit Hilfe der Statistik-Software SPSS 20.0 untersucht.

Ergebnisse: Es standen Impfuntersuchungen von 453 Patienten zur Verfügung. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre, 55% waren Frauen, alle waren privatversichert oder Selbstzahler. Von 548 Tetanus-IgG-Antikörperbestimmungen bei 284 Patienten lagen 416 für alle 3 Typen im Schutzbereich: In 8% war eine Impfung indiziert. Von 327 Diphtherie-Ak-Bestimmungen bei 252 Patienten lagen 190 im Schutzbereich: In 52% war eine Impfung nötig. Von 453 Poliomyelitis–Titern bei 284 Patienten lagen 416 für alle 3 Typen im Schutzbereich: In 8% war eine Impfung indiziert. Ein Einfluss von Geschlecht oder Alter war nicht nachweisbar.

Diskussion: Diese explorative Studie von impfkritischen erwachsenen Hausarztpatienten ergab ein differenziertes Bild: Bei den meisten Personen bestand Schutz gegen Tetanus und Poliomyelitis, während die Antikörpertiter gegen Diphtherie meist unterhalb des Schutzbereichs lagen. Ärzte sollten impfkritische Patienten entsprechend informieren.

P161 Tetanus-, Diptherie- und Poliomyelitis-Antikörper von impfkritischen Patienten
J. Michels1, S. Reinders1, C. Petersohn1, S. Gesenhues1, B. Weltermann1
1Universitätsklinikum Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Essen, Deutschland
Pathognomonische Kasuistik des Morbus Osler-Weber-Rendu-Syndroms

E. Smektala1, K. Schütte1, A. Schmeißer1, F. Walz1, K. Strach1, M. Zenker1, R. Braun-Dullaeus1, J. Herold1, 1Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Magdeburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Universitätsklinik für Gastroenterologie / Hepatologie, Magdeburg, Deutschland, 3Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland, 4Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Institut für Humangenetik, Magdeburg, Deutschland

Eine 72-jährige Patientin stellte sich zur weiteren Abklärung einer seit 3 Jahren zunehmenden Dyspnoe mit verminderter Belastbarkeit vor. Nebenbefundlich liegen eine angeborene Symbrachydaktylie vom pe- romelen Typ der rechten Hand vor. In der Lungenfunktion zeigte sich eine schwere Obstruktion mit Überblähung. In der Echokardiographie bestätigt sich das Bild einer langjährigen pulmonalen Hypertonie mit einem erhöhten RV Druck von 50 mmHg bei dilatiertem rechtem Ventrikel (RVEDD 46 mm) und vergrößertem rechten Vorhof (Fläche 24 cm²). Ein spontaner Links- Rechts-Shunt bei persistierendem Foramen ovale, welcher in der transösophagealen Echokardiographie mittels Farbdoppler diagnostiziert worden war, konnte die Rechtsherzbelastung jedoch nicht hinreichend erklären. Deswegen wurde eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Hier wurde eine schwere pulmonalvenöse Hypertonie mit einer deutlichen Belastung des rechten Herzens nachgewiesen (PAmean-Druck 47 mmHg, RA-mean- Druck 16 mmHg, PCWPmean 36 mmHg). Ein großer Links-Rechts-Shunt präsentierte sich in der invasiven Messung (59%). Fehlmündende Lungenvenen oder ein Sinus-venosus-Defekt konnten im Herzkatheter ausgeschlossen werden. Ein Sättigungsprung ereignete sich hingegen in der Vena cava inferior kurz vor dem rechten Vorhof. Deshalb wurde eine Angiographie der Aorta auf Höhe der Mesenterialgefäße durchgeführt. Hier zeigte sich ein direkter Übergang des arteriellen Blutes über Gefäßkonvolute der Leber in das venöse Stromgebiet. Dieser Befund konnte duplexsonographisch bestätigt werden. Hier fielen im Gespräch auch Teleangiektasien von Lippen und Mundschleimhaut auf, so dass der V. a. eine intrahepatische AV-Malformation bei Morbus Osler-Weber-Rendu geäußert wurde. Eine CT-Thorax und -abdomenuntersuchung in venösen und arteriellen Phasen bestätigte das Bild einer Hämangiomatose in Leber und Milz. Ein Anhalt für thorakale Gefäßmalformationen ergab sich durch CT-morphologisch nicht. Größere zerebrale arteriovenöse Malformationen konnten mittels Schädel-MRT ausgeschlossen werden. Bei positivem Hämoccult erfolgten eine ÖGD und Koloskopie. Auch in der ÖGD sahen wir Gefäßmalformationen im Corpus ventriculi und Duodenum. Die HNO-ärztliche Vorstellung ergab keinen Anhalt für eine Beteiligung der Nasenschleimhaut.

Zusammenfassung: Die dargestellte Kasuistik demonstriert das variable Erscheinungsbild und Manifestationsalter der autosomal dominant vererbten hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (Morbus Osler-Weber-Rendu). Im vorliegenden Fall sind zwei der vier sogenannten Curaçao-Kriterien erfüllt. Der Verdachtsfall konnte durch eine molekulargenetische Diagnostik bestätigt werden, hier zeigte sich eine Missense-Mutation (c.199C>T (p.R67W) im ACVR1L1-Gen) als krankheitsverursachend.

P163
Entzündlich-rheumatische Erkrankungen erhöhen das Risiko für Arteriosklerose

O. Malysheva1, H. Barghan1, K. Mühlberg2, C. Klein2, C. Baerwald1, 1Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, 2Universitätsklinikum Leipzig, Kardiologie & Angiologie, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Die Arteriosklerose (AS) steht als häufigste Todesursache im Rahmen von Herz-Kreislauferkrankungen im besonderen Fokus der medizinischen Forschung. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) reicht eine alleinige Erhebung der klassischen Risikofaktoren der AS nicht aus, um das kardiovaskuläre Risikoprofil einschätzen zu können. Ziel: Feststellen eines möglichen Zusammenhangs zwischen verschiedenen RA- krankheits- spezifischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer Arteriosklerose bei RA-Patienten

Methoden: 133 RA-Patienten (77% weiblich, 62.8 ± 9.3 Jahre alt) wurden hinsichtlich der Krankheitsaktivität (DAS28, CReP, radiologisches Stadium) sowie klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren der AS...
(Lipidstatus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Übergewicht/Adipositas, Diabetes mellitus) erfasst. Zur Darstellung der AS wurde u.a. eine Duplexsonographie der extrakraniell hirnversorgenden Gefäße durchgeführt. Die mittlere Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis communis wurde mittels automatischer computergestützter Messung erfasst. Vorhandene Plaques, welche die IMD-Messung hinfällig machten, wurden morphologisch beschrieben, Stenosen anhand der hämodynamischen NASCET-Kriterien klassifiziert.

Ergebnisse: Duplexsonographisch waren Plaques bei 40% RA-Patienten nachweisbar. Mittel- und hochgradige Stenosen zeigten sich nur bei 3% der RA-Patienten. Die mittlere IMD betrug 0,67 ± 0,44 mm. Hinsichtlich der Verteilung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren gab es einen Zusammenhang zwischen der Adipositas (p < 0,001), den Triglyzerid-Werten (p = 0,026) und Plaques. Da die IMD signifikant mit dem Alter der Patienten korreliert (p < 0,001), wurde eine altersadjustierte Korrelationsanalyse durchgeführt, welche den DAS28 als zusätzlichen Einflussfaktor auf die IMD aufdeckte (p = 0,05). Außerdem wiesen das radiologische Stadium und vorhandene Erosionen eine deutliche Korrelation mit dem Nachweis von Plaques (p = 0,026) auf. Die Analyse unter Vernachlässigung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren erbrachte den CRP - Wert als krankheitspezifisch hochens Risikofaktor für eine erhöhte IMD (p = 0,046). Ein CRP - Wert > 5 korrelierte ebenso mit einer arteriellen Hypertonie (p < 0,001) und Adipositas (p = 0,03).

Zusammenfassung: Neben den klassischen Risikofaktoren der AS bestimmen auch RA-krankheitspezifische Parameter das Risiko einer Arteriosklerose. Demzufolge reicht eine alleinige Erhebung der klassischen Risikofaktoren bei AS nicht aus, um das kardiovaskuläre Risikoprofil von RA-Patienten ausreichend einschätzen zu können. Eine Ultraschalluntersuchung der Halsarterien und eine Messung der IMD eignen sich als Screening-Parameter für RA-Patienten. Verschiedene klinische Parameter der entzündlichen Krankheitsaktivität sowie klas-sische kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten im klinischen Alltag beachtet werden, um gefährdete Patienten früh zu erkennen und deren Risikoprofil zu optimieren.

P164
Dabigatran und Rivaroxaban-Therapie bei Vorhofflimmern bei einer 100-jährigen Patientin – ein Fallbericht.
G. Schüttfort1
1Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Zentrum Innere Medizin III / Angiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

In der aktuellen Literatur finden sich keine Berichte über den Einsatz von Dabigatran oder Rivaroxaban bei über 100-jährigen Patienten. Wir stellen den Fall einer 100-jährigen Patientin mit langjährigem Vorhofflimmern vor, welche jedoch aufgrund des altersbedingten Blutungsrisikos bislang keine Antikoagulation erhielt. Im August 2011 stellte sich die Patientin mit einem akut aufgetretenen Progress einer bekannten Stenose der rechten A. poplitea vor, welche die Antikoagulation mit Dabigatran 2 x 110mg tgl. eingestellt. Im März 2012 wurde die Antikoagulation umgestellt auf Rivaroxaban 1 x 15mg tgl. aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer GFR von 29ml/min (nach Cockroft-Gault), da Dabigatran bei einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert ist. In einem Verlauf stellte sich die Patientin im April 2012 mit akuter, starker Epistaxis in der Abteilung für HNO der Uniklinik Frankfurt vor, welche notfallmäßig mit einer Beloc-Tamponade versorgt wurde. Bei einem CHA2dsVasc-Score von 6 (Hypertonie, Alter, vasc. Erkran-kung, Diabetes mellitus, Geschlecht, Herzinsuffizienz) wurde die Anti-koagulation reduziert auf Rivaroxaban 10mg 1 x tgl. Rivaroxaban Tal- und Zielspiegel wurden bestimmt und zeigten sich hierunter innerhalb des therapeutischen Bereiches (Zielspiegel Rivaroxaban: 5 – 85 ng/ml; Zielspiegel Rivaroxaban: 180 – 420 ng/ml). Die Epistaxis sistierte nach Dosisdrosselung von Rivaroxaban. Es traten keine weiteren Blutungskomplikationen auf.

Schlussfolgerung: Dabigatran und Rivaroxaban sind zwei neue orale Antikoagulantien und es liegen keine bzw. Nur sehr geringe Daten bzgl. deren Einsatz bei Patienten ≥ 75 Jahre. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist zwingend notwendig beim Einsatz von Dabigatran oder Rivaroxaban bei Patienten ≥ 75 Jahre, um eine Akkumulation und eine daraus resultierende erhöhte Blutungsneigung zu vermeiden. Im Einzelfall erscheinen reduzierte Dosierungen im off label use sinnvoll. Hier werden dringend Studien für geriatrische Patienten mit auf Grund des hohen Lebensalters sowohl deutlich erhöhtem Blutungs- als auch deutlich erhöhtem Thromboserisiko benötigt.

P165
Establishing of a pure endothelial cell culture from differentiating murine embryonic stem cells
S. Becker1, M. Raisi1, S. Liebner1, W. Seeger1, R. Voswinckel2
1Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Entwicklung und Umbau der Lunge, Bad Nauheim, Deutschland, 2Institute of Neurology (Edinger-Institute), Frankfurt, Deutschland, 3Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland, 4Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland

Endothelium is of essential importance for the maintenance of vessel function. Endothelial dysfunction is considered as a key event in the pathology of cardiovascular diseases. Newer studies have proven that progressive ischemic dysfunction and organ damage can be prevented and restored by new therapeutic strategies like cell-based therapy. These attempts encompass application of autologous progenitor cells derived from peripheral blood or bone marrow. The accurate definition and origin of progenitor cells and their function during vessel recovery still remain as unsolved issues. Peripheral blood contains only a low fraction of endothelial progenitor cells and extraction of these cells from bone marrow is based on invasive methods. Embryonic stem (ES) cells can develop into any functional cell type, and may serve as a source for cell therapy. Nevertheless, because of ethical concerns about and immunogenicity of ES cells, their clinical use is still controversial. These problems can be avoided by application of induced pluripotent stem cells. The present work focuses on development of a method to routinely derive large numbers of endothelial cells from differentiating murine ES cells. Transgenic cell lines expressing a reporter and a resistance gene under the control of endothelial-specific promoters such as Flk-1 and VE-Cadherin were established, allowing for antibiotic selection of desired cells as a solution to the problems linked with mechanical isolation. Gene transfer in ES cells was carried out by lentiviral transduction, followed by antibiotic selection of stably transfected clones. Taking advantage of this approach yielded robustly positive results with a very high efficiency, leading to the establishment of several ES cell clones, expressing GFP and zeocin under the control of Flk-1 and VE-Cadherin were established, allowing for antibiotic selection of desired cells as a solution to the problems linked with mechanical isolation. Gene transfer in ES cells was carried out by lentiviral transduction, followed by antibiotic selection of stably transfected clones. Taking advantage of this approach yielded robustly positive results with a very high efficiency, leading to the establishment of several ES cell clones, expressing GFP and xenin under the control of the Flk-1 and VE-Cadherin promoter, respectively. The generated ES cell lines will later allow for the antibiotic-supported isolation of Flk-1 or VE-Cadherin positive cells. In addition, the cell-specific GFP expression in these cell lines, will also be useful for other applications such as enhancement of differentiation towards endothelial cells, as well as developmental studies.
P166 Hocheffektive Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren mittels Lipoprotein-Apherese

S. Fischer, M. von Dryander, J. Passauer, G. Müller, S. Bornstein, U. Julius

1 Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland,
2 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus und Institut für Medizinische Statistik und Biometrie, Dresden, Deutschland

Einführung: Erhöhte LDL-Cholesterin- und erhöhte Lipoprotein(a)-Werte sind schwere, schwer zu behandelnde Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren und extrakoronaren Arteriosklerose. In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, inwieweit eine effektive Senkung koronarer und extrakoronarer Arteriosklerose. In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit erhöhten LDL-Cholesterin- und erhöhten Lipoprotein(a)-Werten ermittelt. Die Untersuchungen wurden in einer Apheresezentrale durchgeführt.

Methodik: In die Studie einbezogen wurden 87 Patienten (48 Männer und 39 Frauen), die in 5 Apheresezentren in Sachsen mittels Lipoprotein-Apheresen behandelt werden. Die mittleren Abnahmen von LDL-Cholesterin (LDL-C) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) unter der Behandlung liegen im Bereich von 60-70 % des Ausgangswertes. Alle Patienten hatten bereits eine oder mehrere kardiovaskuläre Ereignisse erlebt (Herzinfarkt, koronare Stents, Bypass-Operationen, Schlaganfall, Stenosen in den Koronararterien). Sie wurden mit den maximal möglichem bzw. verträglichen Dosen lipidsenkender Medikamente behandelt. Die Patienten wurden in folgende Gruppen einge teilt: Gruppe 1: LDL-C ≤ 3,4 mmol/l und Lipoprotein(a) ≤ 600 mg/l, n = 35. Gruppe 2: LDL-C ≤ 3,4 mmol/l und Lp(a) ≥ 600 mg/l, n = 37. Gruppe 3: LDL-C ≥ 3,4 mmol/l und Lp(a) ≥ 600 mg/l, n = 15.

Ergebnisse: Vor Beginn der Apherese-Behandlung traten in der Gruppe 1 2,1 kardiovaskuläre Ereignisse pro Patient auf, in der Gruppe 2 3,4 kardiovaskuläre Ereignisse pro Patient und in der Gruppe 3 1,8 kardiovaskuläre Ereignisse auf. Unter der Apheresebehandlung sanken die Ereignisraten auf 0,9 Ereignisse pro Patient in der Gruppe 1, 0,5 Ereignisse in der Gruppe 2 und 0,5 Ereignisse in der Gruppe 3. Wenn man die letzten zwei Jahre vor Beginn der Apheresebehandlung vergleicht, sahen wir folgende Reduktionen kardiovaskulärer Ereignisse: Gruppe 1 - 54 %, Gruppe 2 - 83 %, Gruppe 3 - 83,5 %.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Lipoproteinapheresen ein hocheffektives Behandlungsverfahren zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin- und/oder Lipoprotein(a)-Werten ist, die unter medikamentöser Therapie nicht ausreichend gut einstellbar waren und kardiovaskuläre Ereignisse erleidet hatten. Wir konnten weiterhin nachweisen, dass eine erhöhte Lipoprotein(a)-Wert ein besonders aggressiver Risikofaktor für die Ausbildung der koronaren und extrakoronaren Arteriosklerose ist und unbedingt bei jedem Patienten mit schwerwiegenden Gefäßveränderungen bestimmt und effektiv behandelt werden muss.

P167 Fallstricke in der Diagnostik des Morbus Cushing – der seltene Fall eines ektopen ACTH-produzierenden Hypophysen-Adenoms im Sinus sphenoidalis

E. Leineweber, T. Burkhardt, C. Berneu ther, B. Winterberg, M. Ritter, H. Leh nert, J. Flitsch, S. Schmid

1 Universitätsklinik Schleswig-Holstein Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland, 2 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland, 3 UKK Hamburg, Institut für Neuropathologie, Hamburg, Deutschland, 4 Marienhospital Emsdetten, Innere Medizin, Emsdetten, Deutschland, 5 Klinikum Ibbenbüren, Abt. für Innere Medizin, Ibbenbüren, Deutschland

Das Cushing-Syndrom beschreibt das klinische Krankheitsbild des Hyperkortisolsimus unabhängig von dessen Genese. Hiervon abzuziehen ist der Morbus Cushing, welchem per definitionem ein ACTH-produzierendes Hypophysen-Adenom zugrunde liegt. Die Differenzierung des Morbus Cushing von anderen Ursachen eines Hyperkortisolsimus erfolgt mittels endokrinologischer Funktionstests und kranialer Bildgebung. Insbesondere gilt es, eine ektote ACTH-Bildung im Rahmen paraneoplastischer Prozesse auszuschließen. Die operative Therapie des Morbus Cushing mittels transsphenoidal Resektion des Hypophysen-Adenoms gilt als Goldstandard.

Wir berichten hier über das diagnostische und therapeutische Vorgehen im Fall einer 50-jährigen Patientin mit drei-jähriger Anamnese eines klassischen Cushingsyndroms: Die endokrinologische Diagnostik mittels Cortisolausscheidung im Urin, Dexamethason-Hemmtest, kombiniertem low-dose/high-dose Dexamethason-Hemmtest (Liddle-Test) sowie CRH-Test wiesen bei negativem MRT-Befund auf einen hypophysären Ursprung der Erkrankung hin. Serielle ACTH-Bestimmungen unter CRH-Stimulation während einer Sinus-petrosus-Katheteruntersuchung bestätigten die Diagnose eines Morbus Cushing durch einen eindeutigen zentral/peripheren Gradienten. Im Rahmen einer operativen transsphenoidal Hypophysen-Exkision konnte kein Adenom der Hypophyse detektiert werden. Bei der intraoperativen Neubewertung der präoperativen MRT-Bilder fiel jedoch ein Polyp am Boden des Sinus sphenoidalis auf, der schließlich vollständig reseziert wurde. Histologisch zeigte sich das Bild eines ACTH-produzierenden Hypophysen-Adenoms. Postoperativ fielen die ACTH- und Kortisol-Konzentrationen rasch ab, sodass eine passagere Substitution mit Hydrocortison begonnen wurde. Im weiteren Verlauf kam es zur Remission der zuvor bestehenden Cushing-Symptomatik, die Hydrocortison-Substitution konnte reduziert und schließlich terminiert werden.

Das Vorkommen ektoper Hypophysen-Adenome ist extrem selten, kann jedoch der Grund für diagnostisch komplexen Befundkonstellationen bzw. eine frustrane operative Therapie sein. Die Diagnostik und Therapie des Morbus Cushing ist eine multidisziplinäre Herausforderung, die umfangreiche Kenntnis der Endokrinologie, Hypophysen-Entwicklung und Hypophysen-Anatomie erfordert.
Diabetes mellitus is associated with a high cardiovascular risk. There is epidemiological evidence that postprandial hyperglycemia is an important risk factor for cardiovascular events. Recent clinical-experimental studies in patients with diabetes showed that during hyperglycemia, endothelial function is impaired, as is myocardial blood flow. The latter effect can be reversed by insulin in diabetic patients. The question remains, whether hyperglycemia also impairs myocardial function and whether this is dependent of preexisting diabetes, or hyperinsulinemia. The aim of this study is therefore to evaluate the differential effects of isolated hyperglycemia in healthy and diabetic subjects on myocardial function.

A total of 12 subjects were studied (4 healthy (H), 4 type 2 (T2) and 4 type 1 (T1) diabetic subjects). Each subject underwent a stepwise increase from eu- to hyperglycemic glucose levels by means of a glucose clamps for 8-12 hours (Run in with 90 mg/dl, 180, 300, and 300 mg/dl with 2.5 mU/kg/min Insulin i.V.). Repeated echocardiographic assessments of cardiac function were done at baseline and during the course of the clamp.

At baseline E’ (tissue Doppler) differed significantly between groups, as expected (H 3.6±2.6, Ti 10.5±2.9 and T2 7.6±1.6 cm/s, p<0.05). With increasing hyperglycemia (300mg/dl) and hyperinsulinemia for 60 min only E’ in healthy subjects improved, in diabetics E’ was stable at baseline levels. E/A was significantly different between H and T2 at baseline (0.94 vs. 1.46, p<0.05), only T2 showed an improvement (1.2 vs. 0.94, which although not significant, could be judged as pseudonormalisation, but fell below baseline levels with additional insulin. To exclude volume effects, E/E’ as a measure of LVEDP did not show relevant changes.

Unexpectedly hyperglycemia did not reduce but rather improve diastolic function in healthy subjects (E’), this effect was not apparent in diabetics. Thus, healthy hearts may be better able to translate excessive metabolic work, and diabetic hearts may have lost the ability to utilize glucose, a mechanism that may not be dependent on insulin resistance but rather directly related to intracellular myocytic glucose metabolism.

Fall: Ein 52-jähriger Patient stellte sich mit progredienter Abgeschlagenheit und Muskelschwäche vor allem im Schulter-Arm- und Ober schenkel-Bereich vor. Er berichtete zudem über eine zunehmende Antriebslosigkeit sowie vermehrten Haarausfall und ausgeprägte Gewichtszunahme seit Monaten. Eine kardiale Begleitsymptomatik bestand nicht. Anamnestisch waren ein metabolisches Syndrom sowie ein chronischer Nikotinabusus bekannt.

Die stationäre Einweisung erfolgte bei Verdacht auf eine rheumatologische Erkrankung (Polyarthritis). In der körperlichen Untersuchung zeigten sich eine ausgeprägte Hauttrockenheit sowie eine teigige Schwellung der Extremitäten. Laboruntersuchungen zeigten bei Aufnahme eine deutliche Erhöhung der Serum-Kreatininkinase (608 U/l), der LDH (621 U/l), des Troponin T (233 ng/l) sowie des Myoglobins (289 µg/l). Zusätzlich bestand eine vorbestehende Hyperlipoproteinämie mit einem LDL von 6 mmol/l bei einem Gesamtcholesterin von 9.4 mmol/l. Besonders auffällig war eine ausgeprägte manifeste Hypothyreose mit einem TSH-Wert von 79.47 mIU/l und kaum messbaren peripheren Schildrüsenhormonen (FT3 <0.4 pmol/l, FT4 0.597 pmol/l).

Die rheumatologische Autoimmunitätsdiagnostik war negativ, die Entzündungswerte normwertig. Die TPO-Antikörper waren deutlich erhöht. Elektrokardiographisch sowie im Laborverlauf ergab sich kein Anhalt für das Vorliegen eines Myokardinfarktes. In der Echokardiographie zeigte sich ein normal weiter linker Ventrikel mit guter globaler Pumpfunktion ohne regionale Wandbewegungsstörung. Die Schildrüsenstoffwechselstörung ergab den typischen Befund einer chronisch lymphozytären Thyreoitis Hashimoto ohne lokale Veränderungen. Es wurde eine niedrig dosierte Therapie mit Levothyroxin eingeleitet. Bei initialer Erhöhung der kardialen Marker wurde der Patient zunächst mittels Monitor überwacht, wobei keine rhythmogenen oder sonstigen kardiovaskulären Ereignisse aufgezeichnet wurden. Im Verlauf kam es zu einer Normalisierung der Herz- und Muskelenzym.

Schlussfolgerung: Eine manifeste schwere Hypothyreose kann sich, wenn auch selten, als Myopathie der Skelettmuskulatur (Hoffmann-Syndrom) mit gleichzeitig kardialer Beteiligung präsentieren.
Kindes- zum Jugendalter. Mit zunehmender Diabetesdauer nahmen absolute und relative W170-Werte ab. Relativgewicht war ohne Einfluss auf absolute W170-Werte. Güte Stoffwechsleinstellung, einschl. Stoffwechselcharakter (labil/stabil) und Ausgangs-BG hatte keinen Einfluss auf W170. Keine Beziehung der absoluten W170 fand sich zu Wirkungscharakteristika vorausgehender Insulinierung und Höhe Insulindosis. Größe generellen und maximalen BG-Abfalls unter Ausdauerbelastung korrelierte in Rangfolge signifikant positiv mit Höhe Ausgangs-BG, negativ mit Zeitdauer Insulininjektion und Arbeitsbeginn und positiv mit fortschreitender Tageszeit. Reaktiver BG-Anstieg in Erholungsphase war signifikant negativ korreliert mit Höhe Ausgangs-BG. Vereinzelte muskelarbeitsinduzierte Hypoglykämien waren asymptomatisch und wurden sofort ausgeglichen.

**Konklusion:** Juvenile Typ-1-Patienten weisen die gleiche physische Leistungsfähigkeit W170 auf, wie stoffwechselgesunde Kinder. Reduzierungen der W170 sind durch mangelnde Muskelkonditionierung, durch falsche Schonung in Schulsport und außerschulischer Sportaktivität bedingt, nicht Ursache der Stoffwechselerkranckung selbst. Die Stoffwechselreaktion wird determiniert durch Ausgangsmetabolismus, Injektionsort und Zeit der Insulinierung, Insulinart und Insulinmenge, letzte Nahrungszufuhr und Art und Dauer der physischen Belastung. Bei Stoffwechselkompensation induzieren Ausdauerbelastungen generell und different ausgeprägte einen Blutzuckerabfall, der vorrangig mit der Höhe der Ausgangsglykämie und der maximalen Insulinwirkung positiv korreliert. Die Insulininjektion in die arbeitende Muskulatur führt zu rascherer und anhaltenderer Resorption und Verteilung.

---

**Gastroenterologie / Hepatologie 4**

**P171 Spätodiagnose eines DiGeorge Syndroms trotz klassicher Stigmata bei einem 27-jährigen Patienten**

M. Kandulski¹, S. Klose¹, K. Reschke¹, P. Mertens¹
¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

Ein 27-jähriger männlicher serbischer Indexpatient mit bekannter Epilepsie seit dem 7. Lebensjahr und wiederholten Konvulsionen trotz Therapie wurde zur erneuten Evaluation und medikamentösen Einstellung neurologisch vorgestellt. Anamnestisch sind beidseitige Katarakte bekannt. Bei Aufnahme fielen neben einer geistigen Retardierung, Nervosität und Einschlafstörungen die Gesichtsphysiognomie mit breiter Nasenwurzel und Nasenspitze bei Hypertelorismus und ein verstrichenes Philtrum auf. Ein Sohn wies ähnliche Auffälligkeiten und eine geistige Retardierung auf, die Eltern und zwei weitere Söhne waren gesund.

Die Computertomografie des Cerebrums ergab die radiologische Diagnose eines Morbus Fahr (striatodentale Kalzifikation) mit symmetrischen supra- und infratentoriellen Verkalkungen. Laborchemische Untersuchungen ergaben eine ausgeprägte Hypokalzämie (1,02 mmol/l Gesamtkalzium; Referenz 2,15 - 2,55 mmol/l; ionisiertes Kalzium 0,59 mmol/l; Referenz 1,15 - 1,30 mmol/l) bei begleitender Hyperphosphatämie (2,03 mmol/l; Referenz 0,87 - 1,45 mmol/l). Das unterhalb der Nachweisgrenze von 2 pg/ml (Normbereich 12-65 pg/ml) bestimmte Parathormon wies auf eine Nebenschilddrüsenaplasie hin. Bei Verdacht auf ein DiGeorge Syndrom wurden ein Herzfehler und Anomalien der großen Gefäße ausgeschlossen. Der Immunstatus war unauffällig, so dass bei fehlender Infektanamnese von einer intakten Thymusfunktion ausgegangen werden kann. Die Chromosomenanalyse aus peripheren Lymphozyten ergab einen unauffälligen Karyotyp. Mit Hilfe der Floureszenz-in-situ-Hybridisierung ergaben sich kein Hinweis auf eine molekulargenetisch erkennbare Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 22 (22q11). Ein DiGeorge Syndrom schließt die Untersuchung nicht aus, da DiGeorge Syndrom-typische Mikrodeletionen auch in anderen Regionen auftreten können. Ein chromosomales Mosaik sowie strukturelle Aneuploidien der genetischen Analysen zudem nicht.

Eine Substitutionstherapie mit Kalzium und Vitamin D (aktiv und inaktiv) erfolgte, worunter in kurzer Zeit das Gesamtkalzium auf 1,78 mmol/l anstieg, Nervosität und Schlafstörungen nahmen begleitend ab.

---

**P172 37-jähriger Mann mit Autoimmumpankreatitis Typ 1 und synchronem Pankreas-Karzinom**

D. Brookman-AmIssah¹, K. Muehlenberg¹, O. Pech¹
¹Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Klinik für Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Regensburg, Deutschland

Einleitung Die Differentialdiagnose fokaler entzündlicher Pankreasprozesse vs. Pankreaskarzinom stellt im klinischen Alltag eine Herausforderung dar. In 6-11% der Fälle zeigt sich histopathologisch eine fokale autoimmune Pankrektis (AIP) als Ursache einer pankreatischen Läsion. Im Folgenden wird das Zusammentreffen beider Entitäten bei einem jungen Patienten dargestellt.

---
Ein 37-jähriger US-Amerikaner erkrankte an akuter Pankreatitis mit Ikterus und Thyreoiditis. Endosonographisch und in der MRCP zeigte sich ein entzündlich aufgetriebener Pankreaskegel mit Double-Duct-Sign ohne umschriebene Raumforderung. Bei Verdacht einer entzündlichen Ursache wurde ein Gallengangs-Stent implantiert. Drei Monate später erfolgte die Wiedervorstellung in unserer Klinik. In einer entzündlich aufgetriebenen Pankreasläsion und einer nodulären Nierenparenchyläsion war kein Tumor zu sehen. Lymphozyten imponierten. Pathologisch waren eine chronische Pankreatitis mit lymphozytären Infiltraten, periduktaler Fibrose und deutlicher Kontrastmittelaufnahme im Sinne einer Immuncholangitis. IgG4, Carboanhydrase-Antikörper I/II, sowie Lactoferrin waren negativ. Unter Berücksichtigung internationaler Diagnosekriterien für eine AIP initiierten wir eine Steroidtherapie. Ziel war die Diskriminierung zu einem Malignom. Bei Beswerdepersistenz und im Verlauf Nachweis eines nekrotisch imponierenden Tumors erfolgte die Whipple-Operation. Histopathologisch waren eine chronische Pankreatitis mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat, periduktaler Fibrose und deutlicher IgG4-Färbung (30/HPF) sowie ein gut differenziertes Adenokarzinom (PI3, pNI, cMo, Ro) nachweisbar. Nach adjuvanter Chemotherapie und Pancreatek Tumor Vaccine Therapy (Phase II Studie, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA) ist der Patient 2 Jahre rezidivfrei.

**Diskussion**

Die Entwicklung eines Malignoms auf dem Boden einer gastrointestinalen autoimmunen Erkrankung ist bei folgenden Beispielen bekannt:

- Fallbeschreibung Ein 37-jähriger US-Amerikaner erkrankte an akuter Pankreatitis mit Ikterus und Thyreoiditis. Endosonographisch und in der MRCP zeigte sich ein entzündlich aufgetriebener Pankreaskegel mit Double-Duct-Sign ohne umschriebene Raumforderung. Bei Verdacht einer entzündlichen Ursache wurde ein Gallengangs-Stent implantiert. Drei Monate später erfolgte die Wiedervorstellung in unserer Klinik. In einer entzündlich aufgetriebenen Pankreasläsion und einer nodulären Nierenparenchyläsion war kein Tumor zu sehen. Lymphozyten imponierten. Pathologisch waren eine chronische Pankreatitis mit lymphozytären Infiltraten, periduktaler Fibrose und deutlicher Kontrastmittelaufnahme im Sinne einer Immuncholangitis. IgG4, Carboanhydrase-Antikörper I/II, sowie Lactoferrin waren negativ. Unter Berücksichtigung internationaler Diagnosekriterien für eine AIP initiierten wir eine Steroidtherapie. Ziel war die Diskriminierung zu einem Malignom. Bei Beswerdepersistenz und im Verlauf Nachweis eines nekrotisch imponierenden Tumors erfolgte die Whipple-Operation. Histopathologisch waren eine chronische Pankreatitis mit lymphoplasmazellulärem Infiltrat, periduktaler Fibrose und deutlicher IgG4-Färbung (30/HPF) sowie ein gut differenziertes Adenokarzinom (PI3, pNI, cMo, Ro) nachweisbar. Nach adjuvanter Chemotherapie und Pancreatek Tumor Vaccine Therapy (Phase II Studie, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA) ist der Patient 2 Jahre rezidivfrei.

**Zur** Koinzidenz eines Karzinoms mit einer AIP liegen einzelne Kasuistiken vor. Über die Assoziation beider Erkrankungen existieren keine Daten. Wie initial aufgeführt liegt postoperativ bei bis zu 11% der Patienten mit fokaler Pankreasläsion eine AIP vor. Umgekehrt sollte bei jungen Patienten mit Pankreaskarzinom das Vorliegen einer AIP in Betracht gezogen und untersucht werden. Hierdurch können weitere Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und Karzinogenese entwickelt werden.

**P173**

**Prädiktorensysteme**

Prädiktorensysteme sind von Bedeutung, um Risikogruppen für die Diagnostik und Therapie von Karzinomen zu identifizieren. Die erweiterte Klassifikation von Karzinomen basiert auf den prädiktiven Aspekten.

**P174**

**Prognostische Faktoren bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom**

Prognostische Faktoren bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom werden ermittelt, um die Patienten auf die Prognose abzustimmen. Die Prognose wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, die zu einem besseren Verständnis der Erkrankung beitragen.

**Hintergrund**

Die Prognose des cholangiozellulären Karzinoms (CCG) ist nach wie vor sehr schlecht. Aufgrund der geringen Fallzahlen existier nur wenige randomisierte prospektive Studien. Neben der Charakterisierung der Patienten und der verschiedenen Therapiestrategien war es das Ziel, prognostische Faktoren zu etablieren.

**Abstracts**

**P173**

**Prädiktorensysteme**

G. Kirchner1, E. Klingsiek1, J. Hart1, J. Langgartner1, I. Zuber-Jerger4, M. Scherer3, H. Schlitt1, M. Müller-Schilling1, B. Salzberger4, C. Gelbmann1

1Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland, 3Universität Regensburg, Klinik für Chirurgie, Regensburg, Deutschland, 4Universität Regensburg, Klinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland, 5Universität Regensburg, Klinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

**P174**

**Prognostische Faktoren**

N. Schweitzer1, M. Hoffmann1, C. Vogel1, R. Scherer1, F. Papendorf1, M. Manns2, A. Vogel2

1Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, 2Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, 3Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Hannover, Deutschland, 4Medizinische Hochschule Hannover, Tumorzentrum, Hannover, Deutschland
Methoden: Wir untersuchten die klinischen und pathologischen Daten aller Patienten mit CCC, die sich zwischen den Jahren 2000 und 2010 in unserem Zentrum vorgestellt haben.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 570 Patienten untersucht und in die Gruppen intrahepatisches CCC, extrahepatisches CCC, Papillenkarzinom, Gallenblasenkarzinom und HCC/CCC-Mischtumor eingeteilt. In 39% der Fälle wurde bei Erstdiagnose Metastasen festgestellt. Eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) konnte in 10% als Risikofaktor identifiziert werden. Das Vorhandensein einer PSC war nicht mit einer besseren oder schlechteren Prognose assoziiert. Eine Operabilität war in 46% gegeben. Das Gesamtüberleben der Gruppe der operierten Patienten war signifikant länger als das der Gruppe der nicht-operierten Patienten (25 Monate vs. 9,3 Monate, p<0,0001). Das 1, 3 und 5-Jahres-Überleben war 77±3%, 35±3% und 25±3% in der operierten Gruppe und 43±3%, 10±2% und 21±1% in der nicht-operierten Gruppe. Die besten Resultate konnten in Patienten mit Papillenkarzinom erreicht werden mit einem medianen Gesamtüberleben (MOS) von 5,2 Jahren. Eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin brachte keinen Überlebenvorteil. Metastasierte Patienten und nicht-operierte Patienten profitierten von einer Chemotherapie (15,8 vs. 1,8 Monate MOS, p<0,0001 und 12,8 vs. 2,3 Monate MOS, p<0,0001). In der multivariaten Analyse waren das Vorliegen einer Leukozytose (p=0,006 HR 2,02) oder einer Hyperbilirubinämie (Bilirubin >55μmol/l, p=0,0004, HR 1,4) sowie ein höheres UICC-Stadium (UICC IV p<0,0001, HR 10,68) unabhängige prognostisch ungünstige Faktoren. Unabhängige prognostisch günstige Faktoren waren ein normaler Hämoglobinwert (p<0,001, HR 0,46) und eine Tumorresektion (p<0,001, HR 0,4).

Schlussfolgerung: Selbst nach Tumorresektion in kurativer Absicht ist die Prognose des CCC schlecht. Die beste Prognose haben Patienten mit Papillenkarzinomen. Wir konnten prognostisch günstige (Operation, normaler Hämoglobinwert) und prognostisch ungünstige Faktoren (Hyperbilirubinämie, Leukozytose, höheres UICC-Stadium) identifizieren.

P175
Bursa omentalis Endo-VAC-Therapie bei nekrotisierender Pankreatitis

H. Nietsch1, F. Hammelmann1, W. Asperger2
1KH. St. Elisabeth, Med. Klinik 1, Halle, Deutschland
2KH St. Elisabeth, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Halle, Deutschland

Hintergrund: Die möglichst minimal-invasive Therapie von infizierten Pankreasnekrosen in der Akuphase der Pankreatitis ist heute ein etabliertes Standardverfahren zur Beherrschung schwerer Infektionen. Die simple transgastrische Zystendrainage wurde in den letzten Jahren durch ausgedehnte endoskopische Bursa ausräumungen ersetzt. Die Methode selbst ist jedoch nicht standardisiert und die zur Verfügung stehenden endoskopischen Instrumenten nicht optimal.

Kasuistik: Wir berichten über eine 79-jährige Patientin mit schwerer nekrotisierender bilärer Pankreatitis und Anwendung eines modifizierten Endo-VAC Systems zur Bursadrainage.

Verlauf: Bei schwerem SIRS und V. a. infizierte Nekrose erfolgte am 20. stationären Tag die endosonografische Entlastung der Bursa. Das endoskopische Debridement mittels Spülung und mechanischer Nekrosektomie wurde in 2-3 tägigem Abstand wiederholt. Da trotz dieser Maßnahmen keine adäquate Säuberung der Bursa zu erreichen war und der hämmodynamische Zustand der Patientin eine Operation nicht zuließ entschieden wir uns für die endoskopische Implantation eines selbst modifizierten Endo-VAC Systems. Zum Einsatz kam das von Braum-Melsungen® hergestellte Endosponge-System. Der Schwamm wurde in seiner Größe an die Erfordernisse der Gastrostomie angepasst und das Schlauchsystem mittels einer Magensonde verlängert. Der Endo-Vac-Wechsel wurde alle 3 Tage durchgeführt. Nach bereits einer Woche war nun zu beobachten, wie vitales Granulationsgewebe in die Nekrosehöhle einspross und die Nekrosen geringer wurden.

Verlauf: Die Patientin war während der ersten 5 Wochen auf der Intensivstation beatmungspflichtig bei respiratorischer Globalinsuffizienz und Pneumonie. Sie entwickelte zusätzlich ein akutes Nierenversagen und eine Critical-Illness-Neuropathie. Die Entzündungswerte besserten sich nach wiederholtem endos-kopischem Debridement, so dass ein langsamer Kostaufbau bereits möglich war. Trotz unserer intensivmedizinischen Maßnahmen verstarb die Patientin am 62. Krankenhaustag jedoch an einer plötzlich aufgetretenen Asystolie.

Schlussfolgerung: Die endoskopische Vacuumtherapie zur kontinuierlichen Absaugung und Induktion von Granulationsgewebe ist ein experimentelles Verfahren des Bursadebridements. Das Verfahren wird mit geringfügiger Adaptation analog zur Wund- und Endorektal-Vacuumtherapie angewandt und stellt für ausgewählte Fälle eine Behandlungsalternative zur offenen Operation dar.
P177

Stentperforation der Arteria lienalis nach endoskopischer Endoprothesenimplantation in den Pankreashauptgang bei chronischer Pankreatitis

J. Pelz1, M. Farnbacher1, M. Raithel1, A. Hagel1, O. Herrmann1, W. Hohenberger1, S. Straube1, P. Klein1
1Universitätsklinikum, Chirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland, 2Medizinische Klinik II, Klinikum Fürth, Fürth, Deutschland, 3Universitätsklinikum, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland

Die endoskopische Implantation von Kunststoffendoprothesen in den Pankreaskanal ist eine weit verbreitete Therapieoption bei der Behandlung von symptomatischen Stenosen des Pankreashauptganges oder von Pankreaszysten im Rahmen einer chronischen Pankreatitis. In etwa 5-10% der Fälle verursacht diese Behandlung jedoch Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen stellen Stentdislokation, Stentokklusion und die post-ERCP-Pankreatitis dar. Insbesondere der langfristige klinische Erfolg begrenzt ist, wird die endoskopisch-interventionelle Therapie der chronischen Pankreatitis kontrovers diskutiert.

Wir präsentieren den Fall eines 65-jährigen Patienten, der im Rahmen einer Endoprothesenimplantation und nachfolgender Migration eine prothesenassozierte Perforation der A. lienalis mit konsekutiver Trepanation und der Rekonstruktion der A. lienalis mit nachfolgender Endoprothesenimplantation und nachfolgender Migration eine atypische Verlauf der Art. lienalis in Frage.

Als Ursache für diese ebenso außergewöhnliche wie lebensbedrohliche Komplikation konnte der Patient erfolgreich behandelt werden.

P178

Duktale Endoskopie bei unklaren Befunden am Gallengang – vorläufige Erlanger Ergebnisse der Cholangioskopie im Zeitraum 2001-2010

C. Neufert1, S. Korsakova1, A. Nägel1, P. Konturek2, M. Neurath1, M. Raithel1
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland, 2Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik, Saalfeld, Deutschland

Die Cholangioskopie ist eine moderne Untersuchungsmethode, die eine direkte visuelle Beurteilung der Gallenwege erlaubt und eine gezielt Probenentnahme pathologischer Veränderungen ermöglicht. Hier berichten wir die vorläufigen Ergebnisse einer systematischen retrospektiven Auswertung dieses Verfahrens am Universitätsklinikum Erlangen für die Jahre 2001 bis 2010.

Im Untersuchungszeitraum wurden am Universitätsklinikum Erlangen insgesamt 67 Cholangioskopien durchgeführt, wobei die Indikation zu diesem Verfahren insbesondere bei unklaren Stenosen bzw. für die Differentialdiagnose Konkrement/Raumforderung gestellt wurde. 87% der Untersuchungen erfolgten peroral, 13% wurden über perkutanen Zugang umgesetzt. Hierbei kamen verschiedene Cholangioskopysteme zum Einsatz, v.a. „Mother-Baby-Technik“ (Olympus), „Polydiagnost“ (Polysope) sowie „Spyglass“ (Boston Scientific) und konnten vergleichend analysiert werden. Bei 22 der Untersuchungen wurden während der Cholangioskopie Biopsien entnommen.

Bei den Patienten mit nachgewiesener Gallengangsstenose (64%) wurde bei Cholangioskopie in 70% der Fälle eine benign und in 30% eine maligne Stenose diagnostiziert. Bei den Patienten mit Biopsienahme fand sich in der cholangioskopischen Beurteilung eine hohe Übereinstimmung mit dem histologischen Ergebnis. Zudem entsprach die cholangioskopische Beurteilung sowohl für benign als auch für maligne Stenosen in mindestens 90% dem beobachteten Langzeitverlauf.

In mehr als 80% fanden sich keinerlei Untersuchungs-assoziierte Früh- oder Spätkomplikationen. Major-Komplikationen waren selten und traten ausschließlich als schwere Pankreatitis bei 2 Patienten (3%) auf. Zusammengefasst unterstreichen diese Daten vom Universitätsklinikum Erlangen den Wert der Cholangioskopie als zuverlässiges und risikoorantes Untersuchungsverfahren bei der Differentialdiagnose von unklaren Veränderungen am Gallenwegssystem.
im Bereich der Portalfelder aus, die zur Gallengangsdestruktion führen kann. Serologisch findet man bei ca. 90% der Patienten Antikörper gegen mitochondriale Antigene (sog. AMA).

**Patienten und Methoden:** Wir konnten 7 Patienten identifizieren, bei denen serologisch die Kriterien einer PBC vorliegen, die jedoch histologisch Veränderungen im Sinne einer PSC zeigen. Hier führten wir eine retrospektive Analyse durch.

**Ergebnisse:** 7 Patienten (6 Frauen und 1 Mann, medianes Alter 60,1 Jahre) zeigen serologisch Hinweise auf eine PBC. 6 Patienten zeigten einen positiven MIT1 ELISA (Median 77,9 units, range 48-151units), von diesen zeigten 4 eine typische mitochondrial Fluoreszenz in der indirekten Immunfluoreszenz (IFT). Zwei Patienten zeigten Antikörper gegen spoo sowohl in der IFT als auch im ELISA. Cholestaseparameter zeigten sich teilweise erhöht (durchschnittlich 240 µ/L), ebenfalls zeigte sich bei diesen Patienten eine Erhöhung der IgM-Fraktion im Serum (durchschnittlich 2,89 g/l). Bei allen Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt: Hier zeigten sich keine granulomatösen Läsionen, sondern zwielschalenartige Fibrosierungen um die Gallenwege. Daher wurde bei allen Patienten zusätzlich noch eine Magnetresonanztomie durchgeführt, die eine Alteration der großen Gallengänge ausschließen konnte.

**Diskussion:** Typischerweise wird die PBC mittels serologischen und typischen histologischen Veränderungen diagnostiziert. Wir haben hier 7 Fälle identifiziert, bei denen sich die PBC mit einem histologisch völlig untypischen Bild präsentiert. Ein Überlappungssyndrom zwischen PBC und small-duct PSC kann zwar nicht völlig ausgeschlossen werden, aufgrund der Rarität beider Erkrankungen halten wir dies jedoch für unwahrscheinlich und gehen aktuell davon aus, dass es sich hierbei um eine Variante einer PBC handelt. Daher sollte auch bei atypischer Histologie aber positiver Serologie an das Vorhandensein einer PBC gedacht werden.

**P182**

Identifizierung von Rezeptor Interagierenden Proteinen (RIP) im Pankreas

D. Schmidt, S. Küster, A. Hoffmeister, S. Weiss, I. Sonermer, J. Rosenthal, J. Mösner, S. Gaiser

1Universitätsklinikum Leipzig AöR, Department Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

**Einleitung:** Die akute Pankreatitis ist eine entzündliche Erkrankung mit potentiell tödlichem Verlauf ohne verfügbare kausale Therapie. Nekrosen des Pankreasgewebes sind mit einem schweren Verlauf assoziiert. Proteine der RIP-Familie spielen eine Rolle bei der Vermittlung von Signalen die zur Nekrose von Zellen führen. Das Ziel war es zu überprüfen, ob diese Mechanismen auch im Verlauf der Pankreatitis eine Rolle spielen.

**Material & Methoden:** Um eine akute Pankreatitis zu induzieren wurden C57BL/6 Mäuse mit Caerulein behandelt (stündlich, über 10 h, Modell der sekretogener Hyperstimulation) um anschließend Gewebe und Blutproben zu entnehmen. Es erfolgte die Expressionanalyse mittels quantitativer real-time RT-PCR und Western Blot Analyse.

**Ergebnisse:** Vor allem RIP1; findet sich im Pankreas exprimiert (mRNA und Protein). RIP3 dagegen ist nur in Spuren im unbehandelten Pankreasgewebe nachzuweisen. Nach sekretogener Hyperstimulation bleibt die Expression von RIP1 unverändert, es findet sich aber eine erhöhte Genexpression für RIP3. In isolierten Azinuszellen, der für die Pathogenese der Pankreatitis wichtigsten Zellgruppe, lassen sich ebenso RIP Proteine nachweisen.

**Diskussion:** Das Auftreten von Nekrosen ist mit einem schweren Verlauf der Pankreatitis assoziiert. Erstmals fanden wir in einem Modell der Pankreatitis eine Induktion von Signalmechanismen die eine Nekrose von Zellen zur Folge haben können. Ein gezieltes Eingreifen in diese Signalmechanismen bietet möglicherweise erstmals einen kausalen Ansatz zur Therapie der akuten Pankreatitis.
Ziel der Studie: Vergleich zwischen den Erfolgsraten der SAMBA- mit der DC-Gruppe.

Design: Randomisierte prospektive Studie.

Patienten und Methoden: 60 Patienten mit vermuteten Cholangiopathien wurden entweder randomisiert in die SAMBA (n=30) oder DC-Gruppe (n = 30) eingeteilt. Der primäre Endpunkt der Studie war die technische Erfolgsrate (erfolgreiche Visualisierung einer Läsion mit oder ohne Biopsie, erfolgreiche Therapie).

Erfolgsn: Insgesamt wurden 24 bzw. 21 diagnostische Prozeduren in der SAMBA bzw. DC-Gruppe durchgeführt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den totalen technischen Erfolgsraten beider Gruppen (SAMBA 90%, DC 86.7%, p = 1,0). Ebenso gab es keine Unterschiede in der Fähigkeit der makroskopischen Unterscheidung einer benignen und malignen Stenose (Genauigkeit 91,1% vs. 93,3%). Jedoch gab es eine Tendenz zu einer besseren Korrelation zwischen der Histologie und der makroskopischen Voraussage in der DC-Gruppe (P = 0,05). Die totale Prozedurzeit war signifikant kürzer in der DC-Gruppe (P < 0,03). Bei Patienten ohne Stenosen erlaubte die SAMBA eine Exploration der intrahepatischen Gallengänge in allen Fällen bis auf einen. Im Vergleich dazu wurde in der DC-Gruppe nur bei 10,5% die intrahepatischen Gallenwege erreicht (P < 0,01). Es gab keinen Unterschied in Bezug auf die Komplikationsraten in beiden Gruppen (10,0% in beiden Gruppen).

Schlussfolgerung: Sowohl die SAMBA als auch DC bieten eine hohe technische Erfolgsrate für diagnostische und therapeutische Interventionen. Die Vorteile der DC sind die bessere Bildgebung und ein weiterer Arbeitskanal für adäquate Biopsien. SAMBA ist der DC bezüglich der intraduktalen Stabilität und Erreichbarkeit der intrahepatischen Gallenwege überlegen.

P185 OTSC-Anwendung bei manifester GI-Perforation: 30-Tages-Mortalität, Hospitalisationsdauer (H) und Outcome nach endoskopisch erfolgreichem und nicht-erfolgreichem Perforationsverschluss

A. Hagel1, A. Nägele2, S. Raithel1, H. Diebel1, M. Neurath2, M. Raithel1
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland

Einleitung: Die Applikation des transmural wirksamen OTSC kann unter bestimmten Voraussetzungen bei schweren Blutungen, postoperativen Leckagen und Perforationen eine erfolgreiche endoskopische Therapie leisten.

Material und Methode: Bei 19 Pat mit manifester GI-Perforation wurde vor einer erforderlichen Notoperation nach Abstimmung mit der Chirurgie ein OTSC Verschluss versucht. Neben der Analyse der Erfolgsrate war es Ziel dieser Studie, die 30-Tagesmortalität, Outcome und Komorbiditäten der Pat mit erfolgreichem endoskopischem Perforationsverschluss (O+, n=13) zu vergleichen mit denen der Pat, wo eine OTSC Applikation nicht gelang (O-, n=6).

Ergebnisse: Bei 13/19 Pat konnte ein erfolgreicher Perforationsverschluss erreicht werden (68.4%). In der O+ Gruppe betrug die H 10,7±10T ohne Mortalität. 2/13 Pat dieser Gruppe (15,3%) hatten einen verlängerten Aufenthalt aufgrund von 5 Begleiterkrankungen ohne OTSC Bezug. Die übrigen 11 Pat. der O+ Gruppe zeigten einen sign. kürzeren Aufenthalt von 5,8±2T. In der O+ Gruppe erhielten 5/11 (38,4%) eine ÖGD, 1/13 (7,6%) eine ERCP, während 1/13 (7,6%) zusätzlich ein protektives Stoma nach erfolgreichem Perforationsverschluss bekam. Die H für die O- Gruppe war für die gesamte Gruppe nicht statistisch sign. unterschiedlich (12,1±7T) aufgrund der 2 Pat mit multiplen Komorbiditäten in O+ Gruppe. In der O- Gruppe verstarb 1/6 Pat (16,6%) bei Unfähigkeit des OTSC Gewebe zu greifen und die anschließende OP konnte eine le tatseptische Mediastinitis nicht verhindern. In der O- Gruppe erhielt nur 1 Pat (16,6%) eine ÖGD, aber 4/6 (66,6%) einen chirurgischen Eingriff.

Diskussion: Die OTSC Applikation kann bei eingetreteren manifesten Perforation bei 68% der Pat. erfolgreich angewandt werden, die Letalität wird dadurch drastisch gesenkt, der Aufenthalt aber nur dann signifikant verkürzt, wenn keine Komorbiditäten vorliegen.
Einleitung: Die akute ösophageale Nekrose, auch als Black Esophagus bezeichnet, ist ein seltenes Krankheitsbild, charakterisiert durch eine schwarze Färbung der Ösophagus schleimhaut. Die Inzidenz beträgt ca. 20-90/100.000 Personen/Jahr. Die Ätiologie ist multifaktoriell bedingt und derzeit nicht vollständig geklärt. Möglich ist eine kombination aus systemischen Krankheitszuständen, Medikamenten, Infektionen und rauchen. Die Diagnose wird durch endoskopische Untersuchungen und Biopsien gestellt. Die Therapie zielt auf die Stabilisierung des Allgemeinzustands und die Gabe von Protonenpumpenhemmern zu einer raschen Abheilung der Mukosa. Bei schweren Formen kann die Bildung eines Ösophagusstents oder eine chirurgische Intervention erforderlich werden.

Zusammenfassung: Die akute Ösophagusnekrose ist eine seltene, multifaktoriell bedingte Erkrankung mit einer Minderdurchblutung der Ösophagus schleimhaut. Die Diagnose wird durch endoskopische Untersuchungen und Biopsien gestellt. Die Therapie zielt auf die Stabilisierung des Allgemeinzustands und die Gabe von Protonenpumpenhemmern zu einer raschen Abheilung der Mukosa. Bei schweren Formen kann die Bildung eines Ösophagusstents oder eine chirurgische Intervention erforderlich werden.

P187  Akute ösophageale Nekrose (Black Esophagus) bei Vorhofflattern – ein Fallbericht

A. Wermke1, H. Lorenz2, H. Winter3, B. Jungling4
1Nardini Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Innere Medizin, Zweibrücken, Deutschland
2KH St. Elisabeth, Med. Klinik I, Halle, Deutschland
3KH St. Elisabeth, Med. Klinik III, Halle, Deutschland
4KH St. Elisabeth, Med. Kliniktern – ein Fallbericht

Hintergrund: Das erstmals 1958 von Howel-Evans beschriebene Syndrom (Tylosis) ist eine extrem seltene Erkrankung der Haut (palmo-plantare Hyperkeratose) und wird autosomal dominant vererbt. Die Inzidenz beträgt ca. 1:1.000.000. Der Erkrankung ist eine sehr hohe Mortalität von 90-95% und eine extrem hohe Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (40 bis 100% Penetranz) assoziiert. Das assoziierte „lifetime risk“ beträgt 40-95%. Bei bekannter Familienanamnese und entsprechenden planto-palmaren Hyperkeratosen ist daher eine jährliche Ösophagoskopie zu empfehlen.

Kasuistik: Wir berichten über einen 76-jährigen Patienten mit einer akuten Ösophagusnekrose (Black Esophagus) bei Vorhofflattern. Der Patient entwickelte eine Woche nach Erstdiagnose an seinem Grundleiden. Die Chemotherapie mit 5-FU und Cisplatin eingeleitet. Der Patient verstarb 2 Monate nach Erstdiagnose an seinem Grundleiden.
Einleitung: Ghrelin, das 1999 von Kojima et al. entdeckt wurde, ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes, appetitstimulierendes Peptidhormon. Der Hauptsyntheseort von Ghrelin ist die Mukosa des Magenfundus (X/A-ähnlichen Zellen). Unsere früheren Studien haben einen gastroprotektiven Effekt dieses Peptids demonstriert. Die Bedeutung der Ghrelin bei Patienten mit gastroesophagealer Refluxkrankheit (GERD) (N=15) mit einer entsprechenden nach Gewicht und Systemausfall zeigte eine signifikant erhöhte Ghrelin im Vergleich zu Kontrollen. Mittels RIA gemessen wird.

Material und Methoden: Die Refluxösophagitis wurde durch die operative Anlage einer duodenalen Ligatur bei Wistar Ratten induziert (Nakamura et al., Jpn J Pharmacol 1982; 32:445). Ghrelin (30 µg/kg i.p.) bzw. Vehikel (Kochsalz) wurde 1 Std. vor der Induktion der Oesophagitis appliziert. Der Läsion-Score (1:5) und die Schleimhautdurchblutung (EBF) mittels H2-C clearance-Methode wurden ermittelt. Darüber hinaus wurde die Expression von TNFα, IL-1β, Ghrelinrezeptor (GHR), und Hitzeschockprotein 70 (Hsp70) in der Oesophagusschleimhaut mittels RT-PCR analysiert. Die IL-1β-, IL-6- und TNFα-Spiegel wurden mit ELISA gemessen. Die Ghrelnispiegel bei GERD Patienten und entsprechenden Kontrollen wurde mittels RIA gemessen.

Ergebnisse: Die GERD-Patienten zeigten einen signifikant erhöhten Ghrelnispiegel im Vergleich zur Kontrolle. Im Tierrmodell führte die Behandlung mit Ghrelin zu einer signifikanten Reduktion des Läsion-Scores im Óosphagus und dieser Effekt war von einem signifikanten Anstieg der schädigenden Refluxwirkung geblendet. Der Schleimhautdurchblutung und einer signifikanten Senkung von proinflammatorischen Zytokin (TNFα, IL-1β, Ghrelinrezeptor (GHR)) und Hitzeschockprotein 70 (Hsp70) in der Oesophagusschleimhaut mittels RT-PCR analysiert. Die IL-1β-, IL-6- und TNFα-Spiegel wurden mit ELISA gemessen. Die Ghrelnispiegel bei GERD Patienten und entsprechenden Kontrollen wurden mittels RIA gemessen.

Zusammenfassung: Die Studie deutet darauf hin, dass das Ghrelin die Schleimhaut vor der schädigenden Refluxwirkung schützt. Dieser protektive Effekt ist auf die anti-entzündliche Wirkung des Ghrelin zurückzuführen. Patienten mit GERD weisen als Reaktion auf die Schädigung der Oesophagusschleimhaut erhöhte Ghrelnispiegel auf.

P190 Erfahrungsbericht der ersten 10 Anwendungen des endoskopischen OTSC-Clipsystems

H. Nietsch1, F. Hammelmann1
1KH. St. Elisabeth, Med. Klinik I, Halle, Deutschland

Hintergrund: Seit ca. 2 Jahren ist ein in Deutschland entwickeltes neues endoskopisches Clipsystem verfügbar (OTSC, Ovesco, Tübingen). Innovativ ist, dass der Clip selbst nicht mehr durch den Endoskoparbeitskanal geführt werden muss, sondern an der Endoskopspitze aufgespannt wird. Dies ermöglicht die Adaptation von wesentlich mehr Gewebe zum sicheren Verschluss von Perforationen, Leckagen und Blutungen.

Patienten: Wir berichten kasuistisch über die Erfahrung unserer ersten 10 konsekutiven Patienten mit einer post-operativen Perforation des Ösophagus (n=2), Z. n. Rektum-ESD (n=1), Z. n. Ösophagusperforation bei Achalasiedilatation (n=1), Mallory-Weiss-Riss (n=1), Z. n. Halsperforation (n=1), post-OP Duodenalleckage (n=1), Nahtinsuffizienz nach bariatrischer OP (n=1). Schlussfolgerung: Das neuartige OTSC (Over-The-Scope-Clip) Verfahren ermöglicht die sichere transmuralen Verschluss von spontanen oder iatrogenen Gewebedefekten im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. Bei der Mehrzahl der Fälle kann durch alleiniges Anlegen eines Clippefs eine adäquate Clippapplikation erreicht werden. Die Methode sollte daher in allen interventionellen Eingriffen und Symptombehandlung verfügbar sein. Bei entsprechender Vororganisation ist ein kurzerflacher Eingriff am Schweinemagenmodell ein wichtiger Schritt, um diese Technik zu erlernen.

P191 Thoraxschmerzen...und was dabei herauskommen kann!

M. Busse1, A. Lülohi1, R. Klingenberg-Notz1
1DRK-Krankenhaus Grevesmühlen gGmbH, Innere Medizin, Grevesmühlen, Deutschland

Die hier vorliegende Kasuistik beschreibt den Fall einer 59-jährigen Patientin, die sich mit leichten, thorakalen Druckschmerzen und Dysphorie in der Klinik der Patientin auf. Zur weiteren Klärung der Beschwerden wurde die Patientin zur OGD vorgestellt, wo sich ein etwa 3x4 cm messender Tumor im proximalen, hinterwändigenden Corpus des Magens fand, aus dem sich nach „Palpation“ mit einer Biopsiezange Pus und Blut entleerte. Nach CT, EUS und KM-Sonographie stellte sich ein gastrales endendes Fistelsystem aus einem etwa 8,5x8,5 cm messenden, paragastral, im linken Oberbauch befindlichen Abszessesysten dar. Mehrere Keime wurden isoliert und die Abszessöhle mittels endoskopisch eingebrachten DJ Stents drainiert. Zur Stententfernung, nach vier Wochen, fand sich eine subtotale kolobierte Abszessöhle, deren Innenwand durch das Fistelsystem hindurch biopsiert wurde. Zwischenzeitlich tauchte ein drei Jahre zuvor, aufgrund unklarer Bauchschmerzen angefertigtes CT des Abdomens auf, in dem sich bereits damals die aktuelle, dem Magen adhärente Struktur befand, die aber als Magenfalten gewertet wurden. In der nun gewonnenen Histologie fand sich schließlich der Nachweis eines, dem retrospektiv fast zu erwartenden, gastrointestinalen Stromatums (GIST). Die chirurgische Sanierung erfolgte mittels atypischer Magenresektion im Gesunden und bestätigte den Befund. In der molekulargenetischen Aufarbeitung zeigte sich eine Punktmutation im Exon 11 der C-KIT-Sequenzierung, jedoch für die Analyse des PDGFRA einen Wildtyp. Die Patientin befindet sich ohne aktuelle Therapie in der tumorfreien Nachsorge.
Lebensbedrohliche Blutung aus dem Magenfundus bei nicht-zirrhOSichem Patienten

C. Neufert1, K. Kuehn2, C. Anders2, Y. Zopf2, M. Neurath3, M. Raithel4
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland
2Universitätsklinikum Erlangen, Radiologisches Institut, Erlangen, Deutschland
3Medizinische Klinik II, Klinikum Fürth, Fürth, Deutschland
4Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland

Akute Blutungen aus dem Magenfundus sind selten, können jedoch auch bei Patienten ohne portalvenösen Hochdruck ein kritisches Krankheitsbild darstellen. Hier berichten wir den Fall eines Mannes mit Lebensbedrohlicher Blutung aus einer mukosalen Vorwölbung bei Gefäßanomalie im Fundus.

Ein 58-jähriger Mann wurde nach Bluterbrechen mit hypovolämischem Schock in unsere Klinik gebracht. Beim Eintreffen in der Notaufnahme hatte der Patient das Bewusstsein wiedererlangt bei weiterhin beeinträchtigtem Kreislauf (RR 80/50 mmHg, Puls 100/min). Vorerkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten wurden vom Patienten verneint. Vier Tage zuvor sei eine ambulante Oosphago-Gastro-Duodenoskopie (OGD) einschließlich Probenentnahme wegen leichter Oberbauchbeschwerden durchgeführt worden. Die Laborwerte in der Notaufnahme zeigten ein deutlich erniedrigtes Hämoglobin (8,4 g/dl) bei einem Hämatokrit von 25,6%. Thrombozyten und Marker der plasmatischen Gerinnung lagen im Referenzbereich.

Bei der Notfall-OGD fand sich frisches Blut im gesamten oberen GI-Trakt. Nach intensiver Spülung ließen sich im Magenfundus eine Forrest Ib Blutung sowie eine erhabene, doppelpigpielfte Schleimhautläsion identifizieren. Dabei zeigte sich der proximale Gipfel von einem Koagel über einem 3 mm messenden Ulcus bedeckt, welches als ehemalige Biopsiestelle gewertet wurde. Wegen der suspekten Vorwölbung der doppelpigpieligen Läsion erfolgte eine Untersuchung per Endodoppler, wobei sich ein venöses Signal am oberen Gipfel, ein arterielles am unteren sowie ein gemischtes arterio-venöses (AV) Signal im Übergangsbereich ableiten ließen. Somit wurde der Verdacht auf eine AV-Malformation gestellt, und es erfolgte die erfolgreiche Applikation von 2 Metallclips an der venösen Blutungsquelle.

Eine CT-Angiografie bestätigte die AV-Malformation im Magenfundus, wobei der arterielle Zufluss durch eine prominente A. phrenica inferior sinistra erfolgte, die als anatomische Variation gemeinsam mit der A. phrenica inferior dextra rechtsseitig aus der Aorta entsprang. Dieser Bericht veranschaulicht exemplarisch die Bedeutung einer sorgfältigen Analyse der dynamischen Befunde zu einer AV-Malformation.

Durchführung von Doppelballon-Untersuchungen zu analysieren, 2) die Indikationen für die Durchführung von Doppelballon-Untersuchungen zu analysieren, 2) die diagnostischen Anforderungen an die Untersuchungsmethode zu klären und 3) die Interventionen auszuwählen. Prospektiv haben wir die Krankenakten von 105 Patienten (66 männliche und 39 weibliche) im Rahmen von 198 Doppelballon-Untersuchungen analysiert. Die Ziele dieser Studie waren: 1) die Indikationen für die Durchführung von Doppelballon-Untersuchungen zu analysieren, 2) die diagnostischen Anforderungen an die Untersuchungsmethode zu klären und 3) die Interventionen auszuwählen.

P193
Der Einsatz der Kapselendoskopie in der Diagnostik der mittleren gastrointestinalen Blutung bei Patienten mit einem Left Ventricular Assist Device

A. Hagel1, R. Feyrer2, H. Albrecht2, M. Farnbacher2, M. Neurath3, M. Raithel1
1Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland
2Universitätsklinikum Erlangen, Herzchirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland
3Medizinische Klinik II, Klinikum Fürth, Fürth, Deutschland

Left ventricular assist devices (LVAD) verändern die kardiovaskuläre Physiologie. Hierdurch kann es zu einem gehäuft auftreten von Angiodysplasien im Gastrointestinaltrakt kommen. Da gleichzeitig eine konsekutive Antikoagulation notwendig ist, kann hieraus eine rezidi-
Die direkte Cholangioskopie (DC) mittels eines ultra-dünnen Endoskops ist eine attraktive Alternative zu dem konventionellen Mother-Baby-Endoskop-System. Sie ermöglicht eine hochauflösende Cholangioskopie (HR) durch einen Untersucher und erlaubt bei einem Arbeitskanal von 2 mm zahlreiche therapeutische Optionen. Die DC benötigt dabei keine spezifische zusätzliche Ausrüstung, so dass sie nicht nur aus- schließlich in spezialisierten Zentren genutzt werden kann. Bis heute wurde nur wenige Studien in kleinen Fallserien publiziert.

**Ziel der Studie:** Prospektive Bewertung der Erfolgs- und Komplikationsrate der DC mittels eines transnasalen ultra-dünnen Endoskops (EG 530 NP; Fujifilm, Tokyo, Japan) in einer großen Kohortenanalyse. Primäre Endpunkte der Studie: Totale Erfolgs- und Komplikationsrate der DC. Eine erfolgreiche Prozedur war definiert als ein Erreichen der Behandlungsziele. Die Übereinstimmung zwischen der makroskopischen Einschätzung der Dignität (Neoplasie ja/nein) und den histologischen Ergebnissen war exzellent (Tabelle 1). 13 Benigne Strukturen, 7 intraduktale Adenome und 9 cholangiozelluläre Karzinome wurden gefunden. Bei 21 Patienten wurden 36 therapeutische Interventionen durchgeführt: Argon-Plasma-Coagulationen (n=6), Laserlithotripsie (n=3), elektrohydraulische Lithotripsie (n=12), Konkremententfernung (n=9) und Stententfernung (n=2). Eine postinterventionelle cholangitis wurde bei 7 Prozeduren beobachtet (9%).

**Schlussfolgerung:** Diese große Fallserie zeigt, dass die DC sicher und praktikabel bei mehr als 80% der Patienten ist. Eine hochauflösende Bildgebung ermöglicht eine exzellente Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen. Als Sicherheitsmaßnahmen, um eine Gasembolie zu verhindern, empfehlen wir dennoch: 1) so wenig Kohlenstoffdioxid wie möglich zu geben 2) eine großzügige Sphinkterotomie durchzuführen, um den Efflux von Gas zu ermöglichen.

### Hämatologie / Onkologie 2

**P196 Hemmung der Antigenpräsentation durch B-Zellen durch Inhibition der Geranylgeranylierung führt zu einer Reduktion der T-Zellantwort**

A. Shimabukuro-Vornhagen, T. Zoghi, T. Liebig, K. Wennhold, J. Chemnitz, A. Draube, M. Kochanek, U. Holtick, C. Scheid, S. Theurich, M. Hallek, M. von Bergwelt-Baldon

B-Zellen spielt eine entscheidende Rolle bei vielen immunvermittelten Krankheitsbildern. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass B-Zellen auch durch antigenerne Funktionen der B-Zellen eine pathogene- tische Rolle spielen.

Statine, die eine spezifische Hemmung von HMG-CoA-Reduktase sind, hemmen. In niedrigen Konzentrationen kam es zu einer signifikanten Hemmung der B-Zellaktivierung. Infolge der Hemmmung des Mevalonatstoffwechsels kam es zu Veränderung des Zytokinsekretionsmusters mit einer verminderten Produktion von proinflammatorischen Zytoki- nen. Darüber hinaus wurde auch die Antigenpräsentationsfunktion der B-Lymphozyten durch Statine gehemmt. Sie erwarben tolerogene Eigen-

---

| Makroskopische Einschätzung | Histologie | Follow up |
|-----------------------------|-----------|----------|
| Neoplasie = 16              | 14/16     | 15/16    |
| Keine Neoplasie = 12        | 12/12     | 12/12    |
Hintergrund: Erblich bedingte Thrombozytopenien sind seltene, oft asymptomatische Krankheiten, die dank der weltweiten Einführung von elektronischen Zellzählern immer häufiger durch eine Routineblutanalyse entdeckt werden. Die hereditäre Natur der Erkrankung wird oft nicht erkannt. Verwechslungen mit der chronischen Immunthrombopenie (ITP) sind häufig.

Fallbericht: Wir berichten über eine Patientin, die sich mit moderater Thrombozytopenie vorstellt. Sie 62-Jährige präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0) und gutem Ernährungszustand (Body Mass Index (BMI): 25 kg/m²). Der Blutdruck lag bei 150/90 mmHg, die Herzfrequenz bei 100 Schlägen pro Minute. Die Blutungsneigung nach WHO lag bei 0. Der periphere Lymphknotenstatus, die neurologische Untersuchung, der Herz-, Lungen- und Abdomenstatus waren unauffällig.

Diskussion: Die Thrombozytopenie 2 (THC2) wurde in Europa nördlich der Alpen bisher nicht beschrieben. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass die THC2 mit einem Anteil von ca. 10% eine der häufigsten, aktuell bekannten hereditären Thrombozytopenien ist. Im vorgestellten Fall konnte die bisher noch nicht publizierte Genmutation c.-126T>C in der 5-UTR des ANKRD26-Gens bei der Patientin sowie allen untersuchten, ebenfalls betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesen werden.

Einleitung: Erbliche Thrombozytopenien (ITP) sind häufig. Wir berichten über eine Patientin, die sich mit moderater Thrombozytopenie vorstellt. Sie 62-Jährige präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0) und gutem Ernährungszustand (Body Mass Index (BMI): 25 kg/m²). Der Blutdruck lag bei 150/90 mmHg, die Herzfrequenz bei 100 Schlägen pro Minute. Die Blutungsneigung nach WHO lag bei 0.

Diskussion: Die Thrombozytopenie 2 (THC2) wurde in Europa nördlich der Alpen bisher nicht beschrieben. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass die THC2 mit einem Anteil von ca. 10% eine der häufigsten, aktuell bekannten hereditären Thrombozytopenien ist. Im vorgestellten Fall konnte die bisher noch nicht publizierte Genmutation c.-126T>C in der 5-UTR des ANKRD26-Gens bei der Patientin sowie allen untersuchten, ebenfalls betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesen werden.

Einleitung: Erbliche Thrombozytopenien (ITP) sind häufig. Wir berichten über eine Patientin, die sich mit moderater Thrombozytopenie vorstellt. Sie 62-Jährige präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0) und gutem Ernährungszustand (Body Mass Index (BMI): 25 kg/m²). Der Blutdruck lag bei 150/90 mmHg, die Herzfrequenz bei 100 Schlägen pro Minute. Die Blutungsneigung nach WHO lag bei 0.

Diskussion: Die Thrombozytopenie 2 (THC2) wurde in Europa nördlich der Alpen bisher nicht beschrieben. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass die THC2 mit einem Anteil von ca. 10% eine der häufigsten, aktuell bekannten hereditären Thrombozytopenien ist. Im vorgestellten Fall konnte die bisher noch nicht publizierte Genmutation c.-126T>C in der 5-UTR des ANKRD26-Gens bei der Patientin sowie allen untersuchten, ebenfalls betroffenen Familienmitgliedern nachgewiesen werden.
Abstracts

ren Patienten, ob nach der Transplantation auch GPI-Anker negative Treg rekonstituieren. Diese Untersuchungen korrelateden wir mit der Entwicklung einer GVHD.

Methoden: Wir analysierten Blutproben von 10 Patienten mit akuter GVHD, 5 Patienten mit chronischer GVHD, und 5 Patienten, die nie eine GVHD entwickelten nach Allogene-stammzell-basierter TSD. Um Treg zu identifizieren, untersuchten wir die Oberflächenmarker CD3, CD4, CD25, CD127, FoxP3, CD52, sowie die Aktivierungsmarker GARP, HLA-DR und CD45RA im FACS. Treg wurden als CD3+ CD4+ CD25+ CD127- oder CD3+ CD4+ CD25+ und FoxP3+ Zellen identifiziert und anschließend entsprechend ihrer CD52-Expression analysiert. Mittels FLAIR Färbung wurden GPI-Anker direkt angefärbt und damit auch für Treg bestätigt, dass das Fehlen des CD52-Oberflächenmoleküls mit einer verminderten Dichte der GPI-Anker assoziiert ist.

Ergebnisse: GPI-Anker-negative Treg wurden bei allen Patienten nach Allogene-stammzell-basierter TSD nachgewiesen, unabhängig von der Entwicklung einer GVHD. Allerdings varierte die Frequenz der GPI-Anker negativen Treg zwischen den untersuchten Gruppen: Patienten mit akuter GVHD wiesen einen signifikant höheren Anteil GPI-Anker negativer Treg auf verglichen mit Patienten, die keine oder nur eine chronische GVHD erlitten: Im Median hatten Patienten mit akuter GVHD Frequenzen von 84,4% (41,4-98,5%) im Vergleich zu 9,5% (0,9-32,8%) bei Patienten ohne GVHD. Darüber hinaus konnten wir aktivierte Treg nur in der GPI-Anker positiven Treg-Subpopulation nachweisen.

Zusammenfassung: Wir konnten erstmals zeigen, dass GPI-Anker negative Treg nach Alemzumab-basierter TSD rekonstituieren und für mehrere Monate in relevanten Prozentsätzen persistieren. GPI-Anker negative Treg exprimieren keine Aktivierungsmarker. Zusätzlich korrelierte eine hohe Frequenz GPI-Anker-negativer Treg mit der Entwicklung einer akuten GVHD. Wir stellen daher die Hypothese auf, dass GPI-Anker negative Treg funktionell alteriert sein könnten und somit die Entwicklung einer akuten GVHD nicht verhindern können. Um dies zu bestätigen, analysieren wir derzeit GPI-Anker-negative und positive Treg hinsichtlich ihrer suppressiven Fähigkeiten in vitro.

P200

Entscheidungen über die Begrenzung medizinischer Maßnahmen bei Krebserkrankungen: eine systematische Übersichtsarbeit

J. Schildmann¹, A. Baumann¹, S. Sallochi², J. Vollmann³
1Ruhr-Universität Bochum, Institut für Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin, Bochum, Deutschland

Fragenstellung: Empirische Untersuchungen zeigen bezüglich der Durchführung beziehungsweise Begrenzung medizinischer Maßnahmen in der letzten Lebensphase eine erhebliche Variation, die nicht anhand medizinischer Kriterien oder unterschiedlicher Patientenprüferenzen erklärt werden kann. Gegenstand dieser Untersuchung ist die systematische Auswertung empirischer Forschung zu Variablen, die mit Entscheidungen über eine Behandlungsbegrenzung bei Krebserkrankungen assoziiert sind.

Methodik: Ausgehend von der Forschungsfrage "Welche Variablen sind mit Entscheidungen über die Begrenzung medizinischer Maßnahmen in der letzten Lebensphase bei an Krebs erkrankten Patienten assoziiert?" wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Embase, Cinahl, PsycInfo, Assia, Current Contents Medicine, Bectit und Euroethics durchgeführt. Die Relevanz- und Qualitätsprüfung erfolgte durch zwei Autoren. Die Datenanalyse erfolgte getrennt für qualitative und quantitative Studien.

Ergebnis: In 12 Studien zeigen sich statistisch signifikante Assoziationen zwischen Entscheidungen über die Begrenzung medizinischer Maßnahmen und unterschiedlichen Variablen. Die Auswertung der einzelnen Studien zeigt, dass die Mehrheit der Arbeiten über einen Zusammenhang zwischen Therapiebegrenzung und Merkmale auf Seiten der Patienten (u.a. Alter oder Gesundheitszustand) berichtet. Vereinzelte Studienergebnisse deuten daraufhin, dass ärztliche Werthaltungen und Prioritäten (z.B. Nutzen-Schadensabwägungen, Wahrnehmung der Lebenssituation des Patienten) relevant für Entscheidungen über die Durchführung beziehungsweise Begrenzung medizinischer Maßnahmen sind.

Schlussfolgerung: Aus klinisch-ethischer Perspektive müssen insbesondere mögliche werterelevante Kriterien im Rahmen der ärztlichen Indikationstellung am Lebensende kritisch reflektiert und im Rahmen der Entscheidungsfindung in der Arzt-Patient-Beziehung transparent gemacht werden.

P201

FLT3-kinase Inhibitors Quizartinib and Midostaurin Do Not Impair T-Cell Reactivity and Activation at Clinically Relevant Concentrations

D. Wolleschak¹, T. Mack¹, F. Perner¹, T. Schnoeder¹, M. Wagner², S. Kliche³, B. Schraven³, S. Ranjan⁴, B. Isermann⁴, D. Lipka⁵, T. Fischer⁵, F. Heidel⁵
¹Otto-von-Guericke Universität Magdeburg / Medizinische Fakultät, Klinik für Hämatologie/ Onkologie, Magdeburg, Deutschland, ²German Cancer Research Center, Systems Biology of Signal Transduction, Heidelberg, Deutschland, ³Otto-von-Guericke Universität Magdeburg / Medizinische Fakultät, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Magdeburg, Deutschland, ⁴Otto-von-Guericke Universität Magdeburg / Medizinische Fakultät, Institut für Klinische Chemie und Pathobiologie, Magdeburg, Deutschland, ⁵Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät / Institut für Klinische Chemie und Pathobiologie, Magdeburg, Deutschland, ⁶German Cancer Research Center, Epigenomics and Cancer Risk Factors Cancer Epigenomics, Heidelberg, Deutschland

FLT3-tyrosine kinase inhibitors (TKI) have been used successfully as a ‘bridging therapy’ before allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) in FLT3-ITD mutated AML. Inhibitors of BCR-ABL in CML have already been used successfully after allo-SCT. However, it is known that some TKI such as dasatinib exert strong inhibitory effects on primary T-cells through inhibition of Src-kinases. Even imatinib and nilotinib - although not affecting Src kinase activity – impair T-cell activation at higher concentrations. Thus, the influence of FLT3-TKI on T-cell function and responses may be critical in the context of allo-SCT for FLT3-ITD-positive AML.

Therefore, we aimed to investigate the effects of both clinically relevant FLT3-TKI (midostaurin and quizartinib) on T-cell receptor (TCR)-signaling and function in comparison to the potent BCR-ABL inhibitor dasatinib. Investigating primary T-cells derived from healthy donors, we applied a clinically relevant dose range of 10-50 nM dasatinib, 5-50nM midostaurin and 10-50 nM quizartinib. Upon incubation with dasatinib we found inhibition of signaling pathways downstream of TCR in Western-blotting. In contrast, treatment with midostaurin or quizartinib left activation of downstream kinases (ZAP70, MAPK, LCK, Plcg1) largely unaffected. As activation of primary T-cells is a critical step in immune responses against viral and tumor antigens we aimed to investigate the influence of FLT3-TKI quizartinib and midostaurin on activation of CD8+ T-cells. T-cells from healthy donors were stimulated using either PHA 0.5% or CD3/CD28 beads to ensure a more TCR specific stimulation. Using CD3/CD28 stimulation, CD69 expression was almost abrogated following dasatinib treatment. Applying clinically relevant doses of midostaurin or quizartinib to isolated T-cells did not influence CD69 expression. Expression levels upon PHA or CD3/CD28 stimulation were comparable to DMSO-control - even in the presence of 50nM midostaurin or quizartinib. Proliferation of T-cells upon CD3/CD28 stimulation was impaired by dasatinib treatment, while midostaurin and quizartinib left T-cell proliferation largely unaffected – as determined by CSFE staining. In order to investigate the T-cell allo-reactivity, mixed lymphocyte culture was performed, where
human pan-T-cells are co-cultured with allogeneic antigen presenting cells. T-cell proliferation – as measured by 3H-thymidine incorporation – was significantly impaired by dasatinib but neither midostaurin nor quinazinib treatment. Investigation of leukemia- and virus-antigen-specific T-cell responses are currently underway to gain deeper insight regarding this clinically relevant scenario.

Taken together, we found FLT3-TKI midostaurin and quinazinib to leave T-cell activation, proliferation and function unaffected in vitro. This information will be useful for the design of up-coming clinical trials testing the safety and efficacy of FLT3-kinase inhibitors in combination with allo-SCT.

**P202**
Der Transkriptionsfaktor MEF trägt zur stammzellvermittelten Genese des Glioblastoma multiforme bei

M. Oberstadt1, E. Bazzoli2, B. Wee3, N. Schultz4, J. Huse5, E. Fomchenko1, F. Voza2, C. Brennan1, L. DeAngelis5, S. Nimer4, E. Holland5, M. Squatrito1
1Institut für Pharmakologie der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald, Abteilung für Allgemeine Pharmakologie, Greifswald, Deutschland, 2Universitätsklinikum der Technischen Universität Berlin, Zentrum für Klinische Forschung, Neuropharmakologie und Morphologie, Berlin, Deutschland, 3Institut für Pharmakologie der Universität Zürich, Zentrum für Klinische Forschung, Pharmakologie und Genetik, Zürich, Schweiz, 4Institut für Klinische Pharmakologie der Universität Zürich, Zentrum für Klinische Forschung, Pharmakologie und Genetik, Zürich, Schweiz, 5Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Abteilung für Allgemeine Neurologie, Berlin, Deutschland

Das Glioblastoma multiforme stellten häufigst und gleichzeitig aggressiven malignen Gehirntumoren Erwachsener dar. Trotz multimodaler Behandlungsschemata beträgt das mediane Gesamtüberleben der Patienten nur 15 Monate, so dass eine intensive Erforschung neuer Therapiestrategien zwingend erforderlich ist. Eine onkogene Funktion des Transkriptionsfaktors MEF (Myeloid ELF-1-like Factor) wurde bereits im Rahmen der Tumorforschung, Essen, Deutschland, 2Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik (Tumorforschung), Essen, Deutschland, 3Universität Duisburg-Essen, Institute of Cell Biology (Tumor Research), Essen, Deutschland

**P203**
Die Funktion von PGE2-gereiften dendritischen Zellen ist abhängig von der DC:T-Zell-Ratio

A. Shimabukuro-Vornhagen1, T. Liebig2, T. Koslowsky2, S. Theurich2, M. von Bergwelt-Baldon3
1Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin, Köln, Deutschland, 2St. Elisabeth-Krankenhaus, Abteilung für Chirurgie, Deutschland

Prostaglandin E2 (PGE2) ist ein wichtiger proinflammatorischer Mediator. Da PGE2 die Reifung von dendritischen Zellen (DC) fördert, ist es ein wichtiger Bestandteil vieler Protokolle zur Herstellung von dendritischen Zellen. PGE2-gereifte DCs migrieren verstärkt in die Lymphknoten und lösen eine stärkere T-Zellantwort aus. In jüngster Zeit konnte jedoch auch gezeigt werden, dass PGE2 einen negativen Einfluss auf die immunstimulatorische Funktion von DCs hat. Um eine mögliche Erklärung für diese widersprüchlichen Ergebnissen zu finden, untersuchten wir daher den Einfluss der DC:T-Zell-Verhältnisse auf die T-Zellstimulation durch DCs. Es zeigte sich, dass PGE2-gereifte DCs bei einer hohen DC:T-Zell-Ratio tolerogene Eigenschaften besitzen, während sie bei niedrigen Raten eine signifikant stärkere T-Zellstimulation auslösen als DCs die nur mit TGF-beta gereift wurden. Die Hemmung der T-Zellproliferation bei hohen DC:T-Zell-Ratios war abhängig von der PGE2-induzierten Expression des immunsuppressiven Enzyms IDO. Die Hemmung von IDO durch den spezifischen Inhibitor 1-MT hob diesen Effekt vollständig, aber nicht vollständig auf. Die erhöhte immunstimulatorische Potenz der DCs bei niedrigen DC:T-Zell-Verhältnissen wurde durch die Hemmung von IDO nicht beeinflusst. Zusammengefasst zeigen unsere Experimente, dass die Funktion von PGE2-gereiften DCs entscheidend vom DC:T-Zell-Verhältnis abhängt. Diese Ergebnisse werden daher wichtige Fragen bezüglich der routinemäßigen Verwendung von PGE2 zur Herstellung von DCs für den klinischen Einsatz auf.

**P204**
Prätherapeutische ex-vivo Reparatur Kinetiken von Cisplatin-DNA-Addukten in Zirkulierenden Tumorzellen als Platin-Resistenz Test

I. Ne1, T. Gauer1, A. Nickel1, W. Eberhardt2, J. Thomale1, M. Schulzer2, A. Hoffmann1
1Westdeutsches Tumorzentrum / Innere Klinik (Tumorforschung), AG Hoffmann, Essen, Deutschland, 2Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik (Tumorforschung), Essen, Deutschland, 3Universität Duisburg-Essen, Institute of Cell Biology (Tumor Research), Essen, Deutschland

Hintergrund: Da Cisplatin (Cis)-Kombinationen weiterhin Schlüssellemente der Erstlinientherapie des Lungenkarzinoms darstellen, und teilweise mit erheblicher Toxizität verbunden sind, wäre ein gezielterer Einsatz dringend notwendig. Es konnte bereits gezeigt werden das Cis-induzierte DNA Addukte mit dem Zellschaden und die Cis-Konzentration im Gewebe signifikant mit dem Tumor Ansprechen korreliert.
Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2011, Issue vor der systemischen Cisplatin Gabe 20 ml Blut aus einer peripheren und auf Glasträgern aufgetragen. Identifizierung und Addukt Messung wurden Aliquots von diesen so unter standardisierten Zellkultur Bedingungen inkubiert. Für die CTC positiven hämatopoetischen Zellen angereichert und ex-vivo mit Cis ent isoliert und CTC wurden mittels Depletion von CD45- und CD15-1Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland

Zusammenfassung

Ergebnisse

Die allogene Knochenmarktransplantation verglichen mit peripheren Blutstammzelltransplantation für hämatologische Neoplasien - eine systematische Cochrane-Analyse

Einleitung: Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine etablierte kurative Therapieoption für zumeist rezidivierte oder Chemo- therapie-refraktäre hämatologische Neoplasien. Als Stammzellquelle stehen prinzipiell Knochenmark (KMT) und seit den 90er Jahren mittels Apherese gewonnene periphere Blutstammzellen (PBSZT) zur Verfügung. Letztere Methode hat die Knochenmarktransplantation aufgrund der geringeren Belastung des Spenders, der Praktikabilität und des schnelleren Engraftments weitestgehend abgelöst, obwohl es in einzelnen Studien Hinweise auf höhere Raten von Transplantat-gegenseitige Erkrankung (GrVHD) und Therapie-assozierte Mortalität gab.

Suchmethoden: Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte klinische Studien, die KM mit PBSZ als Stammzellquelle verglichen. Folgende Datenbanken wurden durchsucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2011, Issue 3), MEDLINE (1948 bis heute), Kongressberichte (ASH, ASCO, EBMT, EHA, ASBMT/IBMTR 2000-heute).

Datensammlung und Analyse: Studiendurchsuchung, Datenextraktion und Datenauswertung erfolgten voneinander unabhängig durch zwei Reviewer. Studienautoren wurden für zusätzliche Informationen kontaktiert. Ergebnisse: In die Analyse wurde acht Studien eingeschlossen, die die vordefinierten Kriterien erfüllten. Insgesamt wurden 95 Patienten ausgewertet. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben konnte kein signifikanter Vorteil für eine der Gruppen gezeigt werden (Hazard Ratio (HR) 1.21; 95% CI 0.91-1.59, p=0.13). Auch das Rezidiv-freie Überleben (HR 1.07; 95% CI 0.87-1.3, p=0.54) und die Therapie-assozierte Mortalität (HR 0.66; 95% CI 0.24-1.84, p=0.43) unterschieden sich nicht signifikant. PBSZT war mit einer signifikant höheren Rate von chronischer GvHD verbunden (overall GvHD: HR 0.74; 95% CI 0.6 - 0.92, p=0.008, extensive GvHD: HR 0.69; 95% CI 0.54-0.9, p=0.006). Keine Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Rate akuter GvHD war (Grad II-IV: HR 1.08; 95% CI 0.88-1.3, p=0.47, Grad III-IV: HR 0.71; 95% CI 0.44-1.13, p=0.35). Das Engraftment für Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten war signifikant schneller in der PBSZT-Gruppe (Neutrophile: HR 1.96; 95% CI 1.64-2.35, p<0.00001, Thrombozyten: HR 2.17; 95% CI 1.69-2.78, p<0.00001).

Schlussfolgerung: In der Analyse zeigt sich kein Vorteil für eine der beiden Stammzellenquellen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, obwohl PBSZT ein erhöhtes Risiko insbesondere für chronische GvHD zeigte. Auch das Rezidiv-freie Überleben unterschied sich nicht. Das Engraftment war schneller nach PBSZT. Die Cochrane-Analyse validiert Annahmen aus älteren Metaanalysen mit damals deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeiten und kleineren Kohorten. Die Frage, ob die Verschiebung der Transplantationsindikationen und die heute vielfach eingesetzte reduzierte Konditionierung die Datenlage verändern, konnte in Ermangelung neuer randomisierter Studien nicht beantwortet werden.

P206
Pazopanib-assoziertes posteriores reversibles Enzephalopathie-syndrom (PRES)

R. Förster1, T. Welzel1, J. Debos2, C. Grüllich2, D. Jäger2, K. Potthoff1
1Universitätsklinikum Heidelberg, Nationales Centrum für Tumorerkran- kungen, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Heidelberg, Deutschland, 2Universitätsklinikum Heidelberg, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Klinik für Medizinische Onkologie, Heidelberg, Deutschland

Einführung: Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) stellen eine relativ neue Therapieoption für die Behandlung metastasierter Nierenzellkarzinome dar. Trotz vielversprechender Ergebnisse ist ihr Einsatz oft durch Nebenwirkungen beschränkt. Pazopanib ist ein oral verfügbarer TKI, welcher die VEGF-Rezeptoren 1, 2 und 3 sowie c-kit und die PDGF-Rezeptoren alpha und beta blockiert. Wir berichten über einen Fall von PRES bei einer Patientin mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter Therapie mit Pazopanib.

Case report: Eine 62-jährige Patientin, die seit 8 Wochen mit Pazopa- nib als 3rd-line-Therapie behandelt wurde, hatte plötzlich schwere Kopfschmerzen, General-Mal-Anfälle, eine Parese des linken Armes, Ganginstabilität sowie Übelkeit und Erbrechen während eines Urlaubsaufenthaltes in Kroatien entwickelt. Der hebergerufene Notarzt hatte bei sytologischen Blutdruckwerten >300 mmHG einen Schlaganfall vermutet und die Patientin in das örtliche Krankenhaus eingewiesen. Dort waren in einem nativen CT lediglich Knochenmetastasen des Schädels aufgefallen. Die Kollegen vor Ort hatten Hirnmetastasen bzw. eine Meningeosis carcinomatosa vermutet, so dass die Patientin zu uns zur weiteren Diagnostik und Therapieeindeutung überführt worden war. Bei Aufnahme war die Patientin somnolent und nicht in der Lage zu kom- munizieren, da sie auf dem Transport bei rezidivierender General-Mal-
Kardiologie 2

P207 Vergleich von bis zu sechs diagnostischen Untersuchungsmethoden für kardiale Marker bezüglich der Messwertevarianz und der Wertigkeit in der Herzinfarktdiagnostik

M. Schmidt1, T. Kaiser2, W. Geilenkeuser3, R. Kruse4, M. Neumaier5, J. Thiery6
1Universitätsklinikum Homburg, Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland, 2Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg/Saar, Deutschland, 3Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Für die labormedizinische Diagnostik eines akuten Herzinfarktes besteht sowohl die Möglichkeit kardiale Enzyme als auch Proteine nachzuweisen, die im direkten Kontext mit einer Myokardschädigung stehen. Die Sensitivität aber auch die Spezifität und mit Dexamethason. Am nächsten Tag war die Patientin wieder an- sprechbar, jedoch weiterhin psychomotorisch verlangsamt und hatte eine anterograde Amnesie ab Beginn der Kopfschmerzen sowie eine persistierende Ganginstabilität. Eine Epilepsie konnte mittels EEG ausgeschlossen werden. Die initial vermuteten Hirnmetastasen und eine Meningeosis carcinomatosa bestätigten sich im MRT nicht. Es zeigten sich jedoch bandförmige Hyperintensitäten als Zeichen eines zytotoxi- schen Ödems im linken Parietallappen bei PRES. Trotz intensivierter antihypertensiver Therapie ließ sich der Blutdruck nicht unter 220/110 mmHg senken. Die Patientin berichtete, dass es vor etwa einem Jahr bereits zu Blutdruckanstiegen gekommen war als ihr erstmalig Sunitinib verordnet worden war. Wir setzten Pazopanib daraufhin ab. Im Laufe der Woche verschwanden die neurologischen Symptome und wir entließen die Patientin nach Hause. Im Verlaufs-MRT 2 Wochen später stellten sich für einen schweren PRES-Verlauf typische, multiple kleine kortikale Infarkte in den betroffenen Arealen dar. Zu neurologi- schen Ausfallserscheinungen kam es erfreulicherweise nicht mehr. Im kurzen Verlauf traten jedoch weiterhin Blutdruckspitzen bis 180/100 mmHg auf.

Diskussion: VEGF-Inhibitoren und TKI sind für ihr hypertensives Po- tenzial bekannt. Der genaue Mechanismus ist jedoch bisher ungeklärt. Blutdruck-Monitoring ist bei TKI-Therapie unerlässlich. Ein PRES sol- te bei neurologischer Symptomatik unter TKI in Erwägung gezogen werden.

P208 Der duale PPAR-α/γ-Agonist Aleglitazar steigert Anzahl und Funktion endothelialer Progenitorzellen, verbessert Neoangiogenese und vaskuläre Funktion und hemmt die Atherosklerose in Mäusen

V. Pavlickova1, C. Werner1, C. Gensch1, J. Pössl1, M. Wright1, M. Böhm2, U. Laufs3
1Universitätsklinikum Hamburg, Innere Medizin III – Kardiologie, Angio- logie und Internistische Intensivmedizin, Hamburg/Saar, Deutschland, 2Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg/Saar, Deutschland, 3Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund: Endotheliale Progenitorzellen (EPC) verbessern Endothelintegrität und Gefäßreparatur. Aleglitazar ist ein neuer dualer PPAR-α/γ-Agonist, der sowohl lipid-modifizierende als auch insulin- sensitivierende Eigenschaften verbindet. In dieser Studie wurden die Effekte von Aleglitazar auf EPC sowie auf Endothelfunktion, Neoan- giogenese und Atherosklerose in Mäusen untersucht.

Methoden und Ergebnisse: C57Bl/6 Wildtypmäuse wurden für 3 Wo- chen und ApoE-/- Knockout-Mäuse mit Fettfutter wurden für 6 oder 8 Wochen mit Aleglitazar 10mg/kg/d i.p. behandelt. Aleglitazar hatte keinen Effekt auf Herzfrequenz, Blutdruck und Gewicht der Tiere. Adi- ponectin wurde als Positivkontrolle für den PPAR-γ-Agonismus unter- sucht. Die Gabe von Aleglitazar führte zu einem erhöhten Serumadipon- nektin in Wildtyp- (350±121% vs. Ausgangswert) und ApoE-/- Mäusen (350±121% vs. Ausgangswert). Die Behandlung bewirkte ferner eine verstärkte Expression von PPAR-α-Zielgenen in der Leber der Mäuse. In Wildtypmäusen steigerte Aleglitazar die Zahl der Sca-1+/VEGFR2+ EPC in Blut (153±20% und Knochenmark (197±22%) und steigerte die DILDL+/Lectin+ EPC in Kultur (186±8%). Ferner erhöhte der PPAR- α/γ-Agonist die EPC-Migration (186±8%) und die mittels Disc-Assay gemessene Neoangiogenese (vaskularisierte Fläche 178±8%). In hyper- cholesterolämischen ApoE-/- Mäusen verbesserte Aleglitazar die EPC- Zahl und -Funktion, die endothelabhängige Vasorelaxation der Aorta und führte zu einer deutlichen Minderung der Bildung atherosklero- tischer Plaques in der Aortenwurzel unter Fettfütterung (Plaquengröße/ totale Fläche: Aleglitazar 2±1% vs. Kontrolle 10±2% nach 6 Wochen bzw. 22±2% vs. 36±2% nach 8 Wochen). Alle Daten MW+SEM vs. Kontrollen (Trägerlösung), p<0.05.
Abstracts

In kultivierten menschlichen EPC (n=4) erhöhte Aleglitazar Migration und klone Expansion dosisabhängig bereits bei 10⁻¹⁰⁰M/l, während die EPC-Apoptose und die 5p₃-Expression reduziert waren. Aleglitazar bewirkte ferner eine Aktivierung der EPC-Telomerase und eine gesteigerte Proteinexpression von ph-phospho-Akt und -eNOS. Stimulationsexperimente mit Aleglitazar, Fenofibrat, Pioglitazon und pharmakologischen Inhibitoren zeigten, dass Aleglitazar seine Effekte auf EPC sowohl durch den PPAR-α- als auch -γ-Signalweg vermittelt.

Schlussfolgerungen: Die Steigerung der EPC-Anzahl und -Funktion durch Aleglitazar in Mäusen ist mit einer verbesserten Neoangiogenese und Endothelfunktion und mit der Prävention atherosklerotischer Läsionen korreliert. Aleglitazar steigert ferner in nanomolaren Dosierungen die Funktion und das Überleben humaner EPC. Daher könnte die duale Stimulation des PPAR-α/γ-Signalings in Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bedeutsam sein, um über die metabolischen Effekte hinaus protektive Signalwege im Gefäßsystem zu aktivieren.

P209 Diagnostic and Prognostic Value of Osteopontin in Patients Suffering from Acute Congestive Heart Failure

M. Behnes¹, M. Brueckmann¹, S. Lang¹, F. Espe†, C. Weiβ³, P. Ahmad-Nejad¹, M. Neumaier², M. Borggreve¹, U. Hoffmann¹
¹Universitätsklinikum Mannheim, I. Med. Klinik, Mannheim, Deutschland, ²Institut für Biometrie und Biostatistik, Mannheim, Deutschland, ³Universitätsklinikum Wuppertal, Diagn. und intervent. Radiologie, Wuppertal, Deutschland;

Purpose: To evaluate the diagnostic and prognostic value of osteopontin in patients with acute dyspnea and/or peripheral edema being suspected of acute congestive heart failure (aCHF).

Methods: 401 patients presenting with acute dyspnea and/or peripheral edema to the emergency department were prospectively enrolled and followed up to 5 years. Blood samples for biomarker measurements were collected on admission in the emergency department. Osteopontin in combination with NT-proBNP versus NT-proBNP alone for diagnosis of aCHF was tested. Additionally, a superiority test of osteopontin versus NT-proBNP for prognostic outcomes (i.e. all cause mortality, aCHF related rehospitalization, both in combination) was performed.

Results: Osteopontin (281.64 ng/ml) combined with NT-proBNP (2300 pg/ml) proved non-inferior to NT-proBNP alone (2300 pg/ml) (AUC difference 0.02). The accuracy for the combined biomarkers was 69% (95% CI 65-73%) and 63% (95% CI 59-64%) for NT-proBNP alone (p=0.0000). Osteopontin levels alone added significantly to diagnosis models for aCHF using NT-proBNP. The range of AUCs to predict 1 and 5 year all cause mortality and aCHF related rehospitalization were 0.61-0.73 for osteopontin and 0.50-0.74 for NT-proBNP in aCHF patients (difference p>0.05). In adjusted multivariable Cox regression, osteopontin carried independent and superior prognostic value versus NT-proBNP (p<0.05), specifically to predict aCHF related rehospitalization. Reclassification indices (NRI and IDI) demonstrated improved prognostic value for osteopontin versus NT-proBNP.

Conclusions: Osteopontin improves the diagnostic value for aCHF diagnosis when combined with NT-proBNP. Osteopontin identifies patients with high 1- and 5-years mortality and rehospitalization risk and was of superior prognostic value to NT-proBNP.

P210 Der kardiomyozytäre Metabolismus bei Vorhofflimmern ist durch Lipidakkumulation und gesteigerter Glykogensynthese gekennzeichnet

M. Lenski¹, G. Schleider¹, M. Kohlhass¹, C. Maack¹, M. Böhm¹, U. Laufs¹
¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund: Metabolische Veränderungen bei Vorhofflimmern (VHF) sind bislang weitgehend unbekannt. Der zelluläre Fettsäure- und Glukosetabolismus könnte im Rahmen des Remodelings bei VHF eine relevante Rolle spielen.

Methoden und Ergebnisse: Myokardproben des linken Vorhofs von Patienten mit und ohne VHF wurden untersucht. Western Blot (WB) Analysen zeigten bei Patienten mit VHF eine Zunahme der Expressionsrate des α2-Untereinheit der AMP-aktivierten Protein kinase (AMPK) auf 167±18%. Die Phosphorylierung der AMPK war dabei unverändert. Dies war mit einer Steigerung der Cytosol-Membran-Translokation der Fettsäuretranslokase (FAT/CD36) auf 238±47% assoziiert. Die Phosphorylierung der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC), einem Hauptregulator der Fettsäureoxidation war auf 68±11% reduziert. Immunnachweisen sowie WB Analysen zeigten eine gesteigerte Expression des adipose differentiation-related proteins (ADRP), einem spezifischer Marker für Lipidakkumulation, auf 281±58% bei VHF. Dies war begleitet von einer Reduktion der Cytosol-Membran-Translokation des Glukosesentransporters 4 (GLUT-4) auf 64±5 %. Weiterhin war die Akt-abhängige Phosphorylierung der Glykogensynthase kinase 3 auf 157±6% gesteigert. PAS/Diastase-Färbungen zeigten einen gesteigerten Glycogengehalt bei VHF auf 381±65%. Parallel fand sich eine Steigerung der Expression des pro-apoptotischen Proteins Bax auf 223±42% bei unveränderter Expression des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2. Um den Einfluss der absoluten Arrythmie auf den kardiomyozytären Metabolismus näher zu untersuchen, wurden neonatale ventrikuläre Rattenkardiomyozyten (NRVM) bei 3 Hz rhythmisch oder arrhythmisch stimuliert. Fluoreszenz-mikroskopisch zeigten mit Indo-1 inkubierte NRVM bei arrhythmischer Stimulation einen gesteigerten diastolischen Calciumgehalt. Die Phosphorylierung der Calcium- und Frequenz-abhängigen Calcium Modulin Kinase II (CaMKII) war hierbei um 29±6% gesteigert, wobei die Expression unverändert blieb. Als Zielprotein der CaMKII war die Phosphorylierung der AMPK um 54±29% bei arrhythmischer Stimulati- on gesteigert. Gleichzeitig war die Membran-Cytosol-Translokation der Forkhead Box Proteine 1 (FOXO1) auf 36±9% reduziert. Immunfärbungen mit WB Analysen zeigten eine gesteigerte Phosphorylierung der Glykogensynthase 3-katalytische Kinase 1 (GSK3γ) auf 223±42% bei Arrhythmie und einer reduzierten Phosphorylierung der 3¹H-Glukoseaufnahme. Die Phosphorylierung der ACC war bei arrhythmischer Stimulati- on auf 63±11% vermindert. Zusammenfassung: Der Metabolismus bei VHF ist gekennzeichnet durch eine Aktivierung der AMPK und einer gesteigerten Glykogensynthese sowie einem Missverhältnis zwischen Fettsäureaufnahme und -oxidation, woraus eine Lipidakkumulation resultiert. Diese potentiell zelloxikotische Bedeutung zeigt ihrerseits eine Aktivierung der apoptotischen Signalwege und könnte am myocardialen Remodeling bei VHF beteiligt sein.
Die direkte Thrombininhibierung mit Dabigatran verbessert die Endothelfunktion und hemmt die Entwicklung der Atherosklerose im Modell der ApoE-/--Maus

M. Kratz1, I. Lee2, S. Schirmer1, M. Baumhäkel3, M. Böhm4
1Universitätsklinikum Homburg, Innere Medizin III – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland
2Universitätsklinikum des Saarlandes, Kardiologie, Homburg, Deutschland
3Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund: Dabigatran ist ein in direkter Hemmstoff von Thrombin. Dieser Gerinnungsfaktor ist auch für die Pathogenese der Atherosklerose bedeutsam. Wir untersuchten die Wirkung der direkten Thrombinhemmung auf die Endothelfunktion und die Genese der Atherosklerose in einem hypercholesterämischen Mausmodell (ApoE-/--/Kontrolle). 

Methoden: Wildtyp- und ApoE-/--Mäuse wurden mit einer cholesterinreichen Diät und Dabigatran (900mg/kg Körpergewicht) oder Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen gefüttert. Die Wildtyp-Tiere (WT, C57/B6) dienten als Kontrollgruppe. Die endotheliale Funktion der Aortenringe wurde durch pharmakologische Stimulation mittels Carabachol (endothelabhängig) und Glycerintrinitrat (endothelunabhängig) ermittelt. Die Größen der atherosklerotischen Läsionen (Atherome) wurden durch pharmakologische Stimulation mittels Phenylephrin-induzierter Kontraktion (endothelunabhängig) ermittelt. Die Bildung der aktiven ET-1 wurde durch die mittels dTT und HEMOCLOT bestimmt. Die Behandlung mit Dabigatran reduzierte die Entwicklung der Endothelin-A-Rezeptor (ETA-R) Expression. 

Ergebnisse: Wildtyp-Plasmaspiegel am Ende der Behandlungsperiode mittels dTT und HEMOCLOT bestimmt. Die Behandlung mit Dabigatran verringerte die atherosklerotischen Plaquegrößen (ApoE-/--/Dabi: 31±0,7% vs. ApoE-/--/Kontrolle, p<0,001), verringerte den Kollagengehalt (ApoE-/--/Dabi: 29,4±5,9% vs. ApoE-/--/Kontrolle, p=0,01) und die ROS-Produktion (Dabi: 50,7±4,1% vs. ApoE-/--/Kontrolle, p=0,014). Außerdem verbessert sich in gleicher Maße die Endothelfunktion (ApoE-/--/Kontrolle 42,6±2,7 vs. ApoE-/--/Dabi 62,9±3,3% bei Phenylephrin-induzierter Kontraktion, p=0,001) bei Zugabe von 100 µM Carbachol. Des Weiteren zeigte sich bei den Tieren, die mit Dabigatran behandelt wurden, ein Anstieg der eNOS und eine höhere intrazelluläre NO-Konzentration, als Marker der endothelialen Vitalität. 

Zusammenfassung: Eine direkte Thrombininhibierung mit Dabigatran verbessert die endotheliale Funktion, steigert den Gehalt von intrazellulärem NO und die Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS), reduziert die atherosklerotischen Plaquegrößen, verringert den Kollagengehalt und den oxidativen Stress im hypercholesterämischen Mausmodell. Die Interaktion zwischen Gerinnungshemmung mit der Genese der Atherosklerose kann für die zukünftige Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen eine sehr große Bedeutung haben.

Die Modifikation des Endothelin-1-Systems unter dem Einfluss von Stress und Geschlecht

A. Saunten1, C. Summo1, Z. Sisic1, M. Lambert1, K. Lackermair1, U. Wilbert-Lampen1
1Medizinische Klinik und Poliklinik, Campus Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität, Kardiologie, München, Deutschland

Hintergrund: Ein modernes Modell der Atherogenese postuliert, dass die Endotheldysfunktion mit verändertem Synthese endothelialer vasodilatatierender (NO) und von konstruktive (ET-1) Substanzen, Ausgangspunkt des atherosklerotischen Geschehens ist. Zahlreiche Forschungsgruppen zeigten, dass der pro-atherogene Faktor ET-1 eine Schlüsselfunktion bei stessinduzierter endothelialer Dysfunktion einnimmt. Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, inwiefern Stress zur Modifikation des Endothelin-Systems im Sinne einer veränderten Endothelin A Rezeptor (ET-1-R) Expression führt.

Material, Methoden: Humane mikrovaskuläre Endothelzellen (hmEC) wurden über ein festgelegtes Zeitintervall (6, 24, 48h) mit Stress (CRH, Cortisol, Noradrenalin), Sexualhormonen (β-Östradiol, Testosteron), dem selektiven ET-1-R Antagonisten BQ-123 und dem Endothelin-Converter Enzym (ECE) – ein proteolytisch wirksames Enzym, welches die Bildung des aktiven ET-1 aus dem Vorläufermolekül induziert - stimulierte. In einem weiteren Versuchsansatz wurden hmEC co-stimuliert (Stresshormon + Geschlechtshormon). Mittels rt-PCR wurden die modulierenden Effekte – hinsichtlich einer veränderten ET-1-R Expression – untersucht.

Ergebnisse:
- Alle Stresshormone zeigten im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle eine Hochregulierung der mRNA des ET-1-R nach 6h. 
- Geschlechtshormone führten signifikant zu einer Abnahme der ET-1-R Expression. Weder ein geschlechtsspezifischer, noch ein zeitabhängiger Effekt waren eruierbar.
- In der Co-Stimulation (Stresshormon + Geschlechtshormon) überwog der Effekt des zuerst in die Zellkultur zugegebenen Stimulans. Bei initialer Zugabe des Stresshormons und anschließender (nach 30 Minuten) Stimulation mit dem Sexualhormon, zeigte sich die Effekte der Stresshormon. Vice versa kam es bei initialer Geschlechtshormon zur Aufhebung des ET-1-R hochregulierenden und ET-1-R mRNA. 

Zusammenfassung, Ausblick: Stresshormone führen zu einer Aktivierung des Endothelin-Systems (ET-1-R + ET-1-R). Geschlechtshormone scheinen einen hemmenden – womöglich kardioprotektiven – Effekt auf die ET-1-Expression auszuüben. Die Blockade des signalvermittlerenden ET-1-R sowie der Einsatz eines ECE-Inhibitors, könnten mögliche therapeutische Ansätze sein.

Gliptine und G-CSF induzieren kardiale Regeneration nach akutem Myokardinfarkt im Mausmodell

L. Gross1, H. Theiss2, W. Franz3
1Klinikum Großhadern - LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik I, München, Deutschland

Hintergrund: Nach akutem Myokardinfarkt kommt es durch den Unter gang von Kardiomyozyten häufig zu einer ischämischen Kardiomyopathie mit hoher Mortalität. Die Optimierung der Regeneration mit endogenen Stammzellen, welche aus dem Knochenmark in das ischämische Myokard über die SDF-1/CXCR4-Achse zirkulieren, bietet einen neuen therapeutischen Ansatz. Durch Gabe von G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) wurden Knochenmarkzellen ins periphery...
P124
Enhanced stem cell homing mediated by VCAM-1/VLA-4 interaction improves cardiac function in virus-induced dilated cardiomyopathy
S. Brunner1, H. Theiss1, U. Grabmaier1, M. Sauter2, R. Kandolf2, K. Klingel2
1LMU München-Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik I, München, Deutschland, 2Universitätsgesundheitsklinik Tübingen, Abteilung Molekulare Pathologie, Institut für Pathologie, Tübingen, Deutschland

Aims: Enhanced stem cell homing to the diseased heart overexpressing VCAM-1 and higher numbers of circulating BMCs in a murine model of virus-induced DCM. We aimed to analyze circulation, homing and G-CSF based mobilization of Knochenmarksstammzellen (z.B. CD34+/CD45+CXCR4+; CD34+/CD45+Dkk1-kis) ins periphere Blut wie auch zu einem gesteigerten myokardialen homing dieser Zellen (Durchflusszytometrie). Dabei stimulierten Gliptine die residenten kardialen Stammzellen (c-kis) und führten zu einer gesteigerten Neovaskularisation (CD31-Zellen) und Zellproliferation (Ki67+ Zellen) in histologischen Analysen. Die Infarktgrößen waren entsprechend signifikant reduziert. Diese Effekte führten zu einer verbesserten myokardialen Funktion (Millar Tip-Katheter-Untersuchungen) und zu einem verbesserten Überleben sowohl für die Kombinationstherapie aus Gliptin + G-CSF als auch für die Monotherapie mit Gliptin (Kaplan-Meier-Analysen, n=20 in allen Gruppen). Gliptine in Monotherapie zeigten dosisabhängig signifikante Effekte. Dennoch erbrachte die dualen Stammzelltherapie mittels Gliptinen und G-CSF die besten Ergebnisse. Es scheint ein Klasseneffekt für DPP-IV-Inhibitoren zu bestehen, da beide Gliptine zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich kardialem Stammzell-Homing, kardialer Funktion und Mortalität geführt hatten.

Zusammenfassung: Gliptine + GCSF haben signifikante positive Effekte auf die kardiale Regeneration nach Myokardinfarkt wahrscheinlich unabhängig von ihrem anti-diabetischen Potential.

Adiponectin is able to induce NO-dependent vasodilation in Zucker lean (ZL) rats, but this effect is alleviated in their diabetic littermates, the Zucker diabetic fatty (ZDF) rat. ZDF rats also exhibit hypoadiponectinemia and a suppressed expression of APPL1, an adaptor protein of the adiponectin receptors, in mesenteric resistance arteries. Whether an antidiabetic treatment can restore the vasodilatory effect of adiponectin and improve the endothelial function in diabetes mellitus type 2 is not known.

During our animal experiment in each case seven ZDF rats received an antidiabetic treatment with metformin (ZDF+M) or insulin (ZDF+I) from week 11 to 22. Blood glucose was measured weekly and serum adiponectin levels were measured in week 11, 16 and 22. The direct vasodilatory response of their isolated mesenteric resistance arteries to adiponectin as well as the endothelium-dependent function was evaluated in a small vessel myograph. Additionally, the mRNA expression of different components of the adiponectin signalling pathway in the arteries was quantified. Six ZL and six untreated ZDF rats served as controls. A sufficient blood glucose control could only be reached by treatment with insulin (week 22: ZL 7.5±3 mg/dl, ZDF 259±17 mg/dl, ZDF+M 231±24, ZDF+I 106±10 mg/dl). The myograph study confirmed the capability of adiponectin to induce a NO-dependent vasodilation, which was significantly more pronounced in ZL than in ZDF rats (max. vasodil.: ZL 29±4% vs. ZDF 17±2%, p=0.002). Neither a treatment with metformin nor insulin could improve the vasodilatory response to adiponectin (max. vasodil.: ZDF+I 192±9%, ZDF+M 168±3%, ZDF+M 188±3%). Likewise, ZDF rats exhibited endothelial dysfunction (max. vasodil.: ZL 91±5% vs. ZDF 47±7%, p<0.001) and antidiabetic treatment could not improve endothelial function (ZDF+I 58±9%, ZDF+M 42±5%, ZDF+M 42±5%). However, both treatments could significantly increase the serum levels of adiponectin (week 22: ZDF 3.0±0.2 µg/ml, p=0.03 vs ZL 3.7±0.2 µg/ml, p=0.04 vs. ZDF+I 3.8±0.3 µg/ml and ZDF+M 3.9±0.3 µg/ml) and the expression of APPL1 in the small resistance arteries to levels of non-diabetic ZL rats (ZDF 0.2±0.2, p=0.02 vs. ZDF+M 0.3±0.03; p=0.045 vs. ZDF+I 0.41±0.08; ZL 0.29±0.03). Otherwise, a downregulation of the endothelial NO-synthase expression was detected only in insulin treated ZDF rats (ZL 0.85±0.07; ZDF 0.98±0.05 vs. ZDF+I 0.69±0.07, p=0.007; ZDF+M 0.96±0.10). No changes in the expression of both adiponectin receptors and APPL2 could be detected.

In conclusion, an antidiabetic treatment with insulin or metformin in ZDF rats is not able to improve adiponectin induced vasodilation and endothelial dysfunction, although it can inhibit hypoadiponectinemia and downregulation of APPL1 in mesenteric resistance arteries.

Abstracts
Reversible schwere Myokarditis als Begleitbefund einer pneumogenen Sepsis

F. Schmitz, G. Keller, H. Lorenz, H. Winter
1Nardini Klinikum St. Elisabeth, Klinik für Innere Medizin, Zweibrücken, Deutschland

Einleitung: Myo- und Perikarditiden haben eine Vielzahl infektiöser und nicht-infektiöser Ursachen. Ätiopathologisch werden die folgenden Formen unterschieden: die akut infektiöse, die lymphozytäre, die myokarditische, Pericarditis und Perimyokarditis bei Systemerkrankungen. Riesenzell- und eosinophile Myokarditis/Perimyokarditis oder die myokarditische, Perimyokarditis bei Systemerkrankungen.

Fallbericht: Die Aufnahme des Patienten erfolgte wegen eines seit einer Woche aggravierenden fieberhaften Infekts mit begleitender Übelkeit, thorakalen Schmerzen und einer zuletzt neu aufgetretenen dysarthrischen Sprachstörung mit Cephalgien. Klinisch ergaben sich trockene Rasselgeräusche im linken Mittel- und Unterfeld. Im Ruhe-EKG zeigte sich ein beginnend tachykarder Sinusrhythmus mit R-Reduktion in V1-V3. Laborchemisch imponierte eine signifikante Erhöhung der myokardialen Nekroseparameter sowie deutlich erhöhte Entzündungsparameter mit Anstieg der Nierenretentionsparameter. Röntgenologisch zeigte sich eine Pneumonie beidseits links>rechts. Mittels CCT, cMRT und Liquordiagnostik wurde zunächst eine Meningoenzephalitis ausgeschlossen. Hinsichtlich der Erhöhung der Herzenzyme wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, in der sich eine mittelschwer bis schwer reduzierte linksventrikuläre Funktion mit betonter Hinterwandhypokinesie darstellte. Koronarangiographisch konnte relevante Stenosierungen der epimuralen Koronarien ausgeschlossen werden. Im Kardio-MRT ergab sich der typische Befund einer akuten Myokarditis mit eingeschränkter Pumpfunktion (EF des linken Ventrikel 46 %, EF des rechten Ventrikels 33 %). In Zusammenschau der Befundkonstellation bestand somit eine schwere Myokarditis bei pneumogenem Sepsis mit Endorganerschädigung. Unter kalkulierter antibakterieller Therapie mittels Ampicillin/Subbactam ließ sich ein deutlicher Rückgang der pneumonischen Infiltrate, der Entzündungsparameter sowie Fieberfreiheit erreichen. Die im Verlauf durchgeführte Kontroll-Echokardiographie ergab eine global signifikant gebesserte, gute bis nun noch leicht reduzierte LV-Funktion. Die initialen dysarthrischen Störungen waren als sepsische Komplikation im Sinne einer septischen Enzephalopathie zu werten. Ein Erregernachweis hinsichtlich kardio- troper Viren sowie von Bakterien in den Blutkulturen gelang nicht.

Schlussfolgerung: Myokarditiden/Perimyokarditiden können eine Komplikation einer schweren infektionsbedingten Erkrankung sein. Die akute Myokarditis wird in den meisten Fällen durch Viren (Coxsackie-, Zytomegalie-, Adenoviren) oder selten durch andere (bakterielle) Erreger bedingt. Insgesamt erscheint die ätiologische Diagnostik schwierig. Die Abgrenzung zum akuten Myokardinfarkt kann Schwierigkeiten bereiten. Nicht selten gelingt eine Differenzierung nur nach Durchführung einer (unauffälligen) invasiven Koronardiagnostik. Eine immun suppressive Therapie ist nach vorliegender Datenlage nicht indiziert (Level Ia-Evidenz)
Kardiologie 3

P218
Psychische Komorbidität und Persönlichkeitsstruktur bei herzin-
suffizienten Patienten mit einem implantierbaren Cardiovor-
der Defibrillator (ICD)

D. Fischer1, C. Ukena1, L. Kindermann1, J. Ukena2, M. Lenski1, F. Mahfoud1, M. Böhm1
1Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III / Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg, Deutschland

Fragenstellung: Patienten mit implantierbaren Cardiovor-dervier-
zen im Zusammenhang mit der Erfassung herzerkrankter Ände,
agen des Studiendesigns und die Identifikation einer geeigneten
Meßmethode. Ziel der aktuellen Studie war die Erfassung herzer-
kranker Änderungen der Depressivität und der Persönlichkeits-
struktur bei herzin-suffizienten Patienten vor und nach ICD-
Implantat. Zudem wurden Traumatisierungen in der Vorgeschi-
technik unter Berücksichtigung von gesundheitspsychologischen
Faktoren getestet.

Methoden: Es wurden 40 Patienten (Alter 62±13,3 Jahre, 70% männ-
llich, 90% sekundärprophylaktische Implantation) mit Indikation zur
ICD-Implantation (Ejektionsfraktion (EF): 34±9,3%; NYHA-Klasse:
II–III) untersucht. Zur Erfassung von Herzstörungen wurde der Cardi-
ac Anxiety Questionnaire angewendet. Allgemeine Ängste und De-
pressivität wurden mit der deutschen Version der Hospital Anxiety
und Depression Scale untersucht. Die Lebensqualität wurde mittels
allgemeiner Angst, Depressivität, Typ D Persönlichkeit sowie
Traumatisierungen nach Implantation erfasst. Ziel der aktuellen
Studie war die Erfassung herzerkranker Änderungen der Depressivität
und der Persönlichkeitsstruktur bei herzin-suffizienten Patienten vor
und nach ICD-Implantation. Zudem wurden Traumatisierungen in der
Vorgeschichte sowie Traumatisierungen nach Implantation erfasst.

Ergebnisse: Die Patienten zeigten nach Implantation des ICD ein deut-
lch geringeres Ausmaß herzerkranker Änderungen (Gesamtscore,
p=0,01). Diese Reduktion zeigte sich auch hinsichtlich der Subskalen Selbst-
merksamkeit (p=0,05) sowie Furcht (p=0,02). Das Vermeidungsverhalten
blieb jedoch nach Implantation unverändert (p=0,23). Allgemeine Ängste
und Depressivität wurden mit der deutschen Version der Hospital Anxiety
und Depression Scale untersucht. Die Lebensqualität wurde mittels
allgemeiner Angst, Depressivität, Typ D Persönlichkeit sowie
Traumatisierungen nach Implantation erfasst. Ziel der aktuellen
Studie war die Erfassung herzerkranker Änderungen der Depressivität
und der Persönlichkeitsstruktur bei herzin-suffizienten Patienten vor
und nach ICD-Implantation. Zudem wurden Traumatisierungen in der
Vorgeschichte sowie Traumatisierungen nach Implantation erfasst.

Diskussion: Herzinsuffiziente Patienten profitieren von einer ICD-
Implantation besonders hinsichtlich ihres körperlichen Gesundheitssta-
tus. Darüber hinaus reduzieren sich herzerkrankte Ängste. Allgemeine
Ängste und Depressivität werden bereits erhöhten wissenschaftlichen
Evidenz. Die Studie zeigt, dass die Implantation von ICDs in der Lage ist,
die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz zu verbessern.

Abstracts

P219
Inhibition of the pro-inflammatory cytokine TNFSF-14 (LIGHT)
reduces development of atherosclerotic lesions and adventitial
lymphoid organs in Apoe-/- mice

M. Akhavanpoor1, C. Gleißner1, H. Katus2, C. Erbel1, T. Dengler1
1Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik, Abt. Innere Medi-
zin III: Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Heidelberg, Deutschland,
2Klinikum der Ruprecht-Karls-Universität, Medizinische Klinik und
Poliklinik Abt. Innere Medizin III, Heidelberg, Deutschland, 3SLK-Kliniken
Heilbronn GmbH, Kardiologie, Bad Friedrichshall, Deutschland

Atherosclerosis is characterized by an inflammatory process of the
intima. Recently, it has been recognized that this intimal inflammation
is accompanied by an inflammatory reaction in adjacent adventitia. Ad-
ventitial inflammation is reflected by formation of adventitial lymphoid or-
gans (ATLOs). These ATLOs interact with the adjacent atherosclerotic
lesions. TNFSF-14 is a proinflammatory cytokine expressed by mainly
activated T cells and thrombocytes. High expression of TNFSF-14
has been observed in cells of carotid artery plaques of symptomatic pa-
tients (TIA, stroke) compared to asymptomatic patients. Nevertheless,
the role of TNFSF-14 in atherosclerotic lesions and ATLOs remains
unknown. In the present study we investigated the role of TNFSF-14
in the development and progression of atherosclerotic lesions and adventi-
tial lymphoid organ (ATLOs) in Apoe-/- mice.

An adeno viral vector expressing mTR2-hlgG (mTR2-hlgGAd)
was produced in HEK 293 cells and titrated at 1x10⁸ infectious uni-
s/ml. The vector was used for large scale production of mTR2-hlgG
fusion protein, a specific blocking antibody against TNFSF-14 by transient
expression in large CHO-CTA-CAR cell cultures. 30 six weeks old
female Apo-e-/- mice fed a western type diet were treated either with
the mTR2-hlgG fusion protein (100 µg i.p. once per week; n=10),
the human IgG (n=10) or sodium Chloride (untreated group; n=10)
for 12 weeks. Inhibition of TNFSF-14 significantly reduced atherosclerotic
lesion development compared to controls (p=0.001). In addition, inhibition
of TNFSF-14 induced significant higher plaque stability in Apo-e-/- mice.
Furthermore, immunohistochemistry revealed a significant down-
regulation of the inflammatory cellular infiltration such as T-cells
(2×10⁴), B-cells (1×10⁴), dendritic cells (1×10⁴) and macro-
phages (1×10⁴) in atherosclerotic lesions of mTR2-hlgG-treated vs.
untreated mice.

Simultaneously, TNFSF-14 seemed to influence the development
and organization of adjacent TLOs in the adventitia of the aortic root.
Blockage of TNFSF-14 resulted in a significant reduction of the cellular
infiltration of T-cells (p=0.025), B-cells (p=0.007) and dendritic cells
(p=0.001) in ATLOs. The reduction of total number of cells in ATLOs
seemed to be based on a significantly decreased cell proliferation (Ki67;
0.0381) as well as chemotactant such as CCL2 (p=0.02).

In conclusion, inhibition of proinflammatory cytokine TNFSF-14 redu-
ced the development of atherosclerotic lesions and increased plaque sta-
bility in Apo-e-/- mice. The underlying mechanisms seemed to be based
on a marked reduction of the inflammatory milieu in the lesion. In
addition, the influence of TNFSF-14 on the development and organization
of ATLOs may represent a potent mechanism in atherogenesis. Further
studies are needed to investigate additional possible mechanisms
of TNFSF-14 in atherogenesis and to evaluate possible therapeutic poten-
tials.
Exercise Training Benefits according to Age and Sex in Diastolic Heart Failure

K. von Oehsen1, R. Wachter2, K. Durstewitz3, A. Duvinage4, R. Stahrenberg5, J. Koschny6, P. Bramlage7, C. Tschöpe7
1Praxis Eickhoff & Lokies, Berlin, Deutschland, 2Klinikum Lippe-Detmold GmbH, Medizinische Klinik II Kardiologie, Detmold, Deutschland, 3Kardiologische Gemeinschaftspraxis Dinslaken, Dinslaken, Deutschland, 4Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Innere Medizin III, Bochum, Deutschland, 5Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Homburg/Saar, Deutschland, 6Pfizer LTD, Walton Oaks, United Kingdom, 7Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland, 8Institut für Pharmakologie und präventive Medizin, Mahlow, Deutschland, 9Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik II, Kardiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland

Background: For diastolic heart failure (DHF) establishment of evidence-based therapies is urgently needed. Our trial Exercise Training in Diastolic Heart Failure-Pilot (Ex-DHF-P) showed that exercise interventions (EI) have the potential to improve functional capacity, diastolic function, subjective physical functioning and psychological well-being. At present, our aim is to investigate possible modifiers of patient’s benefits.

Methods: The multicenter, prospective, randomized, controlled trial Ex-DHF-P was conducted testing a 12-week supervised, facility-based endurance/resistance training (N=44 patients) against usual care (N=20 patients). Collective: symptomatic outpatients (age 47-77 years, 42% male) with diagnosed DHF. Assessment: physical examination, echocardiography including tissue doppler (E/e’), cardiopulmonary exercise testing including peak oxygen uptake (pVO2), 6-minute walk test (6MWT), Short Form-36 Health Survey (SF-36) for subjective physical functioning, Patient Health Questionnaire (PHQ) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for depressive symptoms and/or anxiety. Statistical analyses: multiple linear regression analyses (dependent variables: improvement in physiological/psychological parameters among intervention patients, independent variables: age and sex, adjustments: corresponding baseline levels of dependent variables); bivariate analyses using t-tests.

Results: Improvements in all examined parameters (E/e’, LAVI, pVO2, 6MWT, SF-36, PHQ, HADS) did not differ between age groups split at the median (67 years) in t-tests and they were independent of age on a continuous scale in regression analyses. Greater improvement was found for pVO2 (p<0.008) and 6MWT (p=0.043) in men versus women. The observed sex difference persisted for both pVO2 (p=0.001) and 6MWT (p=0.007) after adjustment for corresponding baseline levels. Improvement in all other parameters did not significantly differ between the sexes. Only a trend toward greater improvement was detected for 6MWT (p=0.007) after adjustment for corresponding baseline levels. Improvement in all other parameters did not significantly differ between men and women. This effect was independent of different baseline levels. All other parameters improved independently of sex. Future research should clarify the observed sex differences and investigate if specific exercise interventions for female patients with DHF are needed.

Contrasting outcomes were found for pVO2 (p=0.008) and 6MWT (p=0.043) in men versus women. The effect was independent of different baseline levels. All other parameters improved independently of sex. Future research should clarify the observed sex differences and investigate if specific exercise interventions for female patients with DHF are needed.
Abstracts

P222
Bedeutung CVRF-Reduktion bereits im Kindes- und Adoleszentenalter unter besonderer Berücksichtigung der Dyslipidämien als meist sensitive und spezifische Risikofaktoren für frühe CVD

R. Eyermann
1Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Atherosklerose beginnt in der Kindheit u. akzeleriert während der Adoleszenz. Die Progression läuft, ob ein Mensch genetisch prädisponiert ist für frühe CVD oder nicht. Bei genetischen prädisponierenden Abnormalitäten, wie i.e. FH, ist die Adoleszentenperiode kritischer. 15% der Teenager mit FH haben periphere Lipiddepositionen in Form von Haut- oder Augenläsionen, sog. Xanthome bzw. Cornealarcus. 50% der FH-Patienten haben periphere Lipiddepositionen in ihren 30-igem u. ca. 10l. später manifeste CVD. Die Pathobiologischen Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)- u. Bogalusa Heart Studies zeigten, daß atherosklerotische Läsionen bei Adoleszenten mit CVRF wie erhöhtem LDL-C, erniedrigtem HDL-C, Hypertension, Tabakrauchen u. Adipositas korreliert sind. Da ca. 50% aller ersten Heartevents fatal sind, ist Prävention essentiell, um Morbidität, Mortalität u. Gesundheitskosten durch CVD zu reduzieren. Kindheit u. Adoleszenz sind das Schlüsselalter, in dem mit der atherosklerotischen Lastreduktion beginnen werden muss.

Dyslipidämien: ? LDL-C, ? HDL-C u. ? TG sind die am meisten sensiti ven u. spezifischen CVRF für frühe CVD. Diese Abnormalitäten sind in vielen Formen präsent u. können international generell klassifiziert werden als: 1) Familiäre Hypercholesterinämie (FH), 2) Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCH), 3) Mixed environmental Hyperlipidemia, 4) Metabolisches Syndrom. Diät u. therapeutische Lebensweiseänderungen (TLC) sind die Säulen in der Prävention u. Behandlung von Dyslipidämien. Additiv sind bei manchen Adoleszenten Pharmaka hilfreich. Diät: Um die Serumlipidparameter zu verbessern u. das CVD-Risiko zu reduzieren sollten Personen mit Hyperlipidämie eine Diät essen, die reduziert ist an Fett, Cholesterol u. gesättigtem Fett, aber suffizient an Kalorien, um Wachstum u. Entwicklung der Kinder zu fördern (NECP Step One u. ggf. nach 3 Monaten Step Two Diet). NECP, AHA Scientific Statement on Cardiovascular Health in Childhood, AAP Committee on Nutritional’s “Cholesterol in Childhood” statement empfehlen 2 Strategien: 1) populationsbasierte Strategie aller Kinder >2 Jahre zur Förderung herzgesunder Ernährung, 2) individualisierte Strategie für Kinder mit positiver Familienanam nese (FA) für frühe CVD, elterliche Hypercholesterinämie oder Kinder mit anderen CVRF. Eine Pharmakotherapie sollte reserviert bleiben für Adoleszenten, die trotz TLC die Lipidwerte in der CVD-Prävention LDL-C <130 mg/dl u. TG <150 mg/dl nicht erreichen. Neue AAP-Guidelines empfehlen eine Intervention ab 8 Jahren bei LDL-C ab 190 mg/dl, bei positiver FA oder 2 additiven Risikofaktoren bei 160 mg/dl bzw. ab 130 mg/dl bei Dm. Zur LDL-C-Senkung sind n. FDA einige Statine (>12 Jahre) u. Harze (nicht alle <18 Jahre) zugelassen. Niacin, Fibrate u. Ezetimibe sind n. FDA nicht <18 Jahre zugelassen.

Konklusion: Kindheit u. Adoleszenz sind Schlüsselalter für den Beginn atherosklerotischer Lastreduktion.

P223
Plötzlicher Herz Tod (SCD) und Empfehlungen zur Prävention für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

R. Eyermann
1Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Inzidenz bei scheinbar gesunden Adoleszenten pro Jahr sportlicher Ak tivität bei 1:25000, häufiger bei Jungen, Afro-Amerikanern, Wettkämpfern von Football und Basketball. Ätiologisch SCD bei jüngeren Sporttreibenden präexistent nicht erkannte Herzerkrankungen (90% strukturelle Herzerkrankungen, 10% primär elektrophysiologische Störungen): Häufig dabei HCM 36%, Koronarpathologien 23%, idopathische LVH 10%; weniger häufig rupturiertes Aortenaneurysma, Myokarditis, AS, KHK, ARVD; selten WPW-Syndrom, LQTS, MKPS, Commotio cordis, Drugs. In Screeningevaluation (n=115) bei SCD-Betroffenen in vorherigen medizinischen Evaluationen nur in 3% kardiovaskuläre Erkrankungen aufgedeckt, nur in 0,9% korrekte Korrelationen zur SCD-Gefährdung hergestellt worden !

Kardiovaskuläre Anamnese bedeutetsamstes Screeningelement, Mindestinhalt: 1) Früherer Thoraschmerz, Synkope oder near-Synkope, unerwartete unklare Dyspnoe oder Fatigue assoziiert mit Belastung, 2) Früheres Herzerzäuschen oder Hypertonie, 3) Positive Familienanamnese auf SCD, kardiovaskuläre Events < 50 Jahre sowie HCM, Marfan-Syndrom, LQTS, signifikante Arrhythmien.

Medizinische Untersuchung, Mindestinhalt: 1) Auskultation im Liegen und Stehen, vor allem zur Detektion von Geräuschen dynamischer LVOTO, 2) Femoralispulse zum Ausschluss CoA, 3) Evaluation auf Stigmata Marfan-Syndrom, 4) RR-Messung sitzend.

Weitere Diagnostik: EKG und Echokardiographie in USA im Routine Screening wegen niedriger Inzidenz, hoher Rate falsch-positiver Befunde u. Zeitverschwendung, EKG und Echokardiographie da gegen befürwortet.

Konklusion: Junge Sporttreibende screenen und bei kardiovaskulären Abnormalitäten kardiologisch evaluieren und Belastbarkeit n. Guidel inen von ACC/ACSM einstufen. Basic und advanced pediatric and adult life support schulen. Protektoren gegen Commotio cordis sind bislang unsicher.

P224
Galectin-3 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – The Effects of Chronic Aldosterone Receptor Blockade (The Aldo-DHF Trial)

K. Durstewitz1, V. Holzendorf2, R. Wachter3, G. Gelbrich4, R. Stahrenberg5, G. Hasenfuß6, B. Pieske7, F. Edelmann8
1Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland, 2Zentrum für Klinische Studien Leipzig, Biometrie, Leipzig, Deutschland, 3Georg-August-Universität Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland, 4Universitätsklinikum Würzburg, Klinische Epidemiologie und Biometrie, Würzburg, Deutschland, 5Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland, 6Medizinische Universität Graz, Abteilung für Kardiologie, Graz, Österreich, 7Herrnzentrum der Universität Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

Background: Galectin-3 (Gal-3) and aldosterone are mediators of cardiac fibrosis, ventricular remodeling and adverse outcome in heart failure. The effect of a chronic aldosterone receptor blockade on Gal-3 in pati-
ents with heart failure and preserved ejection fraction (HFPEF) has not been investigated so far.

**Methods:** The multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure trial included n=422 patients (age 67±8 years, 52% females) with chronic HFPEF (NYHA II/III, LVEF>50%, and echocardiographic evidence of diastolic dysfunction). Patients received 25 mg spironolactone or matching placebo once daily (1:1). The co-primary end points were changes in peak VO2, and in E/e’ at 12 months. Physical examination, echocardiography, spiroergometry and blood sampling (NT-proBNP, Galectin-3) were obtained at baseline, 6 and 12 months.

**Results:** Patients with higher Gal-3 (median of 12.11ng/ml) were older (p<0.001) and more symptomatic (NYHA III p=0.01; edema p=0.004; nocturia p=0.037) than those with lower Gal-3. Higher Gal-3 was associated with higher NT-proBNP (p<0.001), reduced eGFR (p<0.001), and lower hemoglobin (p=0.012). Patients with higher Gal-3 also demonstrated reduced exercise capacity (work load, exercise duration, peak VO2, ATVO2, VE/VCO2, all p<0.05) and had higher values of LAVI (p=0.022) and E/e’ (p=0.032). The association between Gal-3 and all measures of exercise capacity (peak VO2, six-minute walk distance, SF-36 physical functioning scale) remained significant after adjusting for sex, age, atrial fibrillation, blood pressure, eGFR and hemoglobin (all p<0.05). Gal-3 increased over 12 months (p<0.001) in the overall cohort. There was no difference between treatment arms (p=0.356). Gal-3 levels at baseline did not predict all cause hospitalization/death during follow up (p=.259). However, an increase of Gal-3 at least at one of the follow-up time points was predictive for an increase of all cause hospitalizations/death (p<0.05). After adjustment for sex, age, atrial fibrillation, blood pressure, eGFR, and hemoglobin, the hazard ratio for this increase was 3.319 (p=0.009). The hazard ratios after additional adjustment for treatment group (HR=3.199, p=.009) or for NT-proBNP (HR=3.137, p=.026) were similar.

**Conclusion:** Higher Gal-3 levels are associated with reduced functional capacity in HFPEF. Gal-3 levels increased over 12 months, and spironolactone did not modify this increase. The increase of Galectin-3 was, also after multiple adjustments including NT-proBNP and treatment arm, highly predictive for an increased rate of hospitalizations or death.

---

**P225**

**Panel of innovative cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure**

C. Jungbauer1, J. Riedlinger2, S. Stadler1, C. Birner1, M. Lubnow1, D. Block1, G. Riegger1, A. Luchner1
1Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland, 2Roche Diagnostics, Penzberg, Deutschland

**Background:** Heart failure is a complex disease associated with various pathophysiological and biochemical disorders. Since no single biomarker is able to display all these characteristics, we evaluated a multimarker panel of markers for myocyte stress (GDF-15), extra-cellular matrix remodelling (Galectin-3, mimecan, TIMP-1), inflammation (Galectin-3), myocyte injury (hs-TnT) and angiogenesis (endostatin, IBP-4), remodelling (Galectin-3, mimecan, TIMP-1), inflammation (Galec -

**Methods:** The multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure trial included n=422 patients (age 67±8 years, 52% females) with chronic HFPEF (NYHA II/III, LVEF>50%, and echocardiographic evidence of diastolic dysfunction). Patients received 25 mg spironolactone or matching placebo once daily (1:1). The co-primary end points were changes in peak VO2, and in E/e’ at 12 months. Physical examination, echocardiography, spiroergometry and blood sampling (NT-proBNP, Galectin-3) were obtained at baseline, 6 and 12 months.

**Results:** Patients with higher Gal-3 (median of 12.11ng/ml) were older (p<0.001) and more symptomatic (NYHA III p=0.01; edema p=0.004; nocturia p=0.037) than those with lower Gal-3. Higher Gal-3 was associated with higher NT-proBNP (p<0.001), reduced eGFR (p<0.001), and lower hemoglobin (p=0.012). Patients with higher Gal-3 also demonstrated reduced exercise capacity (work load, exercise duration, peak VO2, ATVO2, VE/VCO2, all p<0.05) and had higher values of LAVI (p=0.022) and E/e’ (p=0.032). The association between Gal-3 and all measures of exercise capacity (peak VO2, six-minute walk distance, SF-36 physical functioning scale) remained significant after adjusting for sex, age, atrial fibrillation, blood pressure, eGFR and hemoglobin (all p<0.05). Gal-3 increased over 12 months (p<0.001) in the overall cohort. There was no difference between treatment arms (p=0.356). Gal-3 levels at baseline did not predict all cause hospitalization/death during follow up (p=.259). However, an increase of Gal-3 at least at one of the follow-up time points was predictive for an increase of all cause hospitalizations/death (p<0.05). After adjustment for sex, age, atrial fibrillation, blood pressure, eGFR, and hemoglobin, the hazard ratio for this increase was 3.319 (p=0.009). The hazard ratios after additional adjustment for treatment group (HR=3.199, p=.009) or for NT-proBNP (HR=3.137, p=.026) were similar.

**Conclusion:** Higher Gal-3 levels are associated with reduced functional capacity in HFPEF. Gal-3 levels increased over 12 months, and spironolactone did not modify this increase. The increase of Galectin-3 was, also after multiple adjustments including NT-proBNP and treatment arm, highly predictive for an increased rate of hospitalizations or death.

---

**P226**

**Kidney injury molecule-1 (KIM-1): Zusätzlicher prognostischer Effekt im Vergleich zu NT-proBNP und hs-TnT bei chronischer Herzinsuffizienz**

S. Stadler1, A. Luchner1, C. Birner1, M. Reschi1, S. Buchner1, M. Buesing1, G. Riegger1, C. Jungbauer1
1Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Regensburg, Kardiologie, Regensburg, Deutschland

**Hintergrund:** Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind oft durch das kardiorenale Syndrom (CRS) charakterisiert. Im Urin gemessenes Kidney injury molecule-1 (KIM-1), ein neuer Marker für Nieren schädigung, zeigte sich auch als Prognosefaktor bei chronischer Herzinsuffizienz. Das Ziel der aktuellen Studie war, einen zusätzlichen prognostischen Nutzen von KIM-1 zu den etablierten Blutmarkern NT-proBNP und hoch-sensitives Troponin T (hs-TnT) im Langzeit-Follow-Up nachzuweisen.

**Methoden:** KIM-1 wurde aus Urinproben von 149 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gemessen. NT-proBNP und hs-TnT wurden aus Serumproben bestimmt. Nach 3 Jahren Follow-Up wurden die Daten bezüglich Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation ausgewertet.

**Ergebnis:** Sowohl KIM-1 (binäre Trennlinie beim Median von 1100 ng/g Kreatinin im Urin) als auch NT-proBNP (binäre Trennlinie bei 900 pg/ml) und hs-TnT (binäre Trennlinie bei 14 pg/ml) waren signifikante Prädiktoren für den Tod jeder Ursache (jedes p < 0.01) und den kombinierten Endpunkt aus Tod jeder Ursache und Rehospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation (jedes p < 0.005). In
Zusammenfassung: Der neue Biomarker KIM-1 erwähnt den prognostischen Langzeit-Nutzen von NT-proBNP und hs-TnT bei chronischer Herzinsuffizienz und erlaubt eine genauere Differenzierung zwischen niedrig- und hoch-Risiko-Patienten. Dieses Ergebnis unterstreicht den Einfluss der Niere und des Nierenschadens auf die Herzzinsuffizienz.

P227 Validierung einer Puls-Transit-Zeit-basierten Blutdruckmessung bei herzinsuffizienten Patienten unter nicht-invasiver Beatmung

J. Spießhöfer1, J. Heinrich1, S. Eckert1, T. Bitter1, D. Horstkotte1, O. Oldenburg1
1Kardiologische Klinik, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

Die Puls-Transit-Zeit (PTT) basierte Blutdruckmessung wird als kontinuierliche, nicht-invasive Methode insbesondere während der Einleitung von Beatmungstherapien angeboten. Ziel der vorliegenden Studie war ein Vergleich mit einer oszillometrischen Oberarmmessung bzw. mit einer sich periodisch rekaliбриrenden Fingerblutdruckmessung bei herzinsuffizienten Patienten unter nicht-invasiver Beatmung (NIV). Konsekutiv wurden 25 herzinsuffiziente Patienten (NYHA ≥ 2; EF ≤ 45%) mit nächtlicher Cheyne-Stokes Atmung 30 min vor, während einer einstündigen NIV sowie 30 min danach untersucht. Der Blutdruck (BD) wurde dabei parallel intermittierend oszillometrisch (OZ) am Oberarm bzw. kontinuierlich an den Fingern (Task Force, CNSystems, Graz) sowie kontinuierlich mittels PTT (SOMNOscreen®; SOMNomedics, Randersacker) bestimmt.

Insgesamt konnten 658 Messpunkte bei 25 Patienten (23 Männer, 71±9 Jahre) verglichen werden. Der durchschnittliche BD für die Gesamtdauer von 2 Stunden betrug systolisch 118.1 ± 14.4 mmHg vs. 115.9 ± 14.1 mmHg (OZ vs. PTT, p < 0.05), diastolisch 72.3 ± 10, mmHg vs. 69.4 ± 11.1 mmHg (OZ vs. PTT, p < 0.05). In beiden Fällen bedeutete dies einen statistisch signifikanten, wenn auch klinisch akzeptablen Unterschied mit einer durchschnittlichen Abweichung von -2.2 ± 9.1 mmHg für systolische bzw. -2.9 ± 8.1 mmHg für diastolische Werte. Auffällig war ein Trend einer zunehmenden Abweichung mit der Zeit und der NIV-Intervention selbst. Außerdem konnten 18.6% der PTT-BD-Werte aufgrund von Fehlerrmeldungen nicht bestimmt werden. Bezüglich der Sensitivität BD-Veränderungen in die eine oder andere Richtung zu dekriptieren, beobachteten unterschiedliche Richtungen in 17% aller systolischen bzw. 32.8% aller diastolischen Messungen.

Eine PTT-basierte BD-Messung über einen Zeitraum von 2 Stunden, inklusive einer 60-minütigen NIV, liefert statistisch verschiedene, klinisch aber durchaus mit einer OZ-Messung vergleichbare Werte. Demgegenüber steht die gewisse Störansfälligkeit, sowie die unbefriedigende Sensitivität BD Schwankungen zu detektieren. Eine Rekalibrierung des Systems könnte daher sinnvoll sein. Vergleichende Messungen über einen längeren Zeitraum und während sich ändernder BD-Werte erscheinen ebenfalls sinnvoll.
Thorakale Beschwerden - eine ungewöhnliche Ursache

H. Grawe1, A. Grawe1, F. Beck1, A. Poetini2, C. Vahl1, M. Sigmund1
1 Dr. Horst Schmidt Kliniken Innere Medizin I, Wiesbaden, Deutschland, 2Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland, 3Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Herz-Thorax und Gefäßchirurgie, Mainz, Deutschland

Die Übernahme des 66-jährigen Patienten erfolgte mit neu aufgetretenen thorakalen Beschwerden und Dyspnöe. Bis auf eine arterielle Hypertonie waren keine kardialen Vorerkrankungen bekannt. Im EKG bestanden keine ischämietypischen Veränderungen. Laborchemisch zeigte sich eine deutliche Troponin-Erhöhung. Echokardiographisch war orientierend ein Perikarderguss vorbeschrieben. Eine Aortendissektion konnte im CT ausgeschlossen werden. Bei der genauen echokardiographischen Darstellung zeigte sich ein hämodynamisch grenzwertig relevanter Perikarderguss sowie eine inhomogene Aufreibung im Bereich der freien rechtsatrialen und -ventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen.

Die Übernahme des 66-jährigen Patienten erfolgte mit neu aufgetretenen thorakalen Beschwerden und Dyspnöe. Bis auf eine arterielle Hypertonie waren keine kardialen Vorerkrankungen bekannt. Im EKG bestanden keine ischämietypischen Veränderungen. Laborchemisch zeigte sich eine deutliche Troponin-Erhöhung. Echokardiographisch war orientierend ein Perikarderguss vorbeschrieben. Eine Aortendissektion konnte im CT ausgeschlossen werden. Bei der genauen echokardiographischen Darstellung zeigte sich ein hämodynamisch grenzwertig relevanter Perikarderguss sowie eine inhomogene Aufreibung im Bereich der freien rechtsatrialen und -ventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen. Bei der Koronarangiographie zeigte sich eine irreguläre Vaskularisierung der rechtsventrikulären Wand. In der TEE ließ sich eine langstreckige Infiltration der rechtsventrikulären Wand nachweisen. Im Cardio MR zeigte sich eine Ausdehnung der Raumforderung bis zur Aortenwurzel sowie nach Gabe eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels eine rasche und inhomogene Anreicherung. Bei der Perikardpunktion ließen sich 600 ml sanguinlunterer Erguss abziehen. Bei der zytologischen Aufarbeitung ergab sich jedoch kein Hinweis für maligne Zellen. Im CT Thorax und Abdomen ließen sich keine weiteren Raumforderungen oder Lymphknotenvergrößerungen nachweisen.
Ob die Anwendung der neuen Formel eine bessere renale Prädiktion erlaubt, ist bisher allerdings noch unklar, diese Fragestellung wird in der prospektiven CARE FOR HOME Studie überprüft.

333 CKD Patienten wurden von 2008 bis 2011 in die fortlaufende CARE FOR HOME Studie eingeschlossen und für diese Zwischenanalyse untersucht. Bei Studieneinschluss wurden Plasma-Kreatinin und Cystatin C bestimmt und die GFR mittels MDRD und CKD-EPI-Formel abgeschätzt. Die Zuordnung zu CKD Stadien folgte den KDIGO Empfehlungen (≤ eGFR 60–90, 3a; eGFR 45–60, 3b; eGFR 30–45, 4; ≤ 15 ml/min/1,73m²).

Mittels jährlicher Nachuntersuchungen wurde das Auftreten des renalen Endpunktes (GFR-Abfall um 50%, Dialysepflichtigkeit oder Tod jedweder Genese) bis zum 30.09.2012 erfasst. Von 333 CKD Patienten wiesen 248 Patienten nach CKD-EPI und MDRD gleiche CKD Stadien auf. 85 Patienten wurden bei Verwendung der CKD-EPI Formel reklassifiziert (Hochklassifikation in fortgeschrittene CKD Stadien: 46 Patienten). 45 Patienten erlitten bei einer Nachbeobachtung von 2,5 ± 0,8 Jahren ein renales Ereignis. Die Reklassifikation erlaubte einen prognostischen Benefit, da 8 der 46 hochklassifizierten Patienten, jedoch nur einer der 39 herunterklassifizierten Patienten den renalen Endpunkt erreichten. Die Cystatin- und Kreatinin- basierten CKD-EPI-Formel erlaubt eine bessere renale Prädiktion als die etablierte MDRD Formel.

### Abstracts

**P232**

**Nephrologischer Unterricht an den 36 Universitäten in Deutschland – ein interfakultärer Vergleich**

F. Rösch, S. Harendza

*III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Nephrologie, Hamburg, Deutschland*

**Einleitung:** Schon im 17. Jahrhundert gewannen nephrologische Themen in der Medizin zunehmend an Bedeutung. Mittlerweile beschäftigen sich zahlreiche medizinische Fakultäten in aller Welt mit der Frage, auf welche Weise den Studierenden nephrologische Inhalte am besten vermittelt werden können. Mit der Approbationsordnungsvorlage aus dem Jahr 2002 erhielten die medizinischen Fakultäten in Deutschland einen großen Gestaltungsraum für die qualitative und quantitative Ausgestaltung der einzelnen Fächer. Es gibt jedoch keinerlei Vorgaben, wie die verschiedenen Bereiche der Inneren Medizin zu gewichten sind und welche Inhalte unterrichtet werden sollen.

**Methoden:** Es wurde ein Fragebogen entwickelt, der Fragen zu Struktur und Aufbau des nephrologischen Unterrichts, Praxisbezug, didaktischer und inhaltlicher Gestaltung, Prüfungen und Evaluation enthält. Die jeweiligen Lehrbeauftragten der nephrologischen Abteilungen aller 36 medizinischen Fakultäten in Deutschland erhielten diesen Fragebogen und wurden um Mitwirkung gebeten. Zusätzlich erfolgte an einer medizinischen Fakultät eine Gewichtung von nephrologischen Lerninhalten durch Dozierende mittels einer Matrixanalyse.

**Ergebnisse:** Es nahmen 34 Fakultäten an der Befragung teil, dies entspricht einem Rücklauf von 94,4%. Zwei Drittel der Teilnehmenden sehen das Fach Nephrologie an ihrer Fakultät als gut bis sehr gut repräsentiert an. Während an allen Fakultäten stationäre Patienten in den Unterricht einbezogen sind, trifft dies für ambulante Patienten nur in 65% und für Schauspielpatienten nur in 21% der Fakultäten zu. In nur 61% erhalten alle Studierenden im nephrologischen Unterricht die Gelegenheit, eine Anamnese zu erheben. Prüfungen mit nephrologischen multiple-choice Fragen werden in 97% eingesetzt, mündliche Prüfungen in 65% und eine Beteiligung an praktischen Prüfungen (OSCE) besteht nur in 47%. Ein Dozententraining gibt es in 71%, wobei dieses nur in 22% vor dem ersten Unterrichtseinsatz stattfindet. Übungsmöglichkeiten für praktische Fertigkeiten wie Nierensonografie oder Urinsedimentbetrachtung werden nur in jeweils 50% angeboten. Unter den Lernzielen, die als größtenteils bis völlig abgedeckt bewertet wurden, finden sich „akutes Nierenversagen“, „chronische Niereninsuffizienz“, „nephritische Glomerulonephritiden“ und „nephrotische Glomerulonephritiden“ sowie „arterielle Hypertonie“. In der Matrixanalyse hingegen wurden außerdem „Störungen des Säure-Basenhaushalts“ und „Elektrolytstörungen“ als wesentliche Lernziele mit noch unzureichender Abdeckung ermittelt.

**Schlussfolgerung:** Moderne Lernformen und wesentliche nephrologische Lerninhalte werden an vielen Hochschulstandorten eingesetzt und abgebildet. Diese Erhebung soll die Möglichkeit bieten, am eigenen Standort weitere Verbesserungen umzusetzen.

**P233**

**Ein oral wirksamer Cathepsin-S-Inhibitor verhindert Podozytenverlust und Glomerulosklerose in typ-2-diabetischen Mäusen**

N. Darisipudi, M. Ryu, O. Kulkarni, S. Mulay, S. Gruner, L. Green, P. Mattei, G. Hartmann, H. Anders

*1Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland, 2Hoffmann La Roche, CV & Metabolism DTA, Pharma Research and Early Development, Basel, Schweiz*

**Einleitung:** Cathepsin-S gehört zu einer Familie von Cysteinproteasen, die normalerweise in den Lysosomen von aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen lokalisiert sind. Bisher konnte gezeigt werden, dass Cathepsin-S bei der Antigen-Representation, Matrix-Remodellierung und Tumorenstehung eine Rolle spielt. Die Hemmung von Cathepsin-S hatte in zahlreichen Modellen zu Autoimmunkrankheiten eine Immunsuppression zur Folge, was einen möglichen Nutzen der Protease als Ansatzpunkt zur Therapie von Autoimmun- und Entzündungs Erkrankungen aufzeigt. Zwar deuten neuere Studien mit anderen Cathepsin-Inhibitoren auf deren Zusammenhang mit diabetischen Nierenerkrankungen hin, die Rolle von Cathepsin-S in Verbindung mit diabetischen Nephropathien ist hingegen noch völlig unbekannt. Wir stellten deshalb die Hypothese auf, dass die Hemmung von Cathepsin-S eine protektive Wirkung bei progressiven diabetischen Nephropathien hat.

**Methoden:** In dieser Studie mischten wir den Cathepsin-S-Inhibitor (RO5461111) in die Nahrung. Nachdem die männlichen db/db-Mäuse im Alter von sechs Wochen einseitig nephrektomiert wurden, teilten wir sie in zwei Gruppen. Von der 16. bis zur 24. Lebenswoche wurde eine Gruppe mit Standardnahrung, die andere mit der RO5461111-versetzten Nahrung (875mg/kg) gefüttert. Dadurch wurde den Tieren eine tägliche RO5461111-Dosis von 10mg/kg Körpergewicht zugeführt. Am Ende der Behandlungsperiode wurde an den Geweben eine histopathologische Auswertung durchgeführt. Urin- und Blutproben wurden in monatlichen Intervallen abgenommen. Durch Messung der Albumin- und Kreatininkonzentrationen im Urin wurde die Proteurie beurteilt. In der Milz wurde das Niveau von Lipopolysomen bestimmt, ein Substrat und Biomarker für die Hemmung von Cathepsin-S invivo. Außerdem wurden die Glukosekonzentrationen im Blut, sowie die Cystatinwerte im Plasma am Ende der Behandlung gemessen.

**Ergebnisse:** Die Mäuse, die mit RO5461111 gefüttert wurden, zeigten in der Milz eine signifikante Konzentration von Lipopolysomen (invariant chain), ein Biomarker für die Cathepsin-S Hemmung. Weiter reduzierte die Behandlung mit RO5461111 die Makrophagenzahl in den Glomeruli, sowie die intrazelluläre mRNA-Expression der proinflammatorischen Zytokine IL-6, TNF und iNOS. Dies war mit einem signifikant protektiven Effekt bei der Glomerulosklerose verbunden, was anhand einer komparativen PAS-Sektionsmorphometrie festgestellt wurde. Darüber hinaus blieb die extrazelluläre mRNA-Expression nicht von RO5461111 behandelter Mäuse die Protezdysfunktion, renale Nephrin, Podocin-mRNA-Expression sowie die Proteimurie, jeweils verglichen mit der Kontrollgruppe, konstant.
Until now, there exists no standardized method for laboratory rat kidney biopsy due to coherent samples. We developed a new core biopsy instrument that allows for easy and direct kidney biopsy during an open surgical procedure. Therefore, an easy to use core biopsy instrument was developed by our group. We wanted to know, if this biopsy device provokes secondary kidney damage during a course of two consecutive kidney biopsies.

18 Lewis rats underwent right unilateral nephrectomy and 9 rats a subsequent biopsy of the left kidney (Bx). 9 control rats had sham operation of the left kidney (ctrl). At day + 7, a second kidney biopsy / sham biopsy was performed. Bodyweight, blood pressure, proteinuria and serum creatinine were measured at day +42. Animals were sacrificed and kidneys were removed for histology.

At day +42, no statistically significant differences for bodyweight (Bx: 388 ± 23 g. vs. ctrl: 375 ± 21 g. n.s.), blood pressure (Bx: 135/80 ± 35/15 mmHg, vs. ctrl: 130/80 ± 30/15 mmHg, n.s.), proteinuria (Bx: 0.58 ± 0.15 mg/dl vs. ctrl: 0.55 ± 0.07 mg/dl, n.s.) and serum creatinine (Bx: 35.10 ± 13.04 mg/dl vs. ctrl: 0.55 ± 0.07 mg/dl, n.s.) were found. PAS staining of longitudinal kidney sections showed only minimal tissue damage adjacent to the taken cores. Samples contained 57 ± 18 glomerular cross sections per biopsy, representing a statistically relevant sample size.

Application of this new biopsy method will decrease the number of laboratory rats during trials and will improve the statistical value of experimental data due to coherent samples.

**P235**

**PPARgamma-abhängige Regulation der Renin-Expression in humanisierten Mäusen**

J. Selbmann1, P. Lachmann1, L. Hickmann1, B. Hohenstein1, C. Hugo1, V. Todorov1

1Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Dresden, Nephrologisches Forschungslabor, Bereich Nephrologie, Dresden, Deutschland

Bluthochdruck, im Rahmen eines Metabolischen Syndroms oft verbunden mit Hyperlipoproteinämie, Adipositas und Diabetes mellitus. Typ 2, gilt heute als wichtiger Risikofaktor für Arteriosklerose, Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall sowie chronische Niereninsuffizienz. Der Transkriptionsfaktor PPAR-gamma, v.a. im Zusammenhang mit Insulinsensitivierung und Differenzierung von Adipozyten bekannt, könnte eine Brücke zwischen Übergewicht und Bluthochdruck schlagen. Wir wiesen bereits in vitro und in vivo einen Einfluss von PPAR-gamma auf die Renin-Expression nach. Dabei stellten wir fest, dass das humane Renin ein empfindlicherer gegenüber PPAR-gamma ist als das Maus-Reningen. Um ein relevantes Modell zu schaffen generierten wir humanisierte Mäusen, mit denen wir in der Lage sind die in vivo Regulation von humanem Renin als limitierenden Faktor des Renin-Angiotensin-Systems durch PPAR-gamma zu untersuchen. Mit Hilfe von transgenem Co-Placement erzeugten wir drei Mäuselinien, die neben dem eigenen Renin (mRen) ebenso das humane Renin (hRen) mit der Promotorregion Pal3, als Bindungsstelle für PPAR-gamma, im Genom besitzen. Je eine Gruppe besaß die funktionelle humane Pal3-Sequenz, die andere Gruppe eine mutierte und nicht mehr funktionelle. Im Folgenden sind die bisherigen Ergebnisse zur Immunohistochemie und RT-PCR der ersten Linie dargestellt.

In der Immunohistochemie zeigte sich eine mRen- sowie hRen-Expression in den juxtaglomerulären (JG) Zellen im Vas afferens des Glomerulus. Der Anteil an mRen positiven Glomeruli (interne Kontrolle) war wie erwartet sowohl in der Wildtyp- als auch in der Pal3-mutierten Gruppe gleich. Das hRen wurde in beiden Gruppen schwächer exprimiert, jedoch mit einem signifikanten Unterschied: in der Wildtyp-Gruppe exprimierten immerhin noch ca. 8% der mRen positiven Glomeruli ebenso hRen, in der Pal3 mutierten Gruppe jedoch nur noch ca. 65%. Diesen Unterschied konnten wir in der RT-PCR der Niere auf mRNA-Level ebenso nachweisen. In weiteren Organen konnte hRen auf mRNA-Ebene nachgewiesen werden. So exprimierten Augen, Aorta, Pankreas, Fettgewebe, Hoden und Lymphknoten das hRen zusammen mit mRen, jedoch Herz, Lunge, Leber, Milz und Gehirn exprimierten nur hRen. In diesen extrarenalen Geweben konnte allerdings kein Unterschied der Menge an Renin-mRNA zwischen Wildtyp- und mutierter Maus festgestellt werden. Die Nebenniere als einziges Organ in der Untersuchung exprimierte jedoch nur mRen, kein hRen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Ausfall der PPAR-gamma-Bindung zu niedrigeren Humanreninwerten in vivo führt. Die Charakterisierung der beiden weiteren Linien soll diese Ergebnisse festigen. Das ferne Ziel ist es das gesamte humane Renin-Angiotensin-System in Mäuse zu transferieren, um die Pathogenese des Bluthochdrucks sowie Einflussfaktoren und Folgeschwerpunkte weiter studieren zu können.

**P236**

**Blutdrucksenkung der Fixkombination Olmesartan / Amlodipin bei Patienten mit unter Candesartan Monotherapie unzureichend kontrolliertem Blutdruck – Ergebnisse der SEVICONTROL Studien 1 & 2**

P. Bramlage1, C. Zemmrich1, A. Ganz2, J. Nadal3, K. Plate4, W. Wolf5, S. Lüders5

1Institut für Pharmakologie und präventive Medizin, Mahlow, Deutschland, 2Institut für Pharmakologie und präventive Medizin, Cloppenburg, Deutschland, 3Universität Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Bonn, Deutschland, 4Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, München, Deutschland, 5St.-Josefs-Hospital, Cloppenburg, Deutschland

**Hintergrund.** Der Einsatz der Fixkombination Olmesartan / Amlodipin ist von der Zulassung her auf die Umstellung von entweder Olmesartan oder Amlodipin beschränkt. Klinisch relevant ist jedoch die direkte Umstellung auch von anderen Sartanen auf die Fixkombination. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer solchen direkten Umstellung war Gegenstand der SEVICONTROL Studien.

**Methodik.** Dazu wurden zwei parallele Studien initiiert, in denen einmal direkt von einer Candesartan Monotherapie auf die Fixkombination umgestellt wurde (SEVICONTROL-1), und einmal unter Zwischen- schaltung einer Olmesartan Monotherapie (SEVICONTROL-2). In die Studien wurden insgesamt 167 Patienten eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Blutdrucksenkung der Fixkombination im Vergleich zur Candesartan Monotherapie gemessen als systolischer Mittelwert am Tag in der ambulanten 24h Blutdruckmessung.

**Ergebnisse.** Für die Auswertung des primären Endpunktes standen in SEVICONTROL-1 insgesamt 44 Patienten, in SEVICONTROL-2 insgesamt 23 Patienten zur Verfügung. In beiden Studien war die systolische Blutdrucksenkung der Fixkombination mit -9,4 mmHg bzw. -11,6 mmHg ausgeprägt (jeweils p=0.0003). Korrespondierende signifikante Senkungen zeigten sich zur Nacht und im 24h Mittelwert sowohl systolische wie diastolische. Die Blutdrucksenkung in der Gelegenheitsmessung...
Das akute Nierenversagen ist eine folgenschwere, oft letale Erkrankung. Kann der akute Nierenschaden nicht behoben werden, kommt es oft zur chronischen Niereninsuffizienz. Bei infektiösen Krankheiten wie z.B. Sepsis ist die negative Regulation von Immunantworten von essentieller Bedeutung und trägt zur Begrenzung entzündlicher Gewebschäden bei. Wir vermuteten, dass es auch während der sterilen Entzündung beim akuten und chronischen Nierenversagen zur vermehrten Expression von negativen Regulatoren der Immunantwort kommt, die den entzündlichen Schaden begrenzen.

**Methoden:** Bei Wildtyp-C57BL/6 Mäusen wurde durch Abklemmen der Nierenarterie für 20, 45 oder 120 Minuten ein ischämischer Nierenschaden induziert. Nach 1, 5, 10 Tagen sowie 5 Wochen erfolgten eine Charakterisierung mit Hilfe der Immunhistochemie sowie eine mRNA-Expressionsanalyse der Regulatoren der angeborenen Immunantwort. Hierfür untersuchten wir 20 relevante Gene beim akuten und chronischen Nierenversagen: A20, CYLD, DUBA, ST2, CD180, SIRIRI, TANK, SOCS3, SOCS5, SHIP, IRAK-M, DOK1, DOK2, SHP1, SHP2, TOLLIP, IRF4, SIKE, NLRX1, ERBIN, CENTB1 und CLEC4A2. Weiterhin verglichen wir die renale Basalexpression in soliden Organen von Maus und Mensch.

**Ergebnisse:** Die meisten Regulatoren zeigten vergleichbare basale Expressionsprofile bei Maus und Mensch. TOLLIP und CLEC4A2 waren in der murinen Niere, ST2 hingegen in der menschlichen Niere im Vergleich zur murinen erhöht. Der ischämische Schaden führte zu einer akuten Entzündung durch Einwanderung von Neutrophilen in der frühen Phase (1 Tag) und F4/80-positiven Makrophagen in der späten Phase (5 und 10 Tage). Weiterhin kam es in beiden Phasen zur Induktion von A20, ST2, CD180, TANK, SOCS3, SHIP, IRAK-M, DOK1, DOK2, CENTB1 und CLEC4A2. Dies korrelierte mit dem Ausmaß der Leukozyteninfiltration. CYLD, DUBA und TOLLIP waren nicht reguliert. 5 Wochen nach einem 20-minütigen Ischämiereignis waren die mRNA und Makrophagen Ausgangswerte wieder erreicht. Bei 45- und 120-minütiger Ischämie zeigte sich jedoch eine bleibende Infiltration von Makrophagen. Außerdem fand sich eine dauerhafte Erhöhung der bereits beim akuten Schaden vermehrten Regulatoren.

**Schlussfolgerung:** Beim akuten Nierenversagen kommt es zur vermehrten Expression bekannter negativer Regulatoren der Immunantwort. Längere Ischämiezeiten bewirken nach 5 Wochen eine chronische Entzündungsreaktion mit bleibender Makrophageninfiltration. Dabei bleiben einige negative Regulatoren dauerhaft erhöht und begrenzen wahrscheinlich das Ausmaß der entzündlichen Gewebschäden. Diese könnten einen möglichen therapeutischen Ansatz für die Modulation der renalen Entzündung darstellen.
handlung der cmA bestand unter den Teilnehmern ein relativ großer Konsens. Besonders sticht hervor, das aktuell 99% der Nephrologen zur Behandlung der cmA orales Bicarbonat verordnen und etwa 90% die Titrierung von Bicarbonatpräparaten anhand des Serum-Bicarbonats vornehmen.

In dieser repräsentativen Umfrage wurde deutlich, dass die cmA als Komorbidität wichtiger als erwartet bewertet wird. Jedoch besteht vor allem bei der Wahrnehmung der Prävalenz der cmA eine große Bandbreite. Stellungnahmen der Gesellschaft können dazu beitragen Diagnose und Therapie dieser möglicherweise unterschätzten metabolischen Störung weiter zu verbessern.

P240
Isolierte Sarkoidose der Nieren: diagnostische und prognostische Herausforderungen
A. Heller¹, H. Groene², A. Fischer³, S. Keichel³, P. Mertens¹
¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten & Bereich Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg, Deutschland, ²Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Einleitung: Die Diagnose einer Sarkoidose kann bei pulmonaler Affektion mit begleitender mediastinaler/generalisierter Lymphadenopathie sowie typischen immunologischen Auffälligkeiten (gesteigerte zelluläre Immunantwort, CD4<CD8) sicher gestellt werden. Ausgelöst durch mononukleare Zellinfiltration und Makrophagenaggregation werden vermehrt 1,25 OH-Vit D und Angiotensin Converting Enzym gebildet. Isolierte renale Sarkoidosen stellen eine Rarität dar, die sich ausschließlich anhand des histopathologischen Befunds der Nierenbiopsie diagnostizieren läßt. Ein 52-jähriger Indexpatient wurde zur Operationsvorbereitung (Arthroskopie) vorgestellt. Bei der Laboruntersuchung fiel eine deutlich eingeschränkte eGFR von 6 ml/min auf, die begleitende renale Anämie (6,6 mmol/l, pH 7,27 Serumkalzium 2,32 mmol/l) wies auf eine längerbestehende Niereninsuffizienz hin. Der Patient berichtete nicht über relevante Vorerkrankungen, Medikamente wurden nicht eingenommen. Die körperliche Untersuchung, das weitere Routinelabor und die Urinausscheidung waren unauffällig. Bei Annahme einer chronischen Niereninsuffizienz wurde eine Substitution mit Cholecalciferol (20.000 E/Woche) eingeleitet. Innerhalb von 10 Tagen kam es zu einer Hyperkalziämie (Gesamtkalzium 2,65 mmol/l). Bei Verdacht auf eine granulomatöse Erkrankung der Nieren mit gesteigerter 1,25 Hydroxy-vitamin-D-Aktivität (Sarkoidose) erfolgte eine Nierenbiopsie. Hierin wurde eine schwere destruierende granulomatöse entzündliche Veränderung mit chronisch tubulärem Schaden im Sinne einer renalarken Sarkoidose gesehen (rundzellig infiltriertes Interstitium, knötchenförmige Strukturen mit epitheloide Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen, epitheloidzellige Makrophagen auch im Fettbindegewebe). Unter der initiierten Glukokortikoidtherapie besserte sich die Nierenfunktion (eGFR 24 ml/min). Zur Evaluation der entzündlichen Aktivität erfolgte eine Nierenbiopsie. Hierin wurden epitheloide Makrophagen mit begleitender mediastinaler/generalisierter Lymphadenopathie diagnostiziert. Ein 52-jähriger Indexpatient wurde zur Operationsvorbereitung (Arthroskopie) vorgestellt. Bei der Laboruntersuchung fiel eine deutlich eingeschränkte eGFR von 6 ml/min auf. Die Nierenbiopsie zeigte eine schwere destruierende granulomatöse interstitielle Entzündung mit chronisch tubulärem Schaden im Sinne einer renalarken Sarkoidose. Der deutliche Anstieg der Serumkalziums wies hierbei auf die Erkrankung hin.

P241
Einfluss von Kontrastmittel auf die Aldosteron-Synthese
M. Kandulski¹, A. Reich¹, K. Kesche², P. Mertens¹
¹Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Magdeburg, Deutschland, ²Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Der Pathomechanismus zur Entstehung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist nicht eindeutig geklärt. Sie stellt aber den dritt häufigsten Grund für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens hospitalisierter Patienten dar. Diese Studie untersucht, ob eine Kontrastmittel-bedingte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als Ursache einer Nierenfunktionseinschränkung infrage kommt.

Methoden: Wir untersuchten 12 Patienten (m=10, w=2; Alter 63,2 ± 13,4 a), die eine elektiv durchgeführte Kontrastmitteluntersuchung im Rahmen einer Gefäßdarstellung (digitale Subtraktionsangiografie oder Koronarangiografie) erhielten. Die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) lag im Mittel bei 87,6 ± 32,8 ml/min/1,73m². Die Aldosteron- sowie Reninwerte wurden jeweils präinterventionell (Zeitpunkt 0`) und 4 h postinterventionell (240`) bestimmt. Die Patienten erhielten durchschnittlich 116,3 ± 51,1 ml Kontrastmittel. Bei 11 der Patienten wurde am Untersuchungstag eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt. Die Patienten erhielten bis unmittelbar vor der Kontrastmittelapplikation eine Vorwäsche mit 500 – 1000 ml 0,9% NaCl-Lösung.

Ergebnisse: Im Zeitverlauf kam es zu einem signifikanten Abfall der Aldosteronwerte (Mittelwerte 59,5 vs. 29,8 pg/ml; p=0,04), dagegen stiegen die Reninwerte nur leicht, aber nicht signifikant an (20,7 vs. 23,8 pg/ml). Der systolische Blutdruck fiel im Vergleich der Zeitpunkte 0` mit 120 (143 vs. 130 mmHg; p=0,068) und 0` mit 180 (143 vs. 139 mmHg; p=0,06) sowie 240` (143 vs. 126 mmHg; p=0,002) signifikant ab. Der diastolische Blutdruck zeigte keine signifikanten Veränderungen. Bei keinem der untersuchten Patienten kam es im Verlauf zur Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie.

Zusammenfassung: Entgegen unserer Hypothese kam es im Verlauf der Kontrastmittelapplikation zu einem Abfall der Aldosteronwerte. Die vor der Kontrastmittelgabe erfolgte Vorwässerung scheint einen stärkeren Effekt auf das RAAS als das verabreichte Kontrastmittel zu haben. Die Aldosteronwerte lagen bei 59% der Patienten bereits zu Beginn der Kontrastmitteluntersuchung (0`) unterhalb der Nachweisgrenze (23,4 pg/ml), vermutlich aufgrund der Vorwässerung. Ursachen für den beobachteten signifikanten systolischen Blutdruckabfall könnten in hormonellen Veränderungen (Abfall Cortisolspiegel: Vergleich 0` mit 240`; p=0,022) liegen.

P242
mTORC1 Signaling in the Focal-Segmentalal Glomerulosklerose
S. Zschiedrich¹, K. Eulenbruch¹, S. Munder¹, M. Gödel¹, B. Hartleben¹, N. Herbach¹, M. Rastaldi², C. Cohen¹, M. Hall¹, M. Rüegg¹, G. Walz¹, T. Huber¹
¹Universitätsklinikum Freiburg, Innere Medizin IV - Nephrologie, 2Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Renal Research Laboratory, Milano, Italien, 3Institut für Tierpathologie, LMU München, München, Deutschland, 4Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Renal Research Laboratory, Milano, Italien, 5University of Basel, Biozentrum, Basel, Schweiz, 6Biozentrum, University of Basel, Basel, Schweiz

Einleitung: Der mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalweg ist ein evolutionär hochkonservierter Stoffwechselweg, der zentrale zelluläre Prozesse wie Zellwachstum, -proliferation und -überleben steuert. Die mTOR-Proteinkinase selbst liegt in der Zelle in verschiedenen Komplexen gebunden vor, nämlich dem mTOR-Komplex 1 (mTORC1) und dem mTORC2.
mTORC1) und mTOR-Komplex 2 (mTORC2). mTORC1 ist bekanntermaßen durch Sirolimus (Rapamycin) inhibierbar. Der Podozyt ist eine ausdifferenzierte und hochspezialisierte Zelle, die den glomerulären Filter mittels der interzellulären Schlitzmembran bildet und in vielen glomerulären Erkrankungen geschädigt ist. Kürzlich konnte unsere Arbeitsgruppe die Rolle von mTORC1 in der Podozytenhomöostase bei der diabetischen Nephropathie charakterisieren. Bezüglich der FSGS gibt es höchst unterschiedliche Erfahrungen zum Einsatz von mTOR-Inhibitoren: zum einen gibt es Einzelfallberichte über erfolgreiche Behandlungen einer FSGS-Rekurrenz im Nierentransplantat, aber zum anderen sind auch renale Nebenwirkungen von Sirolimus bekannt, die langfristig selbst eine FSGS verursachen können.

Hier beschreiben wir die Rolle von mTORC1 in der menschlichen Fokal-Segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) und den dosis- und zeitabhängigen Einfluss einer genetischen und pharmakologischen Hemmung von mTORC1 im Mausmodell.

Methods: Wir führten eine detaillierte Analyse der mTORC1-Funktion bei der FSGS durch, indem wir genetische Expressionsdaten von humanen Nierenbiopsaten, transgene mTORC1-defiziente Mausmodelle sowie pharmakologische Therapierversuche im Doxorubicin-Mausmodell der FSGS kombinierten.

Results: Zunächst konnten wir nachweisen, dass die Aktivierung des mTORC1-Signalweges auf Gen- und Porteinenebene ein klares Charakteristikum der humanen FSGS und des murinen Modells der FSGS ist. Eine genetische Ausschaltung von mTORC1 führt zu einer Proteinurie und Glomerulosklerose. Jedoch gelang es, durch die genetische Reduktion der mTORC1-Aktivität in mTORC1-defizienten transgenen Mäusen den Verlauf der FSGS im Tiermodell - gemessen an Proteinurie, Podozytenzahl und histologischer Glomerulosklerose - signifikant abzumildern. Diese Ergebnisse ließen sich dann auf die Ebene einer pharmakologischen Intervention bestätigen: Eine milde Hemmung von mTORC1 mittels einer niedrigen Sirolimus-Dosis führte zu einer verminderten Progression der FSGS – eine stärkere Hemmung mit einer höheren Sirolimus-Dosis jedoch zum gegenteiligen Effekt.

Conclusions: Eine milde genetische oder pharmakologische Reduktion – nicht aber eine (zu) starke Suppression – der mTORC1-Aktivität in der FSGS hat einen positiven Effekt im Tiermodell. Diese Beobachtungen könnten ein Teil der Überlegungen für die bislang widersprüchlichen klinischen Erfahrungen mit Sirolimus in der Behandlung der FSGS und FSGS-Rekurrenz nach Nierentransplantation sein.

Abstracts

P243 Detektion von Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel in Deutschland – Gibt es einen Trend?

T. Greulich1, C. Neid1, K. Kehr1, V. Kotte1, S. Wiedmann2, C. Herr1, R. Bals1, C. Vogelmeier1, A. Koczylla1
1Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Zentrum für Innere Medizin · Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V – Pneumologie, Allergologie, Int. Intensivmedizin, Infektiologie, Homburg/Saar, Deutschland

Einleitung: Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine seltene Erkrankung, die laborchemisch durch einen erniedrigen Serumspiegel von Alpha-1-Antitrypsin gekennzeichnet ist. Patienten, welche unter einem AATM leiden, haben ein erhöhtes Risiko, ein Lungenemphysem, eine Leberzirrhose sowie einige andere Erkrankungen zu entwickeln. Die Diagnose der Erkrankung erfolgt über die Bestimmung des Serumspiegels von AAT, die Genotypisierung der häufigsten Mutationen (S und Z) sowie die Phänotypisierung mittels isoelektrischer Fokussierung (IEF).

Die gemeinsamen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Lungengesellschaft aus dem Jahre 2003 empfehlen unter anderem ein gezieltes Screening folgender Patientengruppen: Familienangehörige von AATM Patienten, alle COPD-Patienten, alle Asthma-Patienten mit einem AATM leiden, ...
Role of TNFAIP2 in Legionella pneumophila-induced pulmonary inflammation

I. Du Bois¹, A. Marsico², A. Becher³, W. Bertram³, A. Sittka¹, C. Schulz¹, M. Vinger¹, N. Suttrop², S. Hippenstein³, B. Schmeck⁴

¹Molekulare Pneumologie, AG Inflammation der Lunge / iLung, Marburg, Deutschland, ²Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Deutschland, ³Forschungsabteilung Charité - Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland, ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland

Legionella pneumophila (L. pneumophila) is an important causative agent of severe pneumonia in humans. The human alveolar epithelium and macrophages constitute the main cellular targets for inhaled microorganisms and play a key role in the initiation of the innate immune response and the defence against respiratory infection. Recent studies have highlighted an important role for chromatin modifications in controlling the expression of inflammatory genes. Hence, human alveolar epithelial cells (A⁵⁴⁹⁹) were infected with L. pneumophila, and polymerase II recruitment and acetylation of histone H⁴ were analyzed in a genome-wide manner by ChiP-Seq. Preliminary analysis of these data revealed a strong recruitment of polymerase II to the TNFAIP gene locus. TNFAIP (also called primary response gene B⁹ protein) was originally described as a novel tumor necrosis factor-α (TNF-α)-induced gene in human endothelial cells. Since the function of TNFAIP2 is still unclear, the aim of this study was to characterize the role of TNFAIP in human lung inflammation. TNFAIP mRNA and protein expression is induced by L. pneumophila in A⁵⁴⁹⁹ cells and blood derived macrophages. In contrast, its expression cannot be induced by human (Pan/99 (H3N2)), nor by avian (Dk/Alb (H⁸N⁴)) influenza virus in A⁵⁴⁹⁹ cells. Studies with specific MAP-kinase and NF-kB inhibitors show that L. pneumophila-induced TNFAIP expression is dependent on NF-kB, and binding of the NF-kB subunit (H12N5) influenza virus in A⁵⁴⁹⁹ cells. Studies with specific MAP-kinase and NF-kB inhibitors show that L. pneumophila-induced TNFAIP expression is dependent on NF-kB, and binding of the NF-kB subunit (H12N5) influenza virus in A⁵⁴⁹⁹ cells. Studies with specific MAP-kinase and NF-kB inhibitors show that L. pneumophila-induced TNFAIP expression is dependent on NF-kB, and binding of the NF-kB subunit (H12N5) influenza virus in A⁵⁴⁹⁹ cells.

P245

Pulmonary Senescence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease is primarily mediated by persistent DNA double strand breaks.

M. Kumar¹, N. Weissman¹, W. Seeger², R. Voswinckel¹

¹Max Planck Institute For Heart and Lung Research, Department of Lung Development and remodeling, BadNauheim, Deutschland, ²Uniklinikum Giessen, Med. Klinik V, Giessen, Deutschland

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease or COPD is an age-related disease of the lungs. It occurs after a prolonged period of cigarette smoking. Deregulated repair, tissue regeneration and lung regression are the hallmarks of COPD. Cellular senescence is a signal transduction program leading to irreversible cell cycle arrest. The growth arrest can be triggered by many different mechanisms including recognition by cellular sensors of DNA double-strand breaks leading to the activation of cell cycle checkpoint responses and recruitment of DNA repair foci. The execution of regenerative programs in lung and remote organs is closely linked to viability or senescence of resident cells as well as progenitor cells derived from the circulation. We propose COPD to be a disease of premature lung senescence and aim to decipher markers of DNA damage, repair and senescence in animal models of smoke induced emphysema as well as in smokers with and without COPD. Results: Cellular senescence could be successfully assessed by staining for β-galactosidase and evaluation of senescence associated heterochromatin foci (SAHF), reflecting condensed chromatin, in the nuclei. DNA double strand breaks and cell cycle arrest could be demonstrated by up regulated 53-BPs, Gamma H2AX and p21. In vitro, senescence of lung fibroblasts could be induced by 100uM H2O2 as well as by 1% cigarette smoke extract. PBMC-derived Circulating fibrocytes were rather stimulated in growth by H2O2 than driven towards senescence. Paraffin lung sections from Smoking Mice and Human COPD samples were investigated for markers of senescence, DNA damage and repair. Markers of DNA double strand breaks and senescence seem to be prominently up regulated in the diseased samples. Our results indicate that the senescence in case of COPD is primarily driven by the persistent DNA double-strand breaks due to prolonged cigarette smoking.

P246

Napsin A knockout Mäuse zeigen Surfactant Prozessierungsstörungen und Induktion von ER-Stress aber keinen fibrotischen Lungenphänotyp

C. Ruppert¹, E. Lopez-Rodriguez², M. Korfel³, I. Henneke³, W. Seeger¹, A. Günther⁴

¹Zentrum für Innere Medizin, Justus Liebig Universität Giessen, Medizinische Klinik II, Giessen, Deutschland, ²Biologische Fakultät, Complutense Universidad Madrid, Institut für Biochemie, Madrid, Spanien

Rationale: Napsin A (Napsa) ist eine Aspartatprotease, die in alveolären Typ II Zellen (AECII) exprimiert wird und für die posttranslationale Prozessierung des hydrophoben Surfactantproteins (SP) B essentiell ist. Mutationen bei Surfactantproteinen sind für verschiedene Formen interstitieller Lungenkrankungen beschrieben. So konnten Punktmutationen im SP-C Gen als eine Ursache bei familiären Formen der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) identifiziert werden. Kürzlich konnten auch bei Patienten mit sporadischem IPF Surfactantveränderungen mit Akkumulation von unvollständig prozessem SP-B und Induktion einer pro-apoptotischen endoplasmatischen Retikulum (ER)-Stress Antwort der AECII Zelle nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob ein Knockout des Napsa Gens in Mäusen zu Surfactantdysfunktion, ER-Stress Induktion und nachfolgender Entwicklung einer Lungenfibrose führt.

Methoden: Homozygote, konstitutive Napsa KO Mäuse (Taconic/Lexicon Pharmaceuticals) wurden hinsichtlich ihrer Lungenfunktion Typ II Zellen (AECII) exprimiert und für die posttranslationalen Prozessierungs des hydrophoben Surfactantproteins (SP) B essentiell ist. Mutationen bei Surfactantproteinen sind für verschiedene Formen interstitieller Lungenkrankungen beschrieben. So konnten Punktmutationen im SP-C Gen als eine Ursache bei familiären Formen der Idiopathischen Pulmonalen Fibrose (IPF) identifiziert werden. Kürzlich konnten auch bei Patienten mit sporadischem IPF Surfactantveränderungen mit Akkumulation von unvollständig prozessem SP-B und Induktion einer pro-apoptotischen endoplasmatischen Retikulum (ER)-Stress Antwort der AECII Zelle nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob ein Knockout des Napsa Gens in Mäusen zu Surfactantdysfunktion, ER-Stress Induktion und nachfolgender Entwicklung einer Lungenfibrose führt.

Ergebnisse: Entgegen unserer Erwartung zeigten die KO Mäuse weder eine verminderte Compliance noch das histologische Bild einer Lungfibrose, wiesen aber Anzeichen für eine pro-apoptotische ER-Stress Antwort (erhöhte die XBP-1 und CHOP Expression) auf. Western Blot Analysen legten eine gestörte Prozessierung hydrophoben Surfactantproteins in den Lungen von KO Mäusen nahe. So fanden sich in der BAL reduzierte Spiegel für matures SP-B/C und unvollständig prozessem SP-Proformen. Auch im Lungengewebe konnte eine leichte Akkumulation von Proformen und Prozessierungsmaterial nachgewiesen werden. Die Oberflächenaktivität war hingegen nur geringfügig beeinträchtigt. Obwohl die Expression von Cathepsin D und E signifikant erhöht war,
war die Enzymaktivität verschiedener Aspartatproteasen im Lungenhöhenrat unverändert.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse zeigen, dass trotz Fehlens von Napsin A die hydrophoben Surfactantproteine weitgehend korrekt prozessorientiert und in funktionell aktiver Form in den Alveolarraum sezerniert werden. Diese Befunde stellen die postulierte Schlüsselfunktion von Napsin A bei der Surfactantproteinsynthese in Frage und lassen auf kompetitorische Mechanismen schließen. KO Mäuse entwickeln keine Lungenfibrose, weisen jedoch Anzeichen von ER-Stress auf und sind möglicherweise anfälliger für AECII Apoptose und Entwicklung einer Fibrose nach Schädigung mit einem „second hit“.
Characterization of bronchioalveolar stem cells and the embryo-

tive properties of tryptase were attenuated by knockdown or phar-

Experience: The evidence that bronchioalveolar stem cells (BASCs) serve as a real stem cell type for the distal lung has been challenged recently. It is currently unclear what their function is and how their pool and progeny is regulated during lung regeneration and repair. We aim to identify and characterize BASCs in adult mouse lung and to describe the embryonic stem cell marker Oct-4 and its possible role in adult distal lung stem cells by improved methods.

Results: We identified by immunohistochemistry the proposed BASC cell population coexpressing SP-C, a marker for alveolar type 2 cells, and CCSP, a marker for bronchial epithelial clara cells, that resides at the bronchioalveolar duct junction (BADJ). BASCs were then identified by flow cytometry based on an adjusted McQualter protocol for their expression of EpCAM and CD24 and the absence of CD31 and CD45. Also, lung mesenchymal stromal cells that have EpCAM(-)/Sca-1(+) phenotype required for the differentiation of BASCs were isolated. Oct-

P255 Mast cells and fibroblasts work in concert to aggravate pulmo-

nary fibrosis: role of transmembrane SCF and PAR-2/PKCα/Raf-1/

p44/42 signaling pathway

P. Markart1, M. Wygrecka2, B. Dahal1, D. Kosanovic1, F. Petersen1, B. Taborski2, S. von Gerlach1, K. Preisner1, R. Schermuly1

1University of Giessen Lung Center, Giessen, Deutschland, 2Justus-Liebig-

University Giessen, Universities of Giessen and Marburg Lung Center

(UGMLC), Members of the German Center for Lung Research, Bioche-

mistry, Giessen, Deutschland, 3Departments of Internal Medicine, Justus-

Liebig-University Giessen, Universities of Giessen and Marburg Lung Cen-

ter (UGMLC), Members of the German Center for Lung Research, Giessen,

Deutschland, 4Justus-Liebig-University Giessen, Universities of Giessen and

Marburg Lung Center (UGMLC), Members of the German Center for

Lung Research, Departments of Internal Medicine, Giessen, Deutschland

5Section Immunoregulation, Research Center Borstel, Member of the

German Center for Lung Research, Borstel, Deutschland, 6Justus-Liebig-

University Giessen, Pathology, Giessen, Deutschland

Mast cells and fibroblasts may regulate tissue remodelling processes, thereby contributing to IPF pathogenesis. In this study, we investigated the role of MC-fibroblasts interaction for the progression of lung fibrosis. We observed increased number of activated MCs in IPF lungs, located in close proximity to fibroblast foci and alveolar type II cells. Correspondingly, elevated tryptase levels were detected in IPF lung tissue samples. Co-culture of human lung MCs with human lung fibroblasts (HLF) induced HLF proliferation and tryptase release from MCs. Tryptase stimulated HLF growth in a PAR-2/PKCα/Raf-1/p44/42-dependent manner and potentiated extracellular matrix (ECM) production, however, independently of PKCa, Raf-1, and p44/42 activities. Propropo-

ratatves properties of tryptase were attenuated by knockdown or phar-

macological inhibition of PAR-2, PKCa, Raf-1, or p44/42. Expression of transmembrane, but not soluble, stem cell factor (SCF) was elevated in IPF lung tissue and fibroblasts isolated from IPF lungs. Co-culture of IPF lung fibroblasts with MCs enhanced MC survival and proliferation. These effects were cell contact dependent and could be inhibited by application of anti-SCF antibody.

Collectively, fibroblasts and mast cells appear to work in concert to perpetuate fibrotic processes and, thus, contribute to lung fibrosis progression. Interference with the PAR-2/PKCα/Raf-1/p44/42 pathway and/or blockade of SCF could potentially be of therapeutic benefit in lung fibrosis.

P252 Pneumonitis nach BCG-Instillation bei einem Patienten mit

Urothel-Carcinom

J. Guder1, B. Harbeck1, V. Kruse1, S. Süße1, J. Steinhoff2, H. Lehnhert2

1UKSH Campus Lübeck, Medizinische Klinik I Nephrologie, Lübeck, Deutschland, 2Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland, 3UKSH Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland, 4UK-SH Campus Lübeck, Innere Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland, 5Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Nephrologie, Lübeck, Deutschland, 6Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Urothelkarzinome der Harnblase sind in Deutschland die vierthäufigste Krebsart. Bei oberflächlichen Tumoren schließt sich nach transurethraler Abtragung ein invasiveses Instillationsverfahren an, z.B. mit dem attenuierten Lebendimpfstoff Bacille Calmette-Guérin. Seltener kann es zu lokalén oder systemischen BCG-Infektionen kom-
men; Inzidenzen von 10-35% sind beschrieben für Prostatitis/Epididymitis, Nephritis, Abzesse, Hepatitis, Osteomyelitis, Pneumonitis, Sepsis und allergische Reaktionen. Typische Symptome sind Fieber, Abgeschlagenheit. Wir beschreiben den seltenen Fall einer BCG-Pneumonitis.

**Fall:** Ein 69-jähriger Patient stellte sich mit Fieber, Schweißausbrüchen sowie AZ-Minderung vor. Die Symptomatik bestand vor 10 Tagen in Anschluss an eine BCG-Instillation begonnen. Anamnestisch waren ein multilokales Urothelkarzinom der Harnblase (ED 02/2012, pTIG2-3, Z.n. TUR-B I-II-III 02+04/2012, Z.n. Mitomycin-Frühinstillation, Z.n. 6x maligen intravesikalen BCG-Instillationen) sowie ein arterieller Hyertonus vorbekannt.

Laborchemisch fielen bei Aufnahme erhöhte Infekt- und Nierenretentionsparameter auf. Die körperliche Untersuchung ergab eine protrahierte Zeichensvermehrungen beidseits basal, so dass der V. a. fibrotische Veränderungen/DD: BCG-Pneumonitis bestand. Bei initialem V. a. Harnwegeninfekt wurde eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam, unter der es weiterhin zu Fieberanstiegen bis 40°C kam. Urinkultur und Blutkulturen erbrachten keinen Erregernachweis. Das CT Thorax zeigte in beiden Lungen in den basalen Oberlappen sowie in den Unterlappen betonte Milchglasinfiltrate, vereinbar mit dem Bild einer BCG-Pneumonitis. Die Lungenfunktion erbrachte eine restriktive Ventilationsstörung. Mikrobiologisch konnte mittels bronchoalveolärer Lavage eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden. Ein Quantiferon-Test war negativ. Aufgrund der zeitlichen Korrelation der klinischen Symptomatik mit den BCG-Instillationen sowie dem radiologischen Befund ergab sich die Diagnose einer BCG-Pneumonitis. Nach hochdosierter Prednisolongabe sowie tuberkulostatischer Therapie mit Ethambutol, Isoniazid und Rifampicin kam es zu einer Besserung des Beschwerdebildes und einer Regredienz der Infektparameter.

**Schlussfolgerung:** Eine Immuntherapie mit abgeschwächten Tuberkel-Bakterien, wie sie bei Urothelkarzinomen zur Rezidivprophylaxe sowie zur Tumorreduktion angewendet wird, kann in seltenen Fällen als Nebenwirkung eine BCG-Pneumonitis hervorrufen. Eine konsequente tuberkulostatische Therapie über sechs Monate sowie Kortikoidtherapie ist in der Folge notwendig. Eine Fortführung der BCG-Instillationen ist kontraindiziert.

**P253**

**Identification of alveolar fibroblast subset-specific miRNA and mRNA expression profiles and their impact on cell development, differentiation and alveolar sepsitation in postnatal lung development.**

D. DontiReddy, K. Ahlbrecht, J. Wilhelm, H. Hackstein, W. Seeger, R. Voswinckel

1Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Department of Lung Development and Remodelling, Bad Nauheim, Deutschland, 2Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Gießen & Marburg GmbH, Gießen, Deutschland, 3Institute for Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Gießen, Deutschland, 4Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland, 5Universitätsklinikum Marburg, Medizinische Klinik u. Poliklinik II, Gießen, Deutschland

**Introduction:** It is known that the microRNAs (miRNAs) are involved in basic cell processes, co-regulated by many other factors (cytokitis, cell receptors, transcription factors), which all together form a sophisticated signaling networks important in maintaining tissue homeostasis and development. We aim to identify cell specific miRNA expression profiles of different lung fibroblast subpopulations, such as myofibroblast, lipoprostroblast and PDGFRα-precursor cells, which are critically involved during mouse alveolar septum formation.

**Methods:** Based on specific gene expression of postnatal lung interstitial fibroblasts, we aim to purify them using FACS sorting or magnetic beads/antibody complex, and proceed for further miRNA and mRNA microarray expression profile analysis.

**Results:** Fibroblast cell type-specific miRNA and mRNA profiles exhibit temporal and spatial expression patterns, as it is assumed that, PDGFRA-precursor cells and myofibroblasts fulfill determined functions, and might transdifferentiate to each other during particular postnatal lung developmental time-points, regenerative lung growth and diseases.

**Conclusion:** Fibroblast subsets specified functions, stable phenotype and differentiation might be regulated by miRNA specific profiles as a result of developmental plasticity, thus if the cells heterogeneity is kept under the control of correlated miRNA and mRNA up-/downregulation as a consequence of activation or diversification processes occurring in the cells and adaptation of particular phenotype according to physiological or pathophysiological requirements. A better understanding the processes regulating the cellular differentiation and cell fate of lung fibroblast might be helpful to develop regenerative or tissue protective therapeutic strategies of the lung.

**P254**

**Inhalation von Antibiotika bei zystischer Fibrose und Bronchiektasien – Was gibt es Neues?**

R. Siekmeyer, G. Scheuch, T. Hofmann

1Regulatory Drug Affairs, Fachgruppe Pharmazie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland, 2Activaero GmbH, Gemünden/Wohra, Deutschland

Zystische Fibrose (CF) und Bronchiektasien führen über rezidivierende Exazerbationen (insb. P. aeruginosa) zu einer progredienten Lungenverschlechterung. Neben der systemischen Gabe von Antibiotika vor allem bei Exazerbationen hat sich auch deren lokale Verabreichung durch Inhalation etabliert. Eine Antibiotikainhalation ermöglicht eine lokale Atemwegskonzentrationen ohne die bei systemischer Therapie zu erwartenden toxischen Reaktionen. Voraussetzung einer erfolgreichen Inhalation ist die Adäquanz des Inhalationsverfahrens medications proper. Ziel der Arbeit war die Analyse von Studien zur Antibiotikainhalation. Basierend auf PUBMED wurden bisherige Studien zur Antibiotikainhalation fokussierend auf neuere Verfahren und CF-Patienten ausgewertet.

Erste kontrollierte Studien erfolgten vor etwa 20 Jahren in den USA und wurden mit nur der oralen oder intravenösen Gabe zugelassenen Antibiotika durchgeführt. Am häufigsten fanden sich Studien mit Tobramycinölsolutions verschiedener Hersteller, die mit verschiedenen Vernebelungsraten nachgewiesen wurden. Daher variieren einsetzende Substanzen und -volumina sowie Anzahl täglicher Inhalationen erheblich. Eine Neuentwicklung stellt die bereits auf dem Markt befindliche Tobramycin/Pulverinhalation dar. Veröffentlichungen zu Colistin umfassten fließende Verabreichung durch Inhalation etabliert. Eine Antibiotikainhalation ermöglicht eine lokale Atemwegskonzentrationen ohne die bei systemischer Therapie zu erwartenden toxischen Reaktionen. Voraussetzung einer erfolgreichen Inhalation ist die Adäquanz des Inhalationsverfahrens. Ziel der Arbeit war die Analyse von Studien zur Antibiotikainhalation. Basierend auf PUBMED wurden bisherige Studien zur Antibiotikainhalation fokussierend auf neuere Verfahren und CF-Patienten ausgewertet.

Erste kontrollierte Studien erfolgten vor etwa 20 Jahren in den USA und wurden mit nur der oralen oder intravenösen Gabe zugelassenen Antibiotika durchgeführt. Am häufigsten fanden sich Studien mit Inhalationstherapie zu erwartenden toxischen Reaktionen. Voraussetzung einer erfolgreichen Inhalation ist die Adäquanz des Inhalationsverfahrens. Ziel der Arbeit war die Analyse von Studien zur Antibiotikainhalation. Basierend auf PUBMED wurden bisherige Studien zur Antibiotikainhalation fokussierend auf neuere Verfahren und CF-Patienten ausgewertet.

Erste kontrollierte Studien erfolgten vor etwa 20 Jahren in den USA und wurden mit nur der oralen oder intravenösen Gabe zugelassenen Antibiotika durchgeführt. Am häufigsten fanden sich Studien mit Inhalationstherapie zu erwartenden toxischen Reaktionen. Voraussetzung einer erfolgreichen Inhalation ist die Adäquanz des Inhalationsverfahrens. Ziel der Arbeit war die Analyse von Studien zur Antibiotikainhalation. Basierend auf PUBMED wurden bisherige Studien zur Antibiotikainhalation fokussierend auf neuere Verfahren und CF-Patienten ausgewertet.
Substanzen wie z. B. Galliumnitratcitrat, Pseudomonasantikörper, Vancomycin, Lactoferrin und antimikrobielle Peptide untersucht, die sich meist in früheren Entwicklungsstadien befinden. Verwendet werden zunehmend Fixkombinationen aus Pharmakon und Verneblersystem. Einzelne Methoden basieren auf der Verabreichung von Pulveraerosolen mit entsprechenden Devices. Neuere Methoden weisen gegenüber älteren kürzere Inhalationszeiten und oft geringere Dosierungen auf, was bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit die Anwendbarkeit durch Verbesserung der Compliance und Verminderung der Kosten verbessert. Neue Substanzen und Verabreichungsmethoden könnten daher zur weiteren Prognoseverbesserung bei Patienten mit CF und Bronchietasen beitragen.

**P255**

**FeNO im Exhalat – Etablierung eines neuen Parameters in klinischen Studien für inhalative Corticosteroide**

S. Häussermann¹, D. Kappeler¹, A. Schmidt¹, R. Siekmeier²

¹Inamed GmbH, Gauting, Deutschland, ²Drug Regulatory Affairs, Fachgruppe Pharmazie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Bei der Planung klinischer Studien mit antiinflammatorischen Substanzen (z. B. inhalative Corticosteroide, ICS) z. B. im Rahmen der Zulas- sung von Pharmaka kommt der Definition eines geeigneten primären Endpunktes eine entscheidende Bedeutung zu. In der Vergangenheit dienten Lungenfunktionsparameter, insbesondere FEV₁ als primärer Endpunkt, was mit langen Studiendauern und der Notwendigkeit höherer Zahlen von in die Studien einzuschließenden Patienten einherging. Die Bestimmung des fraktionellen Stickoxids im Exhalat (FeNO) ist als nicht-invasiver Marker für das Vorliegen einer eosinophilen Entzündung etabliert und eine Reihe von Richtlinien (Food and Drug Administration (FDA), European Respiratory Society (ERS)) fokussieren auf dieser Diagnose. FeNO stammt vorwiegend aus dem Bronchialepithel, wo es durch die steroid-responsive inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) gebildet wird. Ein Konsensuspapier von National Jewish Health (2009) über den klinischen Einsatz der FeNO-Messung postulierte, dass diese bei Patienten mit Asthma bronchiale in ambulanten Einrichtungen in Verbindung mit anderen Methoden der Asthmakontrolle eingesetzt werden soll. Darüber hinaus soll FeNO zum Nachweis oder Ausschluss des Vorliegens einer eosinophilen Entzündung der Atemwege zur Bestimmung der Ansprechwahrscheinlichkeit einer Behandlung mit Steroiden, zur Überprüfung des Ansprechens auf Steroide und zur Kontrolle des bronchialen Entzündungsstatus eingesetzt werden. FeNO stellt außerdem ein gutes Verfahren zur Überwachung der Adhärenz von Patienten unter Therapie mit ICS und Allergenexposition dar. Daher kann FeNO auch zur Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens auf Corticosteroide und zur Optimierung einer antiinflammatorischen Therapie eingesetzt werden. Seitens der FDA wurde von Chowdhury (2010) postuliert, dass FeNO einen guten Marker zur Bestimmung der Bioäquivalenz generischer ICS im Rahmen von deren Zulassungsverfahren darstellt. Die FDA empfiehlt zum Nachweis der Bioäquivalenz die Durchführung von zwei in vivo Studien, zuerst einer Dose-Response Studie mit ausschließlich Verwendung des Referenzproduktes und anschließend einer Bioäquivalenzstudie mit Vergleich von Test- und Referenzprodukt. Bei Vorliegen eines in Hinblick auf die eingeschlossene Patientenpopulation und deren Begleitmedikation sowie einem dem technischen Equipment entsprechenden Studiendesign mit Berücksichtigung möglicher Einflussgrößen ist es danach möglich, effektive Studien in einem kürzeren Zeitraum (2 bis 4 Wochen) und mit einer geringeren Patientenzahl (50 bis 100 Patienten) durchzuführen. Eine Etablierung dieses Vorgehens könnte dazu beitragen Aufwand und Kosten für die Durchführung klinischer Studien mit ICS wesentlich zu reduzieren.

**P256**

**Verbesserung von Aktivitätsstatus und Lebensqualität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Behandlung mit Prednison MR**¹

C. Baerwald²

¹Universitätsklinikum Leipzig AdR, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

**Fragstellung**: In dieser nicht-interventionellen Studie (NIS) wurde untersucht, inwieweit sich, unter Therapie mit niedrig dosiertem Prednison MR (modified – release), durch den Rückgang der Arthritis-Symptomatik ein unmittelbarer Nutzen für den Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität und des Aktivitätsstatus ergibt.

**Material und Methode**: In einer insgesamt 3-monatigen multizentrischen NIS waren die Untersuchungstermine wie folgt festgelegt: Eingangs-termin, nach 6 und nach 12 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Aktivitätsstatus im Vergleich zum Eingangstermin. Dieser wurde anhand des Aktivitätsfragebogens (Questionnaire on Activity Status, QAS) gemessen. Die 3 Dimensionen (Erwerbstätigkeit, Aufgaben im Haushalt, Freizeitaktivitäten) des QAS wurden anhand einer 5-Punkte-Skala (in vollem Umfang – gar nicht) beurteilt. Der QAS-Score wurde hieraus berechnet (NIS: 0 – 100 = in vollem Umfang – gar nicht). Die tägliche Leistungsfähigkeit wurde mittels einer visuellen Analogskala (VAS: 0 – 10 = geringe Leistungsfähigkeit – volle Leistungs-fähigkeit) bestimmt.

**Ergebnisse**: Es wurden insgesamt 2661 Patienten mit rheumatoider Arthritis in diese Studie eingeschlossen. In der hier dargestellten Subgruppenanalyse wurden 885 Patienten (62 Jahre, 70 % Frauen) die von Allgemeinmedizinern/Praktikern und Internisten mit Prednison MR behandelt wurden, betrachtet. Der Gesamt-QAS-Score der Patienten verbesserte sich nach 3 Monaten Therapie mit Prednison MR signifikant von Ø 4,84 auf Ø 72,77. Diese signifikante Verbesserung zeigte sich auch in den drei Einzeldimensionen (Erwerbstätigkeit: von Ø 5,6 auf Ø 8,49; Aufgaben im Haushalt: von Ø 46,3 auf Ø 74,01; Freizeitaktivitäten: von Ø 40,0 auf Ø 71,02. Die Ø Dosierung von Prednison MR reduzierte sich im Verlauf der Studie signifikant um Ø 0,41 mg/Tag von Ø 4,84 zu Ø 4,43 mg/Tag. Weitergehend wurde von den Patienten im Verlauf der NIS weniger Begleitmedikation in der Therapie der RA benötigt.

**Diskussion**: Der Aktivitätsstatus der Patienten mit RA verbesserte sich signifikant vom Eingangstermin bis zur Abschlussuntersuchung nach 3 Monaten unter der Therapie mit Prednison MR. Die Ergebnisse dieser unter den Bedingungen der täglichen Praxis durchgeführten NIS bestätigen die Daten aus klinischen Studien.

**Schlussfolgerung**: Die Behandlung mit niedrig dosiertem Prednison MR zeigt in der Verbesserung des Aktivitätsstatus und der Lebensqualität einen direkten Nutzen für die Patienten mit RA.

*Lodotra®, Mundipharma GmbH, Limburg, Deutschland*
**Abstracts**

**P257**

Der Zeitpunkt des Einsatzes einer Biologikatherapie ist für die Langzeitprognose der schweren polyartikulären Arthritis mit Beginn im Kindesalter relevant

J. Klotsche¹, M. Niewerth¹, G. Horneff², A. Zink³, K. Minden⁴
¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ²Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Deutschland, ³Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Abteilung f. Allgemeine Kinder- & Jugendmedizin, St. Augustin, Deutschland

Hintergrund: Biologika werden heutzutage bereits bei jedem dritten Patienten mit juveniler idiopathischer Polyarthritis (pJIA) eingesetzt. Bislang gibt es nur begrenzte Evidenz, inwiefern ein früherer Einsatz dieser Substanzen das Outcome der pJIA im Erwachsenenalter verbessern kann.

Zielstellung: Untersuchung des Langzeitoutcomes von pJIA-Patienten, die im Kindes-/jugendalter mit Biologika behandelt wurden.

Methode: Daten der JIA-Biologikaregister BiKeR und JuMBO wurden herangezogen, um den Einfluss einer frühzeitigen Biologikatherapie auf das Outcome zu analysieren. Angaben zu 483 Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, konnten in die Analysen ein. Die Patienten wurden entsprechend der Dauer zwischen Erkrankungsbeginn und Start der Biologikatherapie in 3 Gruppen zugeordnet (Gruppe 1: früh: ≤1 Jahr, Gruppe 2: mittel: 1-5 Jahre, Gruppe 3: lang: >5 Jahre). Die 3 Gruppen wurden hinsichtlich verschiedener etablierter Outcome-Parameter (Remission, Funktionsfähigkeit, allgemeines Wohlbefinden) verglichen.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Outcome-Bewertung waren die Patienten 21,4 Jahre alt (mittlere Krankheitsdauer 12 Jahre) und 6,6 Jahre (Mean) beobachtet. Fast 90% erhielten zum Follow-up noch Biologika. Patienten der Gruppe 1 wiesen ein besseres Outcome auf (siehe Tabelle). Sie hatten signifikant häufiger eine inaktive Erkrankung, waren tendenziell häufiger funktionell uneingeschränkt und bewerteten ihr Allgemeines Wohlbefinden (HAQ) höher. Fast 90% erhielten zum Follow-up noch Biologika. Patienten der Gruppe 1 wiesen ein besseres Outcome auf (siehe Tabelle). Sie hatten signifikant häufiger eine inaktive Erkrankung, waren tendenziell häufiger funktionell uneingeschränkt und bewerteten ihr Allgemeines Wohlbefinden (HAQ) höher. Die 3 Gruppen wurden hinsichtlich verschiedener etablierter Outcome-Parameter (Remission, Funktionsfähigkeit, allgemeines Wohlbefinden) verglichen.

Schlussfolgerung: Eine frühzeitige Versorgung mit Biologika kann das Langzeit-Outcome von Patienten mit schweren Formen der JIA entscheidend verbessern.

BiKeR: Unconditional grant der Firmen Pfizer und Abbott, JuMBO: Unconditional grant der Firma Pfizer

**P258**

Syst. Vaskulitis bei Kryofibrinogenämie in Assoziation mit monokl. Gammopathie IgG Typ Kappa MGUS - Remission unter anti-IL-6R-Therapie mit Tocilizumab

S. Scholz¹, E. Märker-Hermann¹, B. Alsheimer¹
¹Dr. Horst-Schmidt- Kliniken, Wiesbaden, Rheumatologie, klinisch Immunologie, Wiesbaden, Deutschland

Annäherung und klinische Präsentation: 61jähriger, bis 2009 gesunder und sehr sportlicher Mann, Nichtraucher, mit Leistungsminderung, Fatigue, stärksten Schmerzen der Waden und Füße, Livedo racemosa, allgemeinen Myalgien und Zehenkuppenulzerationen. Klinisch führend Livedo racemosa beider Beine und geringer des Abdomens. Der Verlauf Rückenschweif, ausgeprägtes Raynaud der Füße mit Nekrosen der Zehenkuppen 1 und 4.

Diagnostik: CRP 5,0 mg/dl, BSG 65/86, Kryofibrinogen positiv. RF, ANA, ds-DNS, C-ANCA, p-ANCA, nRNP/Sm-Ak, Sm-Ak, SS-A-Ak, SS-B-Ak, SCL-70-Ak, Jo-1-Ak, Cardiolipin-Ak, Lupusantikoagulant negativ. C3, C4 normal. Serum IgG erhöht (20,5 g/l), IgM erniedrigt, monoklonale Gammopathie IgG Typ Kappa (MGUS, in der Knochenmarkbiopsie kein Plasmozytom). EMG/NLG: sensible und motorische Polyneuropathie. MR-Angio li. US: lediglich Darstellung der A. tibialis posterior, kräftige A. plantaris mit Aufzweigung in R. profundus und R. superficialis. Die übrigen Unterschenkelarterien kommen nicht zur Darstellung.

Therapie und Verlauf: 09/03/10 Azathioprin (ohne Effekt); 03/10 Steroidstoß und Iloprost-Infusionen; 05/10-07/10 5 Zyklen Endoxan je 1200mg (keine wesentl. klin. Besserung); 03/12 und 04/12 hoch dosiert Steroide plus Rituximab 1000mg (ohne Effekt) soweit Iloprost. Seit 06/12 Tocilizumab 8mg/kg KG (680mg) alle 4 Wochen, hierunter komplette Remission bis auf Raynaud in Kälte, ein Absetzen der Steroide ist und auch einen anti-Myelom-Effekt (MRA, myeloma receptor antibody, Sato et al., 1993) aufweist. Hierunter kam es nicht nur erwartetem Normalisierung des CRPs, der BSG und des IgG-Spiegels (zuletzt 13,2 g/l), Kryofibrinogen nicht mehr nachweisbar.

Diskussion: Vaskulitiden mit Nachweis von Kryofibrinogen (Proteinkomplexe aus Fibrinogen, Fibrin und Fibronektin, die im Plasma nach Kältexposition bei 0-4°C (12-48 Stunden) ausfallen) sind pathogenetisch häufig mit Kollagenosen, parainfektiöser oder paraneoplastischer Genese. Bei unserem Patienten zeigte sich eine Assoziation mit einem MGUS. Nach erfolglosen immunsuppressiven Therapien und einer B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab (Behandlungsversuch in Analogie zu erfolgreichen Therapieversuchen bei Kryoglobulinämie) Entschluss zur Therapie mit Tocilizumab, einem monoklonalen IL-6-Rezeptor-Antikörper, der zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist und auch einen anti-Myelom-Effekt (MRA, myeloma receptor antibody, Sato et al., 1993) aufweist. Hierunter kam es nicht nur erwartetem Normalisierung des CRPs, sondern auch zu einer Normalisierung des Serum-IgG und zur nahezu völligen Remission der klinischen Symptome, die Steroide konnten abgesetzt werden, das Kryofibrinogen ist nicht mehr nachweisbar. Tocilizumab könnte zukünftig als therapeutische Alternative bei schweren, mit MGUS-assoziierten Immunkomplexerkrankungen diskutiert werden.
P259 Kardiovaskuläres Risiko bei Heranwachsenden und Prävention: Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Autoimmunerkrankungen sowie Kasuistik zu später Detektion einer schweren primären Vaskulitis

R. Eyermann¹
¹Dr. Richard Eyermann, Kinder- und Jugendmedizin, Kardiologie, Sportmedizin, München, Deutschland

Adultere Rheumatoide Arthritis (RA) ist assoziiert mit erhöhter arterieller Steife und Endotheldysfunktion.

JIA: Bei Kindern mit Juvenile idiopathischer Arthritis (JIA) fanden sich erhöhte Pulswechselgeschwindigkeit und reduzierte Aortendehnbarkeit ohne Korrelation mit Krankheitsaktivität. Bei Oligoarthritis-Variante ist eine Perikarditis häufigste Herzbeetigung, eine Myokarditis möglich. Bei Kindern mit Systemischem Arthritis (M. Still) ist die häufigste kardiale Manifestation eine Perikarditis.

SSc: Bei Systemischer Sklerose (SSc) beinhalten die viszeralen Manifestationen auf kardiovaskulären System Hypertension und Lungenkranckung mit pulmonal vaskulären Veränderungen, die zu PAH führen, sowie Herzerkrankungen mit Reiz-Leitungsstörungen, Myokardfibrose, KHK und autonome Dysfunktion.

Primäre Vaskulitiden: sind bis auf die Purpura Schoenlein-Henoch und die Kawasaki-Erkrankung für das Kindesalter selten. Betroffene Gefäße sind bei Kawasaki-Erkrankung die Koronararterien (Aneurysmata), bei Purpura Schoenlein-Henoch Arteriolen und Venolen, bei Hypersensitivitäts-Angiitis Arteriolen und Venolen, bei Wegener-Granulomatose kleine Arterien und Venen, bei allergischer Granulomatose Churg-Strauss kleine Arterien und Venen, bei Behcet-Erkrankung kleine Arterien und Venen und bei Vaskulitis des ZNS kleine/mittlere Arterien oder Venen. Takayasu’/Arteritis ist eine chronische Grußgefühlvaskulitis mit vor allem Befall von Aorta und proximalen Arterien (Kopf, Hals) sowie proximalen Pulmonararterien. Verbindung, Fibrose der Arterienwand und Stenose mit Thrombusformation sind Folgen. Polyarteritis nodosa: ist ein vaskulitisches Syndrom mit Befall kleiner und mittlerer Arterien; Folge murale Gefäßnekrose, Fibrose, Thrombose und Mikroaneuryismaformation. Eine Myokarditis mit systolischer LV-Dysfunktion und ein Myokardinfarkt sind frequent möglich.

SLE: Bei Beginn im Kindesalter zeigte sich gesteigerte Karotidensteife mit Assoziation LV-Hypertrophie und subklinischer LV-Dysfunktion. Kardiale Hauptmanifestationen sind Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis Libman-Sacks, zu valvulären Stenosen, Insuffizienzen, Reiz-Leitungsstörungen, KHK und systemischer und pulmonaler Hypertonie führend, congestive Herzensinsuffizienz möglich. Neonataler Lupus: SLE-Variante, Klinisch finden sich kutane Läsionen mit/ohne kongenitalen AV-Block III; QT-Prolongation, Sinusbradykar die, niedriggradiger AV-Block, eine DCM ist möglich.

Konsklusion: Inflammation spielt eine Hauptrolle in der Pathogenese von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen. Risikomanagement besteht vor allem in Früherkennung und konsequenter Krankheitsaktivitätskontrolle durch immunmodulatorische Therapie.

P260 Transition in der pädiatrischen Rheumatologie – Erfahrungen junger Rheumatiker beim Wechsel in die Erwachsenenmedizin

M. Niewerth¹, K. Minden², R. Trauzeddel³, G. Ganser², A. Zink⁴
¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Deutschland, ²Helios Kliniken Berlin-Buch, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Berlin, Deutschland, ³St. Josef-Stift Sendenhorst, Nordwestdeutsches Rheumazentrum, Chefarzt der Kinderheumatrologie, Sendenhorst, Deutschland, ⁴Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Anhaltende Krankheitsaktivität aber auch Krankheitsfolgen erfordern bei jugendlichen Rheuma-Patienten eine Weiterbetreuung in der Erwachsenenmedizin. Nicht allen Patienten gelingt dieser Wechsel reibungslos. So besteht die Gefahr, dass ein Arztbesuch erst erfolgt, wenn ‐ möglicherweise vermeidbare ‐ Schäden aufgetreten sind.

Methode: Im Rahmen der Kerndokumentation rheumakranker Kinder und Jugendliche wurde in den Jahren 2007/08 an 16 kinderrheumatologischen Einrichtungen 246 Patienten mit chronischen rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der letzten Vorstellung in der Kinderheumatrologie für die Teilnahme an einer prospektiven Befragung rekrutiert. Anschließend wurden die Patienten über 3 weitere Jahre einmal jährlich postalisch kontaktiert und um Beantwortung eines Fragebogens zu ihrem gesundheitlichen Befinden und ihrer Versorgungssituation gebeten.

Ergebnisse: Bei einem Alter von 20 Jahren (median) und einer Krankheitsdauer von 10 Jahren (median) schätzten zum Befragungsende zwei Drittel der Teilnehmer ihre Erkrankung als noch aktiv ein. Ein Drittel von ihnen befand sich zu diesem Zeitpunkt nicht oder nicht mehr in fachspezifischer Betreuung. Lediglich 18% der Patienten hatten an einer Übergangsberatung (gemeinsam von einem pädiatrischen und internistischen Rheumatologen geführte Sprechstunde) teilgenommen. Fast alle Nutzer dieses Angebotes hatten den Übergang erfolgreich vollzogen. Junge Rheumakruter, die ihre Rolle beim Wechsel als sehr aktiv einschätzten, erreichten signifikant häufiger die fachgerechte Betreuung als Patienten, die ihre Rolle als passiv beschrieben (67% vs. 46%). Insgesamt beurteilten sich 81% der Teilnehmer unzufrieden mit ihrer aktuellen Betreuungssituation. Ein Drittel der Teilnehmer waren in der Erwartung, dass sich die Qualität ihrer Betreuung verbessern würde. Insgesamt 56% der Teilnehmer nahmen an der Sprechstunde (=gemeinsam von einem pädiatrischen und internistischen Rheumatologen geführte Sprechstunde) teil. Fast alle Patienten der Teilnehmer, die ihre Rolle beim Übergang als sehr aktiv einschätzten, erreichten signifikant häufiger fachgerechte Betreuung als Patienten, die ihre Rolle als passiv beschrieben (67% vs. 46%). Insgesamt beurteilten sich 81% der Teilnehmer unzufrieden mit ihrer aktuellen Betreuungssituation. Ein Drittel der Teilnehmer waren in der Erwartung, dass sich die Qualität ihrer Betreuung verbessern würde. Insgesamt 56% der Teilnehmer nahmen an der Sprechstunde (=gemeinsam von einem pädiatrischen und internistischen Rheumatologen geführte Sprechstunde) teil. Fast alle Patienten der Teilnehmer, die ihre Rolle beim Übergang als sehr aktiv einschätzten, erreichten signifikant häufiger fachgerechte Betreuung als Patienten, die ihre Rolle als passiv beschrieben (67% vs. 46%). Insgesamt beurteilten sich 81% der Teilnehmer unzufrieden mit ihrer aktuellen Betreuungssituation. Ein Drittel der Teilnehmer waren in der Erwartung, dass sich die Qualität ihrer Betreuung verbessern würde.

Schlussfolgerung: Die Befragung verdeutlicht noch bestehende Defizite an der Schnittstelle zwischen pädiatrischer und internistischer Medizin. Diese Defizite können durch eine strukturierte Vorbereitung, die Teilnahme an einer Übergangssprechstunde und aktive Einbeziehung der Patienten in den Transitionsprozess abgebaut werden. Erste Finanzierungen einer standardisierten Transition werden durch die Krankenkassen (z.B. IV-Verträge) ermöglicht. Die Befragung wurde durch die Kinder-Rheumastiftung und die Deutsche Rheuma-Liga unterstützt.

P261 Sind Impfungen eine vernachlässigte Therapieoption bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen?

O. Malysheva¹, J. Ivanov¹, S. Arnold², U. Liebert², C. Baerwald²
¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland, ²Universität Leipzig, Institut für Virologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Infektionen treten krankheitsbedingt häufig auf bei rheumatologischen Patienten. Im Verlauf sind sie Haupteinflussfaktor auf Morbidität und Mortalität und letztlich die führende Hauptodesursache.
sache dieser Erkrankungsgruppe. Impfungen, idealerweise vor Beginn immunosuppressiver Therapie, haben sich als effektiv, sicher sowie öko-
nomisch in der Eindämmung dieser Infektionen gezeigt und sind ergo
ein unverzichtbarer, weil das Patienten Outcome positiv beeinflussen-
der, Teilaspekt der rheumatologischen Therapie.

Ziele: Die Erhebung des aktuellen Impfstatus sowie der Prävalenz von Hepatitis-B und Herpes Zoster-Infektionen bei rheumatologischen Pa-
tienten.

Methoden: 399 Patienten (331 mit rheumatoider Arthritis (RA), 68 mit systemischem Lupus Erythmatodes (SLE)) wurden gebeten sämtliche Impfdo
dokumente zum Termin in der rheumatologischen Ambulanz vorzulegen. Diese wurden kopiert, digitalisiert, anonymisiert und gemäß den
Impfempfehlungen der Europäischen Liga gegen Rheumatismus, dem
Robert-Koch-Institut und der Sächsischen Impfkommission ausgewer-
tet. Evaluiert wurden: Influenza, Pneumokokken, Tetanus, Diphtherie,
Poliomylitis, Pertussis, Hepatitis-A und -B, Meningokokken, Hepatitis
B (HB) und Herpes Zoster (HZ). Zeitgleich fand HB und VZV-Screening
statt und eine Erhebung zur HZ Anamnese.

Ergebnisse: 71.5 % der Patienten besaßen einen gültigen WHO-Impf-
pass. 25.3 % der Patienten waren aktuell gegen Influenza und 22.6 % gegen
Pneumokokken geimpft. Mit COPD waren aktuell 37.5 % gegen Influen-
za und 18.8 % gegen Pneumokokken impfunsicher. 53.4 % der Patienten
waren aktuell gegen Tetanus geschützt, 28.1 % gegen Diphtherie, 42.6 %
gegen Poliomylitis und 23.8 % gegen Pertussis. Einen aktuellen Booster
gegen Hepatitis-A und damit einen aktuell Impfschutz hatten 11.5 % und
gegen Hepatitis-B 93 %. 13 % aller Patienten waren gegen Meningokok-
ken vakziniert. Bei keinem der insgesamt ca. 60 % in Fragekommenden
Patienten konnte je ein Impfstoff gegen Herpes Zoster rückverfolgt
werden. Eine floride Hepatitis-B-Infektion war zum Testzeitpunkt bei
keiner der gescreenten Personen feststellbar. Weder bei den Patienten mit
RA, noch mit SLE. Eine zurückliegende, sprich ausgeheilte Hepatitis-B-
Infektion zeigten jedoch insgesamt 15 Personen (jeweils 5.3 % RA-, 3.6 %
SLE-Patienten). Eine anamnestische HZ-Infektion gaben 88 (27.1 %) der
RA- und 23 (33.8 %) der SLE-Patienten an. 97 % der Patienten zeigten
sich in der serologischen Untersuchung VZV-seropositiv und waren da-
mit potentiell gefährdet durch VZV-Reaktivierung HZ Erkrankung zu
erlangen.

Schlussfolgerung: Durchweg niedrige Durchimpfungsraten lagen vor.
Nationale wie internationale Impfempfehlungen wurden nicht annä-
hernd umgesetzt. Konsequente Handhabungen sind aus rheumatolo-
gischer Sicht dringend nötig. Rheumatologen und Hausärzte sollten
koordinierter zusammenarbeiten, Impfpässe in jeder rheumatologischen
Ambulanz verfügbar sein.

P262 Plasmazellen im peripheren Blut von Patienten mit Granuloma-
tose mit Polysyndromen korrelieren mit der Krankheitaktivität
B. Höyer, A. Taddede, M. Rothkegel, G. Burmester, A. Radbruch, F. Hiepe
1Med. Klinik m.Sp. Rheumatologie und klin. Immunologie, Charité Univer-
sitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, 2Deutsches Rheumaforschungs-
zentrum, Berlin, Deutschland, 3Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik
für Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Deutschland,
4Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Rheumatolo-
gie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Die erhöhten Plasmazell-Zahlen im Blut bei Pati-
enten mit aktiver GPA ist ein Indikator für B-Zell-Hyperaktivität und
sind Hinweis für Plasmazell-vermittelte Effekte und dabei an erster
Stelle Autoanitäkerkoproduction und Zytokinproduktion. Unabhängig
von ihrer Rolle in der Pathogenese können die Frequenz der Plasmazel-
len im Blut als Biomarker für die Krankheitsaktivität fungieren und als
Indikator für den Einsatz von B-Zell-depletierenden Therapien bei be-
stimmten Patienten.

P263 Grobgefäße-Vaskulitis und Multiples Myelom: Bildgebung mit
FDG-PET-CT und -MRT
K. Benesova, R. Max, J. Hillengaß, M. Roethke, H. Lorenz, N. Blank
1Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin V, Hämato-Onkologie
und Rheumatologie, Heidelberg, Deutschland, 2Deutsches Krebsfor-
schungszentrum, Abteilung Diagnostische Radiologie, Heidelberg,
Deutschland

Das Auftreten einer Vaskulitis kann zeitlich und pathogenetisch mit
soliden Tumoren oder malignen hämatologischen Erkrankungen asso-
ziert sein. Wir berichten über einen 64-jährigen Patienten, bei dem aufgrund
eines Leistungskneckes und moderaten Gewichtsverlustes die Erstdi-
agnose eines Multiplen Myelomes (MM) Typ IgA kappa im Stadium
IA nach Durie und Salmon gestellt wurde. In der weiteren Abklärung
fiel eine normozytäre, hypochrome Anämie mit Hyperferritinämie,
erheblicher Leistungslücke und einer Entzündungsanämie auf. Im Rahmen einer Diagnostikstudie
wurde ein PET-CT und ein PET-MRT durchgeführt, welche
übereinstimmend eine deutliche FDG-Mehraneliehung in allen
gröberen Arterien aufzeigten. Zeitgleich durchgeführte konventionelle
CT- und MRT-Untersuchungen zeigten allenfalls diskrete entzündli-
häre Veränderungen der arterielle Blutgefäße und ein myelomtypisches
Pfeffer- und Salz-Muster am Achsenskelett. Unter der Diagnose einer
Großgefäß-Vaskulitis wurde ein Prednisonstoß mit 60mg und eine Ste-
Ilizierung mit Methotrexat eingeleitet. Der Fall illustriert sowohl die Assoziation von Vaskulitiden mit malignen Erkrankungen als auch den Stellenwert einer FDG-PET-Untersu-
P264
Impact of rituximab and cyclophosphamide on immunoglobulin concentrations and B cell numbers in patients with ANCA-associated vasculitides
N. Effelsberg1, N. Venhoff1, R. Voll1, J. Thiel1
1Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Deutschland

Introduction: To assess the impact of immunosuppressive therapy with cyclophosphamide (CYC) and rituximab (RTX) on serum immunoglobulin (Ig) concentrations and B lymphocytes in patients with ANCA-associated vasculitides (AAVs).

Methods: Retrospective analysis of Ig concentrations and peripheral B cell counts in 55 AAV patients.

Results: CYC treatment resulted in a decrease in Ig concentrations (median; interquartile range, IQR) from IgG 12.8g/L (8.15-15.45) to 9.17g/L (8.04-9.90) (p=0.002), IgM 1.05g/L (0.70-1.41) to 0.83g/L (0.60-1.17) (p=0.046) and IgA 2.58g/L (1.71-3.48) to 1.58g/L (1.31-2.39) (p=0.056) at a median follow-up time of 4 months. IgG remained significantly below the initial value at 14.5 months and 30 months analyses. Subsequent RTX treatment in patients that had previously received CYC resulted in a further decline in Ig concentrations from pre RTX IgG 9.84g/L (8.73-11.60) to 7.119g/L (5.75-8.77) (p=0.007), from pre RTX IgM 0.84g/L (0.63-1.18) to 0.35g/L (0.23-0.48) (p<0.001) and from pre RTX IgA 2.03g/L (1.37-2.50) to IgA 1.62g/L (0.84-2.43) (p=0.365) 14 months after RTX. RTX induced a complete B-cell depletion in all patients. After a median observation time of 20 months median B lymphocyte counts remained severely suppressed (4 B-cells/µl, 1.25-9.5p< 0.001). Seven patients (21%) that had been treated with CYC followed by RTX received Ig replacement because of severe bronchopulmonary infections and serum IgG concentrations below 5g/L.

Conclusions: In patients with AAVs, treatment with CYC leads to a decline in immunoglobulin concentrations. Subsequent RTX therapy aggravates the decline in serum immunoglobulin concentrations and results in a profoundly delayed B cell repopulation. Surveying AAV-patients post CYC and RTX treatment for hypogammaglobulinemia is warranted.

Geriatrie 3

P265
Schmerztherapie im Alter: Erfolgreiche Behandlung eines Triple-Schmerzes und Wiedererlangung der Gehfähigkeit mit Prothese drei Jahre nach erfolgreicher AVK-Amputation.

R. Thiesemann1, T. Cegla1
1KH St-Josef Wuppertal, Klinik für Schmerztherapie, Wuppertal, Deutschland

Die Gehfähigkeit ist ein wesentlicher Faktor für den erfolgreichen Verbleib in der eigenen Häuslichkeit & zur Vermeidung von stationärer Pflegebedürftigkeit. Bei Patienten, die z.B. nach AVK-bedingter Amputation auf eine Prothese angewiesen sind, ist die Schmerzfreiheit am Stumpf ein massgeblicher Faktor für die Compliance mit der Prothesenversorgung & für den Erhalt der Funktion.

Ausgangssituation: Eine zu Hause lebende 82-jährige Patientin, kann vor Schmerzen ihre bislang benutzte Oberschenkelprothese nur noch 2x 0,5 Stunden in der Woche (mit Physiotherapeut) nutzen. Die Gehstrecke beträgt dabei 5 Meter. Die Schmerzen wird beschrieben als „2-3 Schmerzarten, einer hell, einer dumpf, einer Phantomschmerz bis zu 10x am Tag“. Die internistischen Grunderkrankungen sind: AVK, Rechts- Herzinsuffizienz, postmenop. Osteoporose. Die Vorbehandlung umfaßte: Cymbalta 60mg morgens, Pregabalin 50-0-100mg, Oxycodon, Naloxxon 5/2,5-2-1-0-3, Lidocain Pflaster Versatis 5%, Dermal (12h), Metamizol Trpf. bei Bedarf sowie Targin 5/25mg max. bis 2x tägl. bei Bedarf. Hierunter war die Patientin belastet mit einer Schmerzintensität von 7-8/10 auf der Numerischen Analogskala (NAS 0-10).

Zuvor war der Dosisbedarf in einer prästationären periduralen Anwendung als sehr hoch beschrieben worden (keine wesentliche Linderung unter 3x tgl Naropin 10 ml epidural.. Die Zuweisung erfolgte zur Indikationsklärung einer intrathekalen Opiattherapie oder Implantation eines Rückenmarkstimulators.

Fragestellung: Wie kann ein therapiresistenter gemischter Schmerz am Stumpf einer 82-jährigen Patientin behandelt werden, der auf eine kombinierte oral - epidurale Therapie nicht anspricht? Welche Auswirkung hat dieses auf die Prothesenverwendung?

Methode: Diagnostik: Schmerzassessment, Sonographie, MRT des Stumpfes, Pathomorphologisches Korrelat im Sonogramm der Wirbelsäule, MRT: Streifig strahlige Struktur ventromedial in der Subkutis Diff-DD: vereinbar mit einem Neurom eines peripheren Nerven oder einer hypervaskularisierten Narbe.

Diagnostische TLA: prompt einschiessender Neuropathischer (Punktion-)Schmerz.

Therapie: Therapeut. Lokalinjektion in Fokus A, Therapeut Lokalinjektion mit Bupivacain in Fokus B, Ergotherapie: sensomotorisch-perzeptive Behandlung, Physiotherapie: Detonisierung der Quadrizeps-Stützpunkte, Sanitätshaus: Stumpfpolsterung/Ausbesserung, Psychologie: Schmerzdiagnostischer Unterweisung, Pain nurse: TENS

Analgetika/Entlassung:
- Palexia 50-0-50
- Versatis-Pflaster 5% 20.00 h bis 8.00 h
- Mirtazapin 15 mg /Tag
- Lyrica 50 mg 1-0-1
- Novalgin bei Bedarf

Ergebnis: Phantomschmerz nur noch sporadisch (nach zehntägiger völiger Schmerzfreiheit, Dauerschmerz („hell“): Schmerzintensität halbiert, Dauerschmerz („dunkel“): Schmerzintensität halbiert. Gehstrecke 300 m an Prothese + Unterarmstützen.

Verbleib zu hause gesichert
Kosten: 3870 EURO (einzmalig)
Vermiedene Kosten: 1900 EUR monatlich (stationäre Pflege)
12000 EUR Spinal Cord- Sondenimplantation
**Abstracts**

**P266**

**Vitamin D Blutspiegel im Pflegeheim – Status Quo und Zusammenhang zu körperlicher Funktionalität**

R. Diekmann¹, K. Winning¹, J. Bauer¹, S. Lesser¹, P. Stehle¹, C. Sieber¹, D. Volkert⁶
¹Institut für Biomedizin des Alterns, Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg, Deutschland, ²Institut für Biomedizin des Alterns, Lehrstuhl für Geriatrie, Nürnberg, Deutschland, ³Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Ernährungsphysiologie, Bonn, Deutschland, ⁴Universität Bonn, Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften, Ernährungsphysiologie, Bonn, Deutschland, ⁵Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns (Geriatrie), Nürnberg, Deutschland, ⁶Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg, Deutschland

**Hintergrund:** Geringe Vitamin D Spiegel sind bei Senioren weit verbreitet und mit verminderter Muskelkraft assoziiert. Der Zusammenhang zwischen Vitamin D und körperlicher Funktionalität (KF) wurde bei stark funktionell und kognitiv eingeschränkten Pflegeheimbewohnern, insbesondere im Verlauf, bisher wenig untersucht.

**Ziel:** Erfassung des Vitamin D-Status in einem Pflegeheimkollektiv, Überprüfung des Zusammenhangs mit KF zu Beginn (t0) im Verlauf eines Jahres (t12).

**Methodik:** Bei allen oral ernährten Bewohnern (≥65 Jahre) zweier Pflegeheime wurde der 25(OH)D-Spiegel im Nüchterenblut mittels ELISA analysiert. Die KF wurde mittels Handkraft (HK) und Timed up & go-Test (TUG) gemessen, die Selbständigkeit bei alltäglichen Verrichtungen (ADL) wurde beim Pflegepersonal erfragt. Alle Analysen und Messungen wurden nach 12 Monaten wiederholt.

**Ergebnisse:** 175 Bewohner nahmen teil (Charakteristika siehe Tabelle 1). Vitamin D Mangel (<50 nmol/l) zeigten 93,7% (72,6% <25 nmol/l). Bei 115 Bewohnern erfolgte eine weitere Blutentnahme nach 12 Monaten. Im Verlauf sank (oder stagnierte) der Vitamin D Spiegel bei 66 (57,4%) der Bewohner, bei 49 (42,6%) wurde eine Steigerung beobachtet. Zu to zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen 25(OH)D Spiegeln und KF (Korrelationskoefzient nach Spearman rs = ADL 0,372 und HK 0,283; je p<0,01), die KF bei Bewohnern mit und ohne Mangel (<50 nmol/l vs. >50 nmol/l) unterschied sich nicht (Mann-Whitney-U-Test p>0,05). Ein Anstieg des Vitamin D Spiegels im Verlauf war nicht mit gesteigerter (oder konstanter) KF assoziiert (Abb. 1).

**Fazit:** Pflegeheimbewohner zeigen sehr häufig einen Vitamin D-Mangel. 25(OH)D Spiegel zeigen eine positive Korrelation zur körperlichen Funktionalität. Ein Anstieg von Vitamin D im Blut scheint für die körperliche Funktionalität in diesem Kollektiv mit sehr niedrigem Funktionsebenen irrelevant.

**P267**

**Stenografie und Kognition**

M. Gogol¹, A. Dettmer-Flügge¹, D. Schmidt¹
¹Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

**Hintergrund:** Kognitive Störungen bis hin zur Manifestation eines demenziellen Prozesses treten im höheren Lebensalter mit zunehmender Inzidenz und Prävalenz auf. Nach einem Vortrag zur Plastizität des Gehirns im Herbst 2010 in Minden hat sich dort aufgrund der Initiative des lokalen Stenografievereins eine Gruppe von Interessierten gebildet, die in einem strukturierten Kurs Stenografie erlernen wollen und parallel hierzu ihre kognitive Situation objektivieren möchten. Für die Stenografie gibt es dazu keine Daten, wie eine Suche in PubMed im Sommer 2011 ergab. Das Besondere an einem Stenografie-Programm ist, dass es motorisches Lernen mit intellektuellen, abstrakten (Sprachen-)Lernen verbindet und die Anforderungen kontinuierlich ansteigen. Aufgrund fehlender Erkenntnisse zu diesem Thema handelt es sich um eine Pilotstudie. Das Trainingsprogramm wird begleitet von einem medizinischen, psychologischen und psychometrischen Untersuchungsprogramm zum Zeitpunkt 0, 12 und 24 Monate, um Effekte hinsichtlich ihrer Art und Persistenz messen zu können.

**Setting:** Ambulantes (häusliche) Lebenssituation.

**Probanden und Methodik:** 17 Frauen > 60 Jahre ohne kognitive, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen, die alle Rechtshänderin sind. In der Basisuntersuchung 2012 wurde ein umfangreiches medizinisch-technisches Untersuchungsprogramm einschl. verschiedener sowie ein erweitertes geriatrisches Assessment durchgeführt. Neuropsychologisch wurden u.a. verwendet Mini Mental State Examination MMSE, Clock-Test, Rey-Osterrieth Complex Figure, Trail Making Test A + B und verschiedene Kurztests (BAS (Brief Alzheimer Screen), SBT (Short Blessed Test), O3DY (Ottawa 3 Day Year), TICS-m (Telephone Interview for Cognitive Status-modified), Sweet 16, Triangel Test) sowie Testbereiche aus dem Leistungsführungsstystem (LPS 50+): Untertests: Wahrnehmungstempo, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP): Untertests: Alertness, selektive Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit, Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung (WMS-R): Untertest: Zahlenspanne (vorwärts und rückwärts) und visuelle Merkspanne (vorwärts und rückwärts), Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT): Untertest: semantische Wortflüssigkeit und formal-lexikalische Wortflüssigkeit (exekutive Funktionen), Leistungsführungsstystem (LPS 50+): Untertest: Erkennen unvollständiger Wörter (visuelle Wahrnehmung).

**Diskussion:** Wir berichten das Design einer explorativen Studie zum Zusammenhang zwischen Training (Erlernen von Stenografie) und kognitiver Leistung. Die Probanden kommen Anfang 2013 zur ersten Kontrolluntersuchung und die Basisbefunde und erstes Follow-up werden berichtet.

**P268**

**Determinanten von Teamwork in geriatrischen Krankenhausabteilungen, OPS-abhängige Bedarfsanalyse von Therapieeinheiten, Fehlzeiten und die Auswirkungen auf die Organisationsentwicklung.**

R. Thiesemann¹
¹KH St-Josef Wuppertal, Klinik für Schmerztherapie, Wuppertal, Deutschland

**Einleitung:** Im Rahmen der DRG-Systematik sind auf die geriatrischen Kliniken besondere Herausforderung der Kodierung, der Leistungsbildung & methodischen Schärfung zugekommen. Ein zentraler Pfeiler geriatrischer Arbeit ist das Therapeutische Team[j][k][l]. Campbell/ Cole beschrieben diese Art des Arbeitens als Notwendigkeit, die aus
den komplexen biopsychosozialen Bedürfnissen des älteren Patienten erwäche. Das geriatrische Assessment sei auf die koordinierten Kompetenzen mehrerer Disziplinen angewiesen um Patientencharakteristika in einer größeren Detailgenauigkeit zu erfassen. Die Personalbesetzung ist vom BVG 1998 beschrieben worden. Zu beobachten ist das Outsourcing von Ergotherapie und das Kappen von akademischen Berufsgruppen (Neuropsychologie).

**Problemstellung**: Die Weiterentwicklung und der Erhalt des geriatrischen Teams im Sinne der Organisationsentwicklung sind unter dem enormen Kostendruck der vergangenen 10 Jahre ins Stocken geraten. Dabei ist der Bedarf an systematischer Entwicklung des Teams erheblich, wenn man die Dimensionen (Einflussvariablen) einer erfolgreichen Teamarbeit betrachtet: Teambesetzung, Teamführung, Teamdesign, Teamarbeit, Leistung des Teams

Mit der Operationalisierung der geriatrischen OPS sind die Minimaleben der Leistungserbringung berechenbar geworden ohne die Umsetzbarkeit quantitativ abzubilden.

**Fragestellung**: Welche Schlussfolgerung sind im Hinblick auf die geriatrischen OPS aus den bekannten Personal-anhaltszahlen geriatrischer Abteilungen auf die Betriebsführung aus Sicht der Organisationsentwicklung zu ziehen?

**Ergebnisse**: Hierzu werden die Teamstärken von 5 geriatrischen Kliniken und deren Verknüpfung zur Organisationsentwicklung dargestellt.

**Schlussfolgerung**: Obwohl die von Campbell & Cole entwickelte Teambeschreibung bereits älter ist, kann nicht oft genug betont werden, dass der Austausch von Informationen, die professionelle Zuordnung von Verantwortlichkeiten im Team und das Formulieren von Behandlungszielen nur ein Minimal-Niveau einer Teamentwicklung darstellen. Für den Erhalt des „geriatrischen Teams“ bzw. dessen Arbeitsleistungen ist ein Minimal-Niveau einer Teamentwicklung erforderlich. Verantwortlichkeiten im Team und das Formulieren von Behandlungszielen müssen im Team debattiert und die Förderung der sozialen & der Methodenkompetenz, räumliche Nähe der Teammitglieder, Heterogenität im Wissen & Homogenität im Workflow erforderlich.

[n] Campbell LJ, Cole KD. Geriatric assessment teams. Clin Geriat Med. 1987 Feb;3(1):99-110. Review.
[n] Runge M, G. Rehfeld: Geriatrische Rehabilitation im Therapeutischen Team, 1995 Thieme-Verlag Stuttgart
[n] „to assess patients in much greater depth“ in (1)
[n] [4] Bundesarbeitsgemeinschaft der Klin.-Geriatrischen Einrichtungen. Empfehlungen für die Klinisch-Geriatrische Behandlung (2. Aufl), Gustav Fischer Verlag Jena, 1998
[n] Bellabarba J, Schnappauf D (Hrsg.) Organisationsentwicklung im Krankenhaus. Verlag für angewandte Psychologie, Göttingen, Stuttgart 1996.

**P269**

**Supplementierung von Risikonährstoffen in der Geriatrie**

M. Noreik1; R. Schulz2

1Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland

**Einleitung**. Im Alter besteht das Risiko für eine Unterversorgung mit den Mikronährstoffen Vitamin B12, Folat, Calcium und Vitamin D. Da ein verminderter Spiegel im Blut einen Hinweis auf eine Unterversorgung der Nährstoffe gibt, wurden in einer geriatrischen Klinik Vitamin B12, Folat und Calcitriol in das Aufnahmehab zur therapeutischen Betreuung Patienten untersucht.

**Ergebnis**: Der Einsatz der Supplemente ist zwischen 2008 und 2010 im Mittel um 127,5% angestiegen. Ein Vitamin B12-Präparat haben 32,1% der Patienten mit einem verminderten Spiegel erhalten. Von den Patienten, die ein Supplement erhalten haben, lag bei 95,9% kein Spiegel vor. Ein Folsäure-Präparat haben 52,4% der Patienten mit einem verminderten Spiegel erhalten, bei 15,5% lag kein Spiegel vor. Ein Calcium-Präparat haben 29,8% der Patienten mit einem verminderten Spiegel erhalten, bei 5,2% lag kein Spiegel vor. Ein Vitamin-D-Präparat haben 39,3% der Patienten mit einem verminderten Calcidiol-Spiegel erhalten und bei 25,6% lag kein Spiegel vor.

**Schlussfolgerung**: Die Versorgung von Patienten mit einem verminderten Spiegel der Risikonährstoffe konnte durch Aufnahme der Risikonährstoffe in das Standardlabor verbessert werden. Bei einem Teil der Patienten mit einem verminderten Spiegel erfolgte keine Supplementierung, was auf differentialdiagnostischen Gründen beruhen kann. Teilweise erhielten Patienten ein Supplement, ohne dass der Spiegel bekannt war. Dies macht die Notwendigkeit der Bewusstseinssteigerung bei den behandelnden Ärzten in Bezug auf Risikonährstoffe und besonders die Aufklärung der Patienten mittels Schulungen deutlich.

**P270**

**Evaluation der Arzneimitteltherapiequalität bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS)**

J. Vogeleuter1, R. Schulz2

1Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland

**Einleitung**. Die Pharmakotherapie von IPS-Patienten wird häufig nicht leitlinienkonform durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war es, die Praktikabilität der aktuellen Parkinson-Leitlinie (Ll) bei multimorbiden hochbetagten Patienten (Pat.) zu prüfen.

**Methodik**: Daten von 122 IPS-Pat., die innerhalb eines 20-monatigen Zeitraums im St. Marien-Hospital Köln behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. Hierbei wurde u. a. die Arzneimitteltherapie, die Umsetzung kann sich jedoch gerade für Geriater schwierig gestalten, da ihnen häufig wichtige Angaben zur Krankheits- und Medikationshistorie der Pat. fehlen. Zudem sind Ll häufig nicht auf Behandlungsnotwendigkeiten multimorbider Pat. ausgerichtet.

**Ergebnis**. Die Pharmakotherapie von IPS-Patienten wird häufig nicht leitlinienkonform durchgeführt. Ziel dieser Untersuchung war es, die Praktikabilität der aktuellen Parkinson-Leitlinie (Ll) bei multimorbiden hochbetagten Patienten (Pat.) zu prüfen.

**Schlussfolgerung**: Ll sind elementare Bestandteile der evidenzbasierten Arzneimitteltherapie, die Umsetzung kann sich jedoch gerade für Geriater schwierig gestalten, da ihnen häufig wichtige Angaben zur Krankheits- und Medikationshistorie der Pat. fehlen. Zudem sind Ll häufig nicht auf Behandlungsnotwendigkeiten multimorbider Pat. ausgerichtet.

**P271**

**Nierentransplantation und Alter - eine besondere Herausforderung**

G. Wirsberger1, M. Astrid2, A. Rosenkranz3, Z. Renate4, R. Roller-Wirsberger6

1Universitätsklinik für Innere Medizin, Nephrologie, Graz, Österreich, 2Universität Graz, Abt. für Nephrologie, Graz, Österreich, 3Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, 4Schwerpunktnephrologie, Innsbruck, 5Klinik für Innere Medizin, Abt f. Nephrologie, Graz, Österreich, 6Medizinische Klinik Graz, Gemeinsame Einrichtungen, Graz, Österreich

In den letzten Jahren hat sich der Altersdurchschnitt der Patienten, die zu einer Nierentransplantation ansteht, kontinuierlich nach oben entwickelt. Derzeit sind bereits mehr als 30 Prozent der bei Eurotrans-
plant gemeldeten, potentiellen Organempfänger älter als 65 Jahre. Aus der täglichen Praxis bekannt und durch Studien gut belegt, sind gerade ältere Transplantatempfänger im Vergleich zu jüngeren sehr "vulnerabel". Neben einer deutlich höheren kardiovaskuläre Mortalität und einem signifikant größeren Tumorrisiko findet sich bei ihnen eine hohe Rate an Infektionen und chronischen Transplantatabstoßungen. 50 % dieser Transplantierten versterben sehr früh mit einem gut funktionierenden Graft. In Anbetracht dieser Tatsachen ist eine perfekte Risikostatifikasiﬁzierung im Vorfeld einer geplanten Transplantation verbunden mit einer individuellen Therapieplanung für eine erfolgreiche Nierentransplantation unumgänglich. Eigene Studien belegen das besonders hohe Risiko für Fraility mit den bekannten negativen Folgen für die betroffenen Patienten.

Die zweite große Herausforderung liegt im perioperativen Management. Gerade alte Nierenpatienten tolerieren postoperative Komplikationen nur sehr schlecht. Psychoorganische Syndrome mit Verlust von Funktionalität sind die Folgen. Studien belegen, dass innerhalb des ersten postoperativen Jahres das Risiko von unerwünschten Sekundäreignissen am größten ist. Übersehen die betroffenen Patienten diesen Zeitraum ohne größere Organschäden, haben sie die gleich gute Lebenserwartung wie die gesunde Normalbevölkerung.

Die dritte Herausforderung ist das Langzeitoutcome nach einer erfolgreichen Nierentransplantation. Dabei spielen u.a. Faktoren wie die Art des Donors (Leichen- oder Lebendnierenpese), das Spenderalter, die kalte Ischämiezeit des transplantierten Organs, und vorangegangene akute oder chronische Abstoßungsreaktionen eine entscheidende Rolle.

Noch sind einige wichtige Fragen nicht geklärt: Welches Organ für welchen Empfänger? Die Art der Immunsuppression? Das Problem der Polypharmazie und dem damit verbundenen Risiko für das Transplantat-bzw. Empfängerbereiben. Verbesserung in der postoperativen Nachbetreuung. - Alle diese Herausforderungen können nur durch ein interdisziplinär agierendes Team gelöst werden. Neben den Transplantchirurgen, den Anästhesisten, den Pflegekräften und den Nephrolagen wird in Zukunft der Geriater zusammen mit den Physio- und Ergotherapeuten bzw. den Diätologen eine wichtige Rolle spielen. Es bedarf aber weiterhin des großen Einsatzes aller Beteiligten und noch vieler Studien, um ein gut funktionierendes, auf das Individuum zugeschnittenes, "Nephro-Transplant-Geriatrisches" Behandlungskonzept zu erstellen.

**P272**

**Entwicklung eines Screening-Instrumentes zum Erfassen des geriatrischen Handlungsbedarfs im klinischen Alltag**

R. Zillmann1, J. Zillinski1, J. Kauf1, T. Benzing1, R. Schulz2, G. Röhrig2
1Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland, 2Crohn Colitis Centrum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Einleitung. Schon in der Zwischenevaluation 2011 (DGG Bad Bramstedt) zeigten wir, dass eine frühzeitige Identifikation geriatrischen Handlungsbedarfs bei älteren Patienten, durch zeitnahe geriatrische Versorgung ihre Prognose verbessert. Durch unser neu entwickeltes Tool soll es nicht geriatrisch geschulten Kollegen-/-innen ermöglicht werden, eine rasche und effektive Einschätzung vorzunehmen. Anders als bei Screening-Tools wie ISAR oder TRST soll unser Bogen nicht die Wahrscheinlichkeit einer ungeplanten Wiederaufnahme bestimmen, sondern die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient in einem vollständigen geriatrischen Assessment Auffälligkeiten zeigt.

Material und Methoden. Erhebung eines geriatrischen Assessments bei 100 stationären Patienten der Notaufnahmestation und einer peripheren allgemeinmedizinischen Station der Uniklinik Köln (Verhältnis 1:1). Zudem Bearbeitung eines Fragebogens mit 64 Fragen. Die gewonnenen Daten wurden deskriptiv und analytisch statistisch ausgewertet und einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen. So wurde ein handliches, aus vier Fragen bestehendes Modell erstellt, das anschließend durch Berechnung von Gütekriterien beurteilt wurde.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen.** Die logistische Regressionsanalyse lieferte ein Modell mit vier Fragen. Dieses weist eine Gesamt-Accuracy von 94% auf (Sensitivität: 95,1%; Spezifität: 92,3%; Fläche unter ROC-Kurve: 0,968, SD: 0,018). Dieses Instrument kann wesentlich zur zeitnahen und effektiven Identifikation geriatrischen Handlungsbedarfes bei älteren Patienten in fachfremden Abteilungen beitragen. Eine Anschluss-Studie zur Evaluation des Tools befindet sich in Vorbereitung.

**P273**

**Prävalenz der Anämie bei älteren Patienten und ihre Einflussnahme auf den geriatrischen Handlungsbedarf**

J. Zilinski1, R. Zillmann1, J. Kauf1, T. Benzing1, R. Schulz2, G. Röhrig2
1Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland, 2Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Köln, Deutschland, 3Uniklinikum Köln, Direktor der Med. Klinik IV, Nephrologie und Allgemeine Innere Medizin, Köln, Deutschland

Einleitung. Die Anämie ist ein häufiges klinisch relevantes Symptom bei älteren Patienten mit einer Prävalenz von bis zu 40% unter hospitalisierten Patienten. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Einflussnahme der Höhe des Hämoglobinwertes auf den geriatrischen Handlungsbedarf. Material und Methode. Es wurden 100 Patienten >70 Jahre der Uniklinik Köln untersucht und einem geriatrischen Assessment unterzogen. Zusätzlich wurden bei jedem Patienten aus dem Routine labor die hämatologischen Daten auf das Vorliegen einer Anämie analysiert. Unter anderem mittels logistischer Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe des Hämoglobinwertes und dem geriatrischen Handlungsbedarf untersucht.

Schlussfolgerungen. Die Tests ergaben hochsignifikante p-Werte hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen dem Vorliegen einer Anämie und dem geriatrischen Handlungsbedarf. Auch die Tests, mittels derer wir den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und den Scores in den Teilleistungsbereichen (Mobilität, Kognition etc.) analysiert haben, zeigten überwiegend hohe Signifikanzen. Daraus folgern wir, dass das Vorliegen einer Anämie zu einer signiﬁkanten Verschlechterung von physischen, kognitiven und sozialen Funktionen des Patienten >70 Jahre führt und einhergeht mit geriatrischem Handlungsbedarf.

**P274**

Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer intravenösen Hochdosis-Eisentherapie bei geriatrischen Patienten mit einer Eisenmangelanämie.

G. Röhrig1, J. Stein2, T. Steinmetz2, M. Bach3, G. Virgin4, R. Schulz2, T. Geisel2
1Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland, 2Crohn Colitis Centrum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland, 3Gemeinschaftspraxis für Onkologie und Hämatologie, Köln, Deutschland, 4St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt, Geriatrie Klinik, Frankfurt, Deutschland, 5Vifor Pharma Deutschland gmbh, München, Deutschland, 6Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland

Resultate dreier multizentrischer nichtinterventioneller Studien Einleitung. Bis zu 40% der über 65-Jährigen leiden an einer Eisenmangelanämie. Neben nutritiven Faktoren gelten Resorptions- und/oder Verwertungsstörungen im Rahmen chronischer Erkrankungen als Hauptursache. Die damit verbundenen Symptome führen zu signiﬁkanten Einschränkungen kognitiver sowie koordinativ-motorischer Fähigkeiten mit einem erhöhten Risiko für Invalidität, Morbidität und Mortalität. In den drei hier vorgestellten nichtinterventionellen Studien
Geriatrie 4

P275
Considerations for the development of an undergraduate curriculum in geriatric medicine

K. Singerl, R. Roller-Wirnsberger2
1Medizinische Klinik 2, Klinikum Nürnberg, Geriatrie, Toxikologie, Erlangen, Deutschland, 2Medizinische Klinik Graz, Gemeinsame Einrichtungen, Graz, Österreich

Background: Although the number of older patients is increasing in almost all medical specialties, the interest of medical students in geriatrics as a career is still low. Because quality of medical education and educators strongly influences student career decisions, it is important to develop curricula that motivate students to become self-directed life-long learners in the field of geriatric medicine.

Objectives: We evaluated training aspects in terms of time, core content of teaching goals, and quality of undergraduate geriatric education in medical schools in Austria and Germany.

Methods: A standardized paper questionnaire was sent to all 36 German and 4 Austrian medical faculties to evaluate quantitative aspects, content, and quality of pre-graduate medical education in geriatrics. Results were compared to the recommendations of the Geriatric Medicine Section of the European Union of Medical Specialist (UEMS).

Results: A total of 33/6 (92%) of the German medical faculties and 4/4 (100%) of the Austrian medical faculties responded to the questionnaire. In most of the faculties, geriatric medicine was taught as an independent discipline in the core curriculum, with learning objectives absent in almost one third of the faculties. A medical student’s first contact with geriatric medicine occurred on average during the second clinical year (median 8th semester).

Although the content of geriatric curricula strongly varied among the faculties, core knowledge as recommended by the UEMS was integrated into most of the curricula. Teaching strategies regarding the development of attitudes and skills also recommended by the UEMS were identified in the curriculum of only some faculties.

Conclusion: Geriatrics seems to be an established subject in most German and Austrian faculties. However, the current data clearly indicate highly variable quality in geriatric pregraduate training at German and Austrian universities. Because curricula should prepare young people using competence-based training and assessment methods, room for improvement remains not only in terms of structure, but also regarding quality of training to develop self-directed life-long learners.

P276
Vergleich von MMSE und TICS-m in der Detektion kognitiver Defizite beim stationären geriatrischen Patienten

M. Scheider1, A. Dettmer-Flügge1, D. Schmidt1, R. Schulz2, M. Gogol1
1Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland, 2Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Kognitive Defizite beim älteren Patienten stellen ein häufiges Problem dar. Der in Deutschland in der klinischen Geriatrie überwiegend gebräuchliche MMSE (Mini Mental Status Examination nach Folstein) hat sich – wie auch international – bewährt, erfordert aber einen Zeitaufwand von 15–20 Minuten. Das Telephone Interview for Cognitive Status-modified (TICS-m) ist kürzer und potentiell zeitsparender sowie frei verfügbar.

Fragenstellung: Im Rahmen einer psychometrischen Vergleichsstudie wurden MMSE und TICS-m als Befragungsinstrumente in einer Face-to-Situation untersucht.

Methodik: Prospektive Vergleichsuntersuchung aller Patienten, die in die Studie einwilligen im Zeitraum 01.09. bis 31.12.2011. Die Studie ist durch die Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen genehmigt.

Setting: Geriatische Klinik mit Akut-, Frührehabilitations- und weiterführenden Rehabilitationsbereich.

Ergebnisse: Insgesamt 267 [107 Männer (M), 160 Frauen (F)] Patienten wurden eingeschlossen, wegen inkompletter Datensätze wurden 17 M und 18 F von der Berechnung ausgeschlossen. Die Männer sind mit 76,29±9,53 jünger als die Frauen (82,03±7,60 a), der mittlere MMSE betrug 23,26±4,51 (M) bzw. 22,42±5,21 (F) Punkte. Der mittlere TICS-m betrug 10,43±3,23 (M) bzw. 9,16±3,80 (F) Punkte. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson betrug 0,637 (M) und 0,665 (F).

Diskussion: Im untersuchten Setting zeigt der TICS-m eine gute Korrelation mit dem MMSE.
P277
Kognitive Kurzteste im Vergleich zum MMSE

J. Lübbersmeyer1, A. Dettmer-Flügge1, D. Schmidt1, R. Schulz2, M. Gogol1
1Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland, 2Universität zu Köln, Lehrstuhl für für Geriatrie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Kognitive Defizite beim älteren Patienten stellen ein häufiges Problem dar. Der in Deutschland in der klinischen Geriatrie überwiegend gebräuchliche MMSE (Mini Mental Status Examination nach Folstein) hat sich– auch wie international – bewährt, erforderbt aber einen Zeitaufwand von 15–20 Minuten für die Durchführung sowie ein angemessenes (räumliches, personelles) Setting, dass in vielen Situationen, z. B. einer Zentralen Notaufnahme, nicht gegeben ist.

Fragestellung: Im Rahmen einer psychometrischen Vergleichsstudie wurden u. a. die Kurzteste BAS (Brief Alzheimer Screen), SBT und O3DY mit dem MMSE verglichen.

Methodik: Prospektive Vergleichsuntersuchung aller Patienten, die in die Studie einwilligen im Zeitraum 01.09. bis 31.12.2011. Die Studie ist durch die Ethikkommission der Ärztekammer Niedersachsen genehmigt.

Setting: Geriatrische Klinik mit Akut-, Frührehabilitations- und weiterführenden Rehabilitationsbereichen.

Ergebnisse: Insgesamt 267 [107 Männer (M), 160 Frauen (F)] Patienten wurden eingeschlossen, wegen inkomplettierter Datensätze wurden 17 M und 18 F von der Berechnung ausgeschlossen. Die Männer sind mit 76,29±9,33 a jünger als die Frauen (82,03±7,60 a), der mittlere MMSE betrug 23,26±4,51 (M) bzw. 22,42±5,21 (F) Punkte. Der BAS betrug 21,45±8,94 (M) bzw. 19,93±9,36 (F), der SBT 9,82±6,62 (M) bzw. 9,73±7,57 (F) und der O3DY 6,05±2,45 (M) bzw. 5,77±2,46 (F).

Korrelation r nach Pearson für BAS/SBT/O3DY betrug für Männer 0,797/−0,795/0,785 und für Frauen 0,761/−0,788/0,764.

Diskussion: Im untersuchten Setting zeigten die Kurztests BAS, SBT und O3DY eine sehr gute Korrelation mit dem MMSE aus. Nicht beantwortet werden kann die Frage, ob diese Teste in einem anderen Setting wie z. B. einer Zentralen Notaufnahme, nicht gegeben ist.

P278
Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie bei geriatrischen Patienten. Ergebnisse einer retrospektiven monozentrischen Studie

T. Geisel1, M. Bach2, B. Schulze1, J. Stein4
1Crohn Colitis Centrum, Frankfurt, Deutschland, 2St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt, Geriatrie Klinik, Frankfurt, Deutschland, 3St. Elisabethen Krankenhaus Frankfurt, Geriatrie Klinik, Frankfurt, Deutschland, 4Krankenhaus Sachsenhausen, Gastroenterologie / Ernährungsmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund/Ziel: Legt man die WHO-Kriterien zugrunde (Hämoglobin (Hb) < 13 g/dl bei Männern; Hb < 12 g/dl bei Frauen) weisen etwa 11 % der Männer und 10 % der Frauen über 65 Jahren eine Anämie auf. Bei den über 85-jährigen sind 20 - 26 % betroffen. Folge der Anämie ist primär die Reduktion funktioneller Kapazitäten und der Lebensqualität. Beim alten Menschen kommt es zudem zu einem negativen Einfluss auf die Mobilität mit erhöhtem Sturzrisiko (1,2,3). Ziel dieser Studie war es daher, Daten zur Prävalenz, den Ursachen und dem Management der Eisenmangelanämie bei geriatrischen Patienten in Deutschland auszuwerten, da solche Angaben nur spärlich vorhanden sind.

Methoden: Von März 2010 bis März 2011 wurden Daten von 495 (166 Männer, 329 Frauen) stationären Patienten einer geriatrischen Klinik in Frankfurt mit einem Durchschnittsalter von 83 Jahren retrospektiv ausgewertet. Anämie- bzw. Eisenstoffwechselparameter wurden mittels Hb- (386/405; 93,3 %), Folsäure- (357/405; 88,1 %) /VitaminB12-Spiegel (372/405; 91,9 %), Serumferritin (388/405; 95,6 %) und Transferrinsättigung (TSAT) (404/405; 99 %) bestätigt. Die Klassifikation der Anämieformen erfolgte nach Weiss und Goodnough (3) mittels Bewertung von Hb-, Ferritin- und CRP-Werten (386/405; 95,3 %).

Ergebnisse: Bei 76 % der Patienten (Männer 80 %; Frauen 72 %) bestand eine Anämie. Die Serumferritinwerte lagen im Mittel bei 315,7 µg/l (Männer 373 µg/l; Frauen 257,84 µg/l), wobei sich bei fast allen Patienten der Ferritinwert im oder über dem Normbereich befand. Eine erniedrigte TSAT (< 16 %) fand sich bei 41,1 %. Hauptursache der Anämie war die Anämie chronischer Erkrankung oder eine Mischarmform mit der Eisenmangelanämie. Im Rahmen ihres Aufenthaltes erhielten 41 % der Eisenmangelpatienten eine Substitution (10 oral, 37 i.v.). Trotz einer mangenmäßig unzureichenden i.v. Gabe kam es zu einem mittleren Hb-Anstieg von 1 g/dl innerhalb von 2 Wochen.

Schlussfolgerung: Im Rahmen der Studie fand sich bei Dreiviertel der Patienten eine Anämie. Häufigste Anämieform war die Anämie chronischer Erkrankung oder eine Mischarmung. Dennoch erhielt die Mehrzahl der Patienten keine oder eine nur unzureichende Eisengabe. Die Daten verdeutlichen, dass Diagnostik und Therapie der Eisenmangelanämie auch bei hochbetagten geriatrischen Personen in Deutschland verbessungswürdig sind.

Quellen: (1) Beris P, Muñoz M, García-Ercé JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. Br J Anaesth. 2008 May; 100:599-604
(2) Guralnik JM et al. Hematology 2005; 528-532
(3) Stauder R et al. Eur J Ger 2005; 7:176-181
(4) Weiss G, Goodnough LT N Engl J Med 2005; 325:1011-1023
**P280**

Etablierung einer gaschromatographischen Methode zur Untersuchung von Fettsäureprofilen von Blut und Gewebe

T. Laurentius¹, C. Sieber², L. Bollheimer¹, R. Kob²

¹Klinikum Nürnberg, II.Medizinische Klinik - Geriatrie, Nürnberg, Deutschland, ²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns (Geriatrie), Nürnberg, Deutschland, ³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Sarkopenie ist ein über die Altersnorm hinausgehender Verlust an Muskelmasse, Muskelkraft und / oder Muskelaußerdauer. In einer eigenen tierexperimentellen Studie ist es uns gelungen, im Modell der alternden Hochfettiere (Alter bis zu 21 Monate) wurden über SPE-Säulen aufgereinigt und fraktionell in den Untergruppen Cholesterinester, Phospholipide und Triglyceride eluiert. Die gewonnen Untergruppen wurden hydrolisiert und zur Verbesserung der analytischen Auftrennung anschließend methyliert. Zur Analyse wurde eine Gaschromatografie mit einer polaren BPX-70-Säule durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Identifikation der Inhaltsstoffe über ein Quadrupelpol- Massenspektrometer.

**Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** Es ist uns gelungen, eine Methode zur Aufarbeitung sowohl der Plasma als auch der Muskelproben zu etablieren und eine Trennung der Fettsäuren in ihre Hauptgruppen zu erreichen. Die einzelnen Fettsäurenmoleküle konnten in der Chromatographie vollständig voneinander getrennt werden. Dadurch war es uns möglich alle Lipidbestandteile der Proben parallel zu identifizieren. Folglich haben wir nunmehr die Möglichkeit, im kontrollierten Setting das Tierexperimenten potenzielle Fettsäure-Marker der Hochfettinduzierten Sarkopenie zu identifizieren. Die Neutablierung dieser Methodik stellt einen Fortschritt in der Klärung des pathogenetischen Zusammenhangs von Fehlernährung und Sarkopenie dar.

**P281**

Vorschlag der Einrichtung einer E-Learning-Plattform zur Verbesserung der Ausbildung in der Altersmedizin

N. Jacobsen¹, M. Gogol²

¹Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

Eine sinnvolle Ergänzung von Vorlesungen und Seminaren im Querschnittsfach Geriatrie ist, dass er überwiegend als reiner Frontalunterricht in Form einer Vorlesung präsentiert wird. Dieser reine Frontalunterricht ist wenig effektiv und würde durch eine Fall- und problemlosungs-oriente Plattform sinnvoll ergänzt. Durch Interaktion mit anderen Studierenden über die E-Learning-Plattform besteh die Möglichkeit des Austausches und die Möglichkeit gemeinsam Lösungsansätze für Fallbeispiele zu erarbeiten. Bearbeitete Fallbeispiele und Lösungsansätze können auf der Plattform hinterlegt werden und im Verlauf weiter bearbeitet werden und zur Diskussion anderen Studierenden zur Verfügung gestellt werden. Auf der Plattform hinterlegte Musterlösungen dienen der Lernzielkontrolle und dem Erwerb von Entscheidungshilfen. Die Musterlösungen zeigen die Herangehensweise an die geschilberten Fallbeispiele auf und vermitteln durch kurze, anhängende Texte Hilfestellungen in Bearbeitung der Fälle sowie klinische Basisinformationen zum bearbeiteten Fragenkomplex. Angefügte und verlinkte Literaturzitate geben den Studierenden die Möglichkeit sich über die Plattform weiter mit Fachliteratur vertraut zu machen. Die Plattform bietet weiter die Möglichkeit sich anschließend an die Fallbearbeitung mit den Dozenten über die Problematik austauschen und gibt Raum für Diskussionen. Hierbei besteht die Möglichkeit, dass der Studierenden vorab bearbeiteten Lösungsansätze zu präsentieren und weitere Fragen und Entscheidungsansätze gemeinsam zu überdenken bzw. zu entwickeln. Neben der Bearbeitung von zahlreichen Fallbeispielen auf der E-Learning-Plattform wäre es hilfreich für die Studierenden bereitgestellte Handouts zu Vorlesungen und Seminaren einsehbar. Übungsklausuren geben den Studierenden die Chance selbstständige Lernzielkontrollen durchzuführen. Eine E-Learning-Plattform bietet ferner die Möglichkeit zur Evaluation der Plattform und ihrer Inhalte. Neben der Bearbeitung von zahlreichen Fallbeispielen auf der Plattform kann somit angewendet und verfestigt durch angefügte Befunde, Labordaten etc. komplementiert. Das in der Plattform präsentierte Wissen kann somit angewendet und verfestigt durch angefügte Befunde, Labordaten etc. komplementiert. Das in der Plattform präsentierte Wissen kann somit angewendet und verfestigt durch angefügte Befunde, Labordaten etc. komplementiert.
Posterpräsentationen

P282
Eisenmangel bei sekundärem Restless-Legs-Syndrom (RLS) in der Geriatrie – eine retrospektive Prävalenzanalyse mit systematischer Literaturrecherche
B. Lieske1, R. Schulz2, G. Röhrig3
1Universität zu Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland, 2Universität zu Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland

Einleitung. Die Prävalenz von RLS steigt im Alter auf etwa 20%. Eine wichtige Ursache für die sek. Form ist ein Eisenmangel; Eisen ist essentiell für die Dopaminsynthese. Durch den RLS verbundenen Schlafrhythmus treten Folgeerscheinungen wie chronische Müdigkeit, Stürze, Depressionen und Gedächtnisstörungen auf. Bei der Therapie mit Dopaminagonisten ist die Augmentation der Symptomatik ein großes Problem. Diese wird wahrscheinlich durch eine Erhöhung des D1/D2-Rezeptorverhältnisses ausgelöst. Ein Eisenmangel mit und ohne Anämie erhöht durch mangelnde körpereigene Dopaminsynthese in der Tat die Symptomatik RLS. Folgerichtig eignet sich die Eiserne Substitution nicht nur zur Behandlung der Anämie, sondern auch zur Symptomtherapie von RLS. Somit ist die Prävalenz von Eisenmangel bei Patienten mit sek. RLS ein wichtiger parameter, um die Symptomatik zu evaluieren.

Material und Methode. Retrospektive Analyse von stationären Patienten mit sek. RLS der Jahre 2009–2011 im St. Marien Hospital, Köln. Nach Prävalenzanalyse des Eisenmangels an Hand der Laborparameter erfolgte Medikationsanalyse in Patientenakten begleitet von systematischer Literaturrecherche hinsichtlich leitliniengerechter Therapie. Vorläufige Ergebnisse. 58 Patienten (4 Patienten nicht bewertbar), mittleres Alter: 80 J., mittlere VWD: 20 d (Tab. 6). Vorläufige Schlussfolgerungen. Elf von 13 Patienten wurden nach LL therapiert. Dies ist jedoch schwierig auf den geriatrischen Bereich übertragbar, da Ferritin oft trotz Fe-Mangel normal. Daher hätten mehr Patienten von einer Fe-Gabe profitieren können. Zur Identifizierung eignen sich andere Anämieparameter besser als das in der LL empfohlene Ferritin. Diese gilt es im weiteren Studienverlauf zu identifizieren und somit eine Empfehlung für den geriatrischen Alltag zu erstellen.

Tab. 6
| Patienten | Mit Eisenmangelanämie | Ohne Eisenmangelanämie |
|-----------|-----------------------|------------------------|
| Hb (g/dL) | 10,3                  | 11,2                   |
| Ferritin (µg/L) | 172               | 478                    |
| Tfs (%)    | 12                   | 33                     |
| Eisensubstitution | 11        | 12                     |

Die Kontrollgruppe umfasst 196 Patienten mit Erkrankungen außer C- und D-Diagnosen nach ICD 10, bestehend aus 69,9% Frauen und 30,1% Männern; mittleres Alter: 81 Jahre. Ergebnisse. In beiden Kollektiven konnte in allen erhobenen Assessmenttests mit Ausnahme der GDS statistisch eine signifikante Verbesserung zwischen Aufnahme- und Entlasswert nachgewiesen werden. Der GDS-Test zeigte eher eine Stagnation und verfehlte die Signifikanz in beiden Patientengruppen mit p = 0,8 im onkologischen und p = 0,9 im nicht-onkologischen Patientenanteil. (p < 0,05, 2-seitiger T-Test für verbundene Stichproben, Signifikanzniveau 95%, Konfidenzintervall K95).

Posterpräsentationen

P285
Erfolgreiche Behandlung einer MRSA Aortenknopfendokarditis mit paravalvulärem Abszess nach Nierentransplantation.
U. Lindner1, T. Graf2, H. Lehner3, J. Knobloch4, M. Nitschke5
1Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland, 2Universität zu Lübeck, Medizinische Klinik II, Lübeck, Deutschland, 3Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland, 4Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Lübeck, Deutschland, 5Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Med. Klinik I, Nephrologie, Lübeck, Deutschland

Einführung. Eine infektiöse Endokarditis ist gekennzeichnet durch die Besiedelung des Endokards mit adhärenen Mikroorganismen. In über 30% der Fälle kann Staphylococcus aureus als Erreger der Knopfendokarditis isoliert werden. Infektionen durch Mecillin resistente S. aureus (MRSA) stellen eine besondere Herausforderung an die Therapie dar. Zur Behandlung einer MRSA verursachten Endokarditis wird eine antibiotische Kombinationstherapie u. a. mit Vancomycin empfohlen. Wird die Endokarditis durch einen paravalvulären Abzess begleitet, ist eine frühe herzchirurgische Sanierung mit Austausch der betroffenen Klappe und Drainage des Abzesses indiziert.

In dem hier beschriebenen Fall kam es bei einem Zeugen Jehovas mit Aortenknopfendokarditis vier Wochen nach erfolgreicher (Lebendspende-) Nierentransplantation (LURD) zu einer Endokarditis mit paravalvulärem Abszess und Nachweis von MRSA. Aus religiösen Gründen konnte wegen des zu erwartenden Blutverlustes eine chirurgische Sanierung nicht durchgeführt werden. Wir begannen daraufhin mit einer antibiotischen Triple-Therapie, bestehend aus Daptomycin (6 mg/kg/d), Gentamicin (3 mg/kg/d) und Rifampicin (3x/d 300 mg). Nach zwei Wochen entwickelte der Patient eine tubulointerstitielle Nephritis im Transplantat mit einer erheblichen Funktionsverschlechterung, die nach Ausschluss anderer Ursachen auf Rifampicin oder Gentamicin zurückgeführt wurde. Die Behandlung mit Gentamicin und Rifampicin mußte daher vorzeitig beendet werden. Von einer weiteren Monotherapie mit Daptomycin wurde aufgrund einer möglichen Resistenzentwicklung unter Monotherapie abgesehen. Im Ergebnis wurde Daptomycin für weitere vier Wochen mit Linezolid kombiniert, was zu einer vollständigen Restitutie des Aortenknopfendokardium führte ohne dass der paravalvuläre Abszess weiter nachweisbar gewesen wäre. Währ.
In this study we tested the ability of a novel compound, EA-230, to improve survival and attenuate loss of kidney function in a clinically relevant model of sepsis (cecal ligation and puncture, CLP) in mice. Sepsis was induced in C57BL/6 mice by CLP. Four h postoperatively, EA-230, a tetrapeptide, was administered. Subsequently, animals were treated twice daily for four consecutive days intraperitoneally. The effects of 20, 30, 40, 50 mg/kg were compared to those of saline. Survival and renal function were monitored. Inulin- and PAH-clearance were used to measure glomerular filtration rate and renal blood flow. Furthermore, extravasation of leukocytes into the peritoneal cavity was measured.

Methods: Sepsis was induced in C57BL/6 mice by CLP. Four h postoperatively, EA-230, a tetrapeptide, was administered. Subsequently, animals were treated twice daily for four consecutive days intraperitoneally. The effects of 20, 30, 40, 50 mg/kg were compared to those of saline. Survival and renal function were monitored. Inulin- and PAH-clearance were used to measure glomerular filtration rate and renal blood flow. Furthermore, extravasation of leukocytes into the peritoneal cavity was measured.

Results: Treatment with EA-230 improved survival in a dose-dependent manner. All saline-treated control animals died within 5 days after CLP, whereas treatment with EA-230 improved survival significantly in a dose dependent manner. The best result was obtained with 50mg/kg of EA-230 (43.8% survival after two weeks). Serum creatinine and BUN increased markedly 24 hours after CLP. EA-230 attenuated the increase in BUN and creatinine in a dose-dependent manner. After treatment with EA-230, the increase in BUN and creatinine was significantly lower (p<0.05) 36h post-CLP in the EA-230 treated animals vs those treated with saline. Furthermore, transmigration of leukocytes into the peritoneal cavity was significantly reduced by EA-230.

Conclusion: EA-230 is a novel and promising therapeutic agent for preventing acute kidney injury in sepsis. Its beneficial effect is associated with an improvement in renal hemodynamics.

Methoden: Alle Ärztinnen und Ärzte sowie alle examinierten Krankenpflegekräfte der I. Medizinischen Klinik wurden schriftlich kontaktiert. Sie erhielten einen Fragebogen (Abb.1), der in einem beiliegenden Rückumschlag ohne Personen- oder Stationsbezug zurückzusenden war. Der Fragebogen basierte auf Richtlinien der Abteilung für Krankenhausthygiene sowie aktueller Literatur.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 59 des ärztlichen und 122 des pflegerischen Personals der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz befragt. Der Rücklauf der Umfrage betrug 75% bei ärztlichen und 46% bei pflegerisch tätigen Mitarbeiter, so dass insgesamt 100 vollständig ausgefüllte Fragebögen vorlagen. 100% der Ärzte und 84% der Pflegekräfte wussten, dass CDAD durch Bakterien ausgelöst wird. Dass eine antibiotische Therapie einen Risikofaktor für die Entwicklung einer CDAD darstellt, war 100% des ärztlichen und 89% des pflegerischen Personals bekannt. Dahingegen wussten nur 23% bzw. 2% der Befragten, dass die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren das Risiko ebenfalls erhöht. Zwar war 89% der Ärzte und 59% der Pflegekräfte klar, dass die gebildeten Sporen eine hohe Umweltresistenz besitzen und 91% aller Befragten, dass es sich um eine kontagiöse Erkrankung handelt, allerdings gaben nur 60% aller Befragten an, dass nach Kontakt mit einem an CDAD erkrankten Patienten neben einer Händedesinfektion auch ein Waschen der Hände erforderlich ist. Bezuglich Entisolation und Reinigung des Patientenzimmers war 45% des ärztlichen und 16% des pflegerischen Personals bewusst, dass dies 48 Stunden nach dem letzten ungeformten Stuhl erfolgen kann. Die erforderliche Meldung an das Gesundheitsamt einer schwer verlaufenden CDAD war 43% der ärztlichen und 36% der pflegerisch tätigen Mitarbeitern bekannt.

Schlussfolgerung: Der Wissenstand zur Erkrankung und ihrer Pathogenese von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöe (CDAD) ist unter den ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern hoch. Allerdings liegen nur zum Teil Kenntnisse dazu vor, dass die besonders durch Händekontakt übertragten Sporen ein Waschen der Hände erforderlich machen. Auch die Kriterien zur Entisolation sind oft nicht bekannt. Entsprechende Fortbildungsmaßnahmen sind erforderlich und bereits geplant.

P287 Wissensstand von Ärzten und Pflegepersonal zu Hygienemaßnahmen bei Clostridium difficile assoziiertem Diarrhoe in der Klinik: Gibt es Handlungsbedarf?

Y. Alt1, J. Kittner1, W. Kohnen2, B. Jansen2, P. Galle1, M. Schuchmann1
1Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland, 2Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Medizinische und pflegerische Mitarbeiter wissen, dass die gebildeten Sporen eine hohe Umweltresistenz besitzen und 91% aller Befragten, dass es sich um eine kontagiöse Erkrankung handelt, allerdings gaben nur 60% aller Befragten an, dass nach Kontakt mit einem an CDAD erkrankten Patienten neben einer Händedesinfektion auch ein Waschen der Hände erforderlich ist. Bezuglich Entisolation und Reinigung des Patientenzimmers war 45% des ärztlichen und 16% des pflegerischen Personals bewusst, dass dies 48 Stunden nach dem letzten ungeformten Stuhl erfolgen kann. Die erforderliche Meldung an das Gesundheitsamt einer schwer verlaufenden CDAD war 43% der ärztlichen und 36% der pflegerisch tätigen Mitarbeitern bekannt. Dass eine antibiotische Therapie einen Risikofaktor für die Entstehung einer CDAD darstellt, war 100% des ärztlichen und 89% des pflegerischen Personals bekannt. Dahingegen wussten nur 23% bzw. 2% der Befragten, dass die Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren das Risiko ebenfalls erhöht. Zwar war 89% der Ärzte und 59% der Pflegekräfte klar, dass die gebildeten Sporen eine hohe Umweltresistenz besitzen und 91% aller Befragten, dass es sich um eine kontagiöse Erkrankung handelt, allerdings gaben nur 60% aller Befragten an, dass nach Kontakt mit einem an CDAD erkrankten Patienten neben einer Händedesinfektion auch ein Waschen der Hände erforderlich ist. Bezuglich Entisolation und Reinigung des Patientenzimmers war 45% des ärztlichen und 16% des pflegerischen Personals bewusst, dass dies 48 Stunden nach dem letzten ungeformten Stuhl erfolgen kann. Die erforderliche Meldung an das Gesundheitsamt einer schwer verlaufenden CDAD war 43% der ärztlichen und 36% der pflegerisch tätigen Mitarbeitern bekannt. Allerdings liegen nur zum Teil Kenntnisse dazu vor, dass die besonders durch Händekontakt übertragten Sporen ein Waschen der Hände erforderlich machen. Auch die Kriterien zur Entisolation sind oft nicht bekannt. Entsprechende Fortbildungsmaßnahmen sind erforderlich und bereits geplant.
bei Zahnärzten und 64% bei Ärzten 12 Monate vor versus 14-25 Monate nach Leitlinieneinführung.

**Konklusion**: Erste epidemiologische Daten aus England belegen die klinische Korrektheit der evidenzbasierten Begrenzung der medikamentösen IE-Prophylaxe in den internationalen Leitlinien 2007. Und mehr noch kam es nach radikaler völliger Streichung der Antibiotikaprophylaxe in England nichtsignifikant zu mehr infektiösen Endokarditiden (vor allem Erwachsenendaten). Dies zeigen auch erste IE-Registerdaten für Deutschland (ALKK 2012). Kinderdaten fehlen jedoch und es bleibt für uns Erwachsenenmediziner und Kinder- und Jugendarzte weiter wie bisher beim Höchstrisiko-Verfahren sowie pathophysiologischen IE-Verständnis, d.h. auch Indikation zur medikamentösen IE-Prophylaxe bei signifi-kanter Jet-Lasion durch angeborenen Herzfehler. Beson-ders wichtig ist konsequente Zahnprophylaxe und Umgebungsprophylaxe sowie stets optimale Mundhygiene. Die infektiöse Endokarditis selbst bleibt nach wie vor eine ernste Erkrankung mit weiterhin hoher Folge-Morbidity und Mortalität.

**P289 Extrakorporale Membranoxygenierung in einem Fall von akzidenteller Paraquat-Intoxikation.**

A. Bertram1, J. Hadem2, S. Kaschinski3, M. Hoeper4, G. Warnecke5, J. Kielstein1
1 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruck-erkrankungen, Hannover, Deutschland, 2 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland, 3 Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hannover, Deutschland, 4 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland, 5 Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Deutschland

Paraquat ist ein hochgiftiges Herbizid, das neben akuten Organenschäden schon in kleinsten Mengen eine schwere und meist fatale Lungenfibrose verursacht. Wir berichten über den Fall eines 23-jährigen Gärtners, der unabsicht-verursacht. Schon in kleinsten Mengen eine schwere und meist fatale Lungenfibrose entwickelte. Paraquat ist ein hochgiftiges Herbizid, das neben akuten Organschäden auch eine Lungenfibrose verursachen kann. In diesem Fall wurde ein 23-jähriger Gärtner von einer Arbeitskollegin angeschuldigt, versehentlich Paraquat eingeschleppt zu haben. Der Patient erhielt daraufhin eine Membranoxygenierung, um die Lungenfibrose zu beherrschen. Allerdings verstarb der Patient nach 32 Tagen an der Komplikationen der Paraquat-Intoxikation.

**P289** P289

**Patientensicherheit und Teamkommunikation im Rettungsdienst: Selbstverständnis und Kenntnisstand der mittleren Führungsebene in Hessen.**

M. Zimmer1, R. Waßmer2, D. Oberndörfer3, V. Wilcken4, W. Schier5, L. Latašch1, C. Byhahn6
1 Ketteler Krankenhaus Offenbach, Medizinische Klinik I, Offenbach, Deutschland, 2 Malteser Krankenhäuser St. Johannes Karmer, Abteilung für innere Medizin, Dresden, Deutschland, 3 Frankfurter Institut für Ret-tungsmedizin & Notfallversorgung (FIERN), Branddirektion Frankfurt, Frank-furt, Deutschland, 4 Hessisches Sozialministerium, Wiesbaden, Deutsch-land, 5 Amt für Gesundheit Frankfurt am Main, Frankfurt, Deutschland, 6 Klinikum der J.W. Goethe, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Frankfurt, Deutschland

**Fragstellungen**: Ziel unserer Projektgruppe war es Methoden und Prozesse zu entwickeln, um die Qualität der Patientenversorgung im Rettungsdienst zu erhöhen. Bisherige Studien zeigten eine relevante In-zidenz von in der Praxis am Patienten eingeschlagenen Fehlern und Kommunikationsfehlern in den internationalen Leitlinien [1,2]. Daraus resultierten jeweils bezogen auf das mittlere Management der Leistungserbrin-ger im Rettungsdienst folgende Grundfragen: Wie gestaltet sich das Selbstverständnis in Bezug auf unerwünschte und sicherheitsgefährdende Handlungen? Welches Selbstverständnis und Wahrnehmungen bestehen im Hinblick auf die Teamkommunikation? Besteht eine Be-triebschaft zur Auseinandersetzung mit den Themen Fehler und Kom-munikation im Rettungsdienst? Wie müssten Interventionen zu Fehler-mangement und Kommunikation gestaltet sein, um das Interesse der mittleren Führungsebene zu wecken?

**Methodik/Ergebnisse**: Unser Studienprotokoll umfasst eine papierfra-genbogen-gestützte Umfrage unter allen Leistungserbringern im hessischen Rettungsdienst. Zentral koordiniert fand eine Verteilung der Fragebögen über das hessische Sozialministerium statt. Die anonymen Fragebögen beinhalteten Single-Choice Fragen, Multiple-Choice Fra-gen, skalierte Frageverfahren und offene Fragen. Die Fragen rekrutier-ten sich aus dem hessischen Rettungsdienst. Zentral koordiniert fand eine Verteilung der Fragebögen über das hessische Sozialministerium statt. Die anonymen Fragebögen beinhalteten Single-Choice Fragen, Multiple-Choice Fra-gen, skalierte Frageverfahren und offene Fragen. Die Fragen rekrutier-ten sich aus den vier grundlegenden Themen: A) Verankerung einer Fehlerkultur im Qualitätsmanagement B) Fehler im Dienstalltag, C) Kommunikation im Dienstalltag und D) Möglichkeiten des Lernens. Abgefragt wurden u.a. die Bereiche Patientensicherheit, Risiko- und Fehlermanagement, Vorhandensein einer konstituierenden Fehlerkultur, Verständnis für Instrumente des Fehlermanagements, absolvierte und geplante Schulen zu den vorgenannten Bereichen. Abschließend wurde geprüft, ob die Teilnehmer anerkannte Fehler erklärende Modelle, wie bspw. das Käsescheibenmodell nach Reason [3], verinnerlicht haben.
Einleitung: Erste Ergebnisse zeigen ein bisher nicht dokumen-teriertes Selbstverständnis und eine Bewusstseinsbildung zu Fehlern und Kommunikationsdefiziten der mittleren Führungsebene im hessischen Rettungsdienst. Hieraus ergeben sich konkrete Schlussfolgerungen für ministeriales Handeln.

Literaturverzeichnis: 1. Waßmer R., Zimmer M., Oberndörfer D., Wilken V., Ackermann H., Breitkreutz R. (2010): Kann durch eine einfache Schulung das Kommunikations- und Patienten-Übergabemanagement in der Notfallmedizin verbessert werden? Notfall+Rettungsmedizin, Online First*, 22 Juni 2010. 2. Zimmer M., Wassmer R., Latach L., Oberndörfer D., Wilken V., Ackermann H., Breitkreutz R. (2010): Initiation of risk management: Incidence of failures in simulated emergency medical service scenarios. Resuscitation 81, 882-886. 3. Reason J. Human error. Cambridge: Cambridge University Press, 1999

Die Intubation und Beatmung war bei insgesamt 38 Patienten (35.8%) notwendig, bei 17 Patienten (16%) musste eine nichtinvasive Ventilation durchgeführt werden. Die mediane Dauer der invasiven Beatmung lag bei 7 Tagen (1 bis 32 Tage) und die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war 10 Tage (1 bis 45 Tage). Insgesamt 51 Patienten (48.1%) entwickelten eine Sepsis, davon 27 (25.4) einen septischen Schock und bei 70 Patienten (66%) waren schwere neurologische Symptome nachweisbar. Bei 97 Patienten (91.5%) wurde eine Plasmapherese durchgeführt. Die 28-Tage-Mortalität betrug 3.8%.

P292
Abhängigkeit der Meropenem-Dosierung von der Herz- und Nierenfunktion bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock

I. Tanev1, U. Tröger2, F. Wittmann3, J. Smid4, S. Bode-Böger5, A. Schmeißer6, R. Braun-Dullaues1

1Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Magdeburg, Deutschland, 2Universitätsklinikum Magdeburg, Institut für klinische Pharmakologie, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Entscheidend für den therapeutischen Erfolg bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist die frühzeitige und adäquate dosierte antibiotische Therapie. Antibiotika der ersten Wahl sind Carbapenem. Sie werden vorwiegend renal ausgeschieden. Die Nierenfunktion zeigt in der Initialphase der Erkrankung jedoch erhebliche Schwankungen, so dass die Medikamenten-Elimation schwer zu kalkulieren ist. Von besonderer Bedeutung ist der re nale Blutfluss, der in direk tem Zusammenhang mit der kardialen Leistung steht. Wir ver folgen die Hypothese, dass in der hyperdynamen Schockphase deutlich höhere Dosierungen benötigt werden als allgemein empfohlen wird.

Methoden: Retrospektiv wurden bei 111 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock zwischen Oktober 2008 und November 2012 Meropenem-Spiegelmessungen (n=299) und die darauf folgenden Dosisanpassungen mit der Berechnung der Kreatinin-Clearance (KC) nach der Cockcroft-Gault Formel korreliert. Dialysepflichtige Patienten waren ausgeschlossen. Aus der selben Gruppe wurde bei 64 Patienten die Dosisanpassungen mit den PICCO-Messungen des cardiac index (CI) (n=128) korreliert. Die Patienten wurden nach der KC in vier Gruppen – deutlich eingeschränkt (<50 ml/min), leicht eingeschränkt (50-89 ml/min), normal (90-160 ml/min) und erhöht (>160 ml/min) – eingeteilt. Die Patienten wurden nach der CLI in drei Gruppen – eingeschränkt (<2,5 l/min), normal (2,5-4,0 l/min) und erhöht (>4,0 l/min) – eingeteilt.

Ergebnisse: In 36% der Fälle war nach der Spiegelmessung eine Dosisanpassung erforderlich (bei 21% Dosiserhöhung und bei 15% Dosistrecken. Es waren tägliche Meropenem-Dosierungen zwischen 1 und 10 g notwendig. In 45 Fällen wurde eine KC unter 50 ml/min und eine mittlere Dosierung von 2,3 g/d (Bereich: 1-4 g/d) berechnet. In der Gruppe mit KC-Werten von 50-89 ml/min (n=69) betrug die mittlere Dosis 2,9 g/d (Bereich: 1,6-6,0 g/d), in der Gruppe mit KC-Werten von 90-160 ml/min (n=89) 3,6 g/d (Bereich: 1,5-8,0 g/d) und in der Gruppe mit KC-Werten >160 ml/min (n=56) 5,3 g/d (Bereich: 1,0-10,0 g/d). In 11 Fällen mit einem CI unter 5,0 l/min betrug die mittlere Dosierung 2,6 g/d (Bereich: 1,4-4,0 g/d), in 67 Fällen mit einem CI >2,5 l/min betrug die mittlere Dosierung 3,4 g/d (Bereich: 1-8,0 g/d), in 50 Fällen mit einem CI >4 g/d die mittlere Dosierung 4,5 g/d (Bereich: 1-8,0 g/d).

Disskusion: Die Dosierung von Antibiotika sollte nach Möglichkeit Serumspiegel-gesteuert erfolgen, da dieser in der Situation der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks großen Schwankungen unterworfen ist. Hinweise über mögliche Unterdosierung ergeben sich sowohl unter der üblichen hämodynamischen Überwachung (CI) als auch durch die Berechnung der KC. Das besondere Augenmerk gilt den Patienten mit erhöhtem CI und KC. Ein deutliches Überschreiten der empfohlenen Standarddosis kann dabei erforderlich sein.
Einleitung: Blutzuckerregulationsstörungen sind bei Notaufnahmepatienten häufig und gehen mit einem verschlechterten klinischen Verlauf einher (1). Diese prospektive Studie untersucht die Effekte einer frühzeitigen Identifikation und strukturierten Behandlung von hyperglykämen Patienten in der Notaufnahme.

Methoden: Prospektive Studie an allen Patienten, die über einen Zeitraum vom 1.4.2011 - 31.05.2011 in der Notaufnahme des Städtischen Klinikums München-Bogenhausen aufgenommen wurden. Entsprechend der Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) wurden alle Patienten ab einem Aufnahmeblutzucker (BZ) ≥ 140 mg/dl als hyperglykämisch angesehen und aktiv beobachtet. Bei schweren BZ-Entgleisungen (BZ ≥ 180 mg/dl) wurde Insulin nach einem vorgefertigten Basis-Bolus-Schema verabreicht und ein diabetologisches Konsil innerhalb der ersten 48 Stunden nach stationärer Aufnahme veranlasst. Die Effekte dieser Intervention auf Mortalität und Krankenhausverweildauer wurden mittels einer multivariate Regressionsanalyse getestet, die auch für BZ-unabhängige Risikofaktoren wie z.B. Alter, Creatinin u.a. Laborwerte korrigierte. Außerdem erfolgte ein Vergleich mit den Ergebnissen der GLUC-EMERGE-Studie (GES), einer Beobachtungsstudie aus dem Vorjahr, bei der eine Hyperglykämie nicht aktiv therapiert wurde.

Ergebnisse: Durch eine von der Notaufnahme getriggerte aktive Intervention konnte im Vergleich zum Kollektiv der GES eine signifikante Senkung der BZ-bedingten Liegedauerverlängerung erreicht werden (50% bei allen BZ-gestörten Patienten (≥0,6 d) bzw. 60% (≥1,4 d) bei Patienten mit einer schweren BZ-Entgleisung). Das ursprünglich 2-fach erhöhte Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer schweren BZ-Entgleisung gegenüber normoglykämen Patienten (GES: p<0,01) konnte durch das o.g. Maßnahmenbündel auf das Niveau der normoglykämen Patienten gesenkt werden.

Schlussfolgerung: Ein frühzeitiges und systematisches Eingreifen bei Patienten mit einer BZ-Regulationssstörung in der Notaufnahme führt zu einer signifikanten Senkung von Liegedauer und Mortalität und hat somit erhebliche Konsequenzen für Patient und Krankenhaus.

E. Zelihic1, T. Siegmund2, B. Poneleit2, C. Dodt2
1Städtisches Klinikum München Bogenhausen, Notfallzentrum, München, Deutschland, 2Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Deutschland, 3Städtisches Klinikum München Bogenhausen, Notfallzentrum, München, Deutschland, 4Klinikum München-Bogenhausen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Deutschland, 5Städtisches Klinikum München Bogenhausen GmbH, Chefarzt der Pränklinik, Interdisziplinäre Notaufnahme, München, Deutschland

P294

ExplainTB! - Audiovisuelle point-of-care Aufklärung für fremdsprachige Patienten

C. Herzmann1, S. Gieren2, G. Günther3, S. Ehlers3
1Forschungszentrum Borstel, Klinisches Studienzentrum, Borstel, Deutschland, 2FictionZweiNull, Hamburg, Deutschland, 3Forschungszentrum Borstel, Borstel, Deutschland

Hintergrund: Tuberkulose ist weltweit eine der Infektionen, die am häufigsten zum Tode führen. Laut WHO sind auf die Weltbevölkerung mit dem Erreger, Mycobacterium tuberculosis infiziert. Jedes Jahr erkranken weltweit über 9 Millionen Menschen an TB, in Europa knapp eine halbe Million, in Deutschland ca. 4500. Ein großer Teil der Tuberkulosepatienten hat einen Migrationshintergrund. In Skandinavien sind über 50% der erfassten Patienten Ausländer, in Zentraleuropa 25-50%. Viele dieser Patienten können sich daher mit dem Arzt nicht verständigen, etliche sind Analphabeten. Konventionelle Aufklärungs- materialien oder ein ärztliches Gespräch können nicht verwendet werden, um die Betroffenen und ihre Familien über die Erkrankung aufzuklären. Auch fremdsprachiges schriftliches Informationsmaterial ist nicht immer verfügbar, evtl. veraltet oder spiegelt nicht die Situation des Patienten wider. Die Aufklärung und informationelle Einbindung dieser vulnerablen Population durch niederschwellige, unmittelbar verfügbare, aktuelle, audiovisuell vermittelte Informationen ist somit eine medizinische, epidemiologische und humanitäre Notwendigkeit.

Projektbeschreibung: Das Projekt ExplainTB! baut eine Mediathek von Filmen und anderem Aufklärungsmaterial auf, die über jedes Smartphone zugänglich ist. Die einzelnen Filme sind in mehreren Sprachen verfügbar, bedienen unterschiedliche Inhalte (Diagnostik, Pathogenese, Therapie, Transmission, Prävention) und können je nach Bedarf individuell zusammengestellt werden. So können z.B. spezifische Anforderungen an die Aufklärung eines Patienten (z.B. Nebenwirkungen einzelner Medikamente) audiovisuell erfüllt werden. Das zentrale Element ist ein Poster mit QR-Codes über das ein Standard-Aufklärungsfilm in unterschiedlichen Sprachen abrufbar ist. Es die Möglichkeit, sich diese QR-Code-Poster individuell zusammustellen, je nach Bedarf an Sprachen. Über die Website sind zudem schriftliche Aufklärungs- materialien verfügbar, die dem Patienten am Ende des Films zur Nachbereitung gegeben werden. Zudem stehen die Filme in hochauflosender Qualität zur Verfügung und können über die Website bezogen werden. Für Ärztinnen und Ärzte gibt es darüber hinaus ein Smartphone-App, die Aufklärungsfilm auch ohne QR-Code verfügbar macht. Die App erlaubt, auch individuelle Filme zur Therapieaufklärung zusammustellen.

Zielgruppe: Die Informationen, die vermittelt werden, sind an Patienten und deren Angehörige gerichtet. Diese können jederzeit selbst auf die Filme zugreifen (z.B. QR-Code-Poster im Wartebereich des Gesundheitsamts). Zudem erleichtert die point-of-care Verfügbarkeit der Videos über Smartphones auch die Arbeit von Ärzten, Pflegenden, Sozialarbeiterin. Das bisherige Kommunizieren „mit Händen und Füßen“ entfällt, in dem man dem Betroffenen ein Video zeigen kann.
**Epidemiologie / Versorgungsforschung 2**

**P295**
**Mobilität und sportliche Aktivität bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen**

D. Huscher¹, A. Pfäfflin¹, S. Bischoff², G. Hoese³, M. Thun⁴, S. Wassenberg⁴, A. Zink⁵
¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland, ² Praxis für Innere Medizin / Rheumatologie, Stadthagen, Deutschland, ³ Uniklinik Frankfurt, Rheumatologie, Frankfurt, Deutschland, ⁴ Evangelisches Fachkrankenhaus, Rheumaklinik, Ratingen, Deutschland

**Zielsetzung:** Physiotherapie wird zunehmend weniger durch die Krankenversicherung getragen, gleichzeitig lautete das Jahresmotto der Rheumaliga in 2012 „Rheuma braucht Bewegung“. Wir haben untersucht, wie sportlich aktiv Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Vergleich zur Normalbevölkerung sind und dabei ihre funktionalen Einschränkungen und der Lebensqualität einschätzen.

**Methoden:** Aus den Daten der Kerndokumentation der regionalen kooperativen Rheumazentren wurden Patienten aus dem Jahr 2010 mit gescicherter rheumatoide Arthritis (RA) oder ankylosierender Spondylitis (AS) bezüglich sportlicher Aktivität und Lebensqualitätsindikatoren untereinander und mit alters- und geschlechtsadjustierten Bevölkerungsdaten verglichen.

**Ergebnisse:** Der Frauenanteil lag bei 74% für RA und 35% für AS, das mittlere Alter betrug 61 bzw. 49 Jahre, die Krankheitsdauer im Median 8,3 und 13,6 Jahre. Gar keinen Sport zu treiben gaben Patienten mit RA auf 40% deutlich häufiger als AS-Patienten mit 25% an. Auch alters- und geschlechtsadjustiert blieb dieser Unterschied in variabler Ausprägung bestehen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung waren aber Rheuma-Patienten in den Altersgruppen ab 30 Jahren etwa gleich häufig (RA) oder höher (AS) sportlich aktiv. Der Einfluss der Krankheit kam bei der Dauer der sportlichen Aktivität zum Tragen: während in der Bevölkerung 29-46% der Frauen und Männer ≥2h/Woche Sport treiben, waren es bei den Rheumatpatienten nur 5-29%. Sportlich aktive Patienten gaben bei den Fragen des EuroQol zu Beweglichkeit, Selbstversorgung oder allgemeine Tätigkeiten deutlich häufiger an keine Einschränkungen zu erleben. Entsprechend hatten sie bessere FFBH/BASFI-Werte, schätzten ihren allgemeinen Gesundheitszustand positiver ein und litten seltener unter Erschöpfung und Müdigkeit. Der Anteil untergewichtiger Patienten war in beiden Aktivitätsgruppen gleich, bei inaktiven Patienten ab 45 Jahren war ein BMI ≥30 häufiger. Der Frauenanteil lag bei 74% RA und 35% AS.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit RA und AS sind vergleichbar bzw. sogar häufiger sportlich aktiv als die geschlechts- und altersadjustierte Normalbevölkerung, dabei ist aber die Dauer der sportlichen Aktivitäten kürzer. Vor allem bei AS-Patienten zeichnet sich eine erfolgreiche Umsetzung der ASAS/EULAR-Leitlinien, zu regelmäßigen Bewegungsübungen anzuregen, ab. Sportlich aktive Patienten berichten eine bessere Lebensqualität.

**P296**
**Wissen über Schlaganfallsymptome unter Diabetikern: Einfluss von Bildung, Migrationsstatus und Alter**

Y. Driouach-Bleckmann¹, P. Berndt¹, S. Reinders¹, S. Gesenhues¹, B. Weltermann¹
¹ Universitätsklinikum Essen, Institut für Allgemeinmedizin, Essen, Deutschland

**Einleitung und Studienfrage:** Bei Schlaganfallsymptomen ist die schnellstmögliche Behandlung in einer geeigneten Klinik zur Erreichung des optimalen Gesundheitszustandes notwendig. Voraussetzung für eine frühzeitige Klinikaufnahme ist ein guter Kenntnisstand von Schlaganfallwarnzeichen. Es gibt keine Erkenntnisse über den Wissensstand von Diabetikern, insbesondere Migranten mit Diabetes.

**Methodik:** In einer universitären hausärztlichen Lehrpraxis, die im DMP Diabetis auch viele Migranten aus der Türkei betreut, wurde eine Querschnittsstudie zum Schlaganfallwissen unter 250 Diabetikern durchgeführt. Die Ergebnisse des standardisierten Fragebogens, der wahlweise in deutscher oder türkischer Sprache ausgefüllt wurde, wurden mit Hilfe von SPSS on Windows Version 20 ausgewertet. Nach der Befragung erhielten alle Teilnehmer Informationen zu Schlaganfallwarnzeichen. Es wurde analysiert, wie gut das Symptomwissen unter Diabetikern ist und ob dies durch Bildung, Migrationsstatus und Alter beeinflusst wird.

**Ergebnisse:** Die Teilnehmer Quote betrug 92,4%. Die Diabetiker kannten durchschnittlich 1,6 Schlaganfallsymptome: ein Symptom kannten 22,9% der Befragten, zwei Symptome 28,9% und drei oder mehr 23,8% der Teilnehmer. Gutes Schlaganfallwissen war mit folgenden Charakteristika assoziiert: ≥ acht Jahre Schulbildung (p=0,0001), Migrationsstatus ≥ 2. Generation oder deutsche Herkunft (p=0,003), Selbsteinschätzung „habe hohes Risiko für Schlaganfall“ (p=0,004), gute Sprachkenntnisse (p=0,009), höchstens zwei Kinder in Haushalt (p=0,013) und Haushalt mit einer Generation (p=0,014). Die logistische Regression bestätigte den Einfluss von guten Sprachkenntnissen (p=0,048) und Lebensumständen mit einer Generation im Haushalt (p=0,029), während Alter und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss hatten.

**Diskussion:** Unsere Studie zeigt, dass das Schlaganfallswissen bei Diabetikern verbessert werden muss. Informationskampagnen sollten auch Migranten als Zielgruppe berücksichtigen.

**P297**
**Intelligente Assistenzsysteme am Beispiel „WohnSelbst“ - Die Wohnung als Gesundheitsstandort**

U. Sizdorf¹, A. Hartmann²
¹ HSK Wiesbaden, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Immunologie, Nephrologie, Wiesbaden, Deutschland, ² Hartmann Real Estate, Bochum, Deutschland

**Einleitung und Studienfrage:** Bei Schlaganfallsymptomen ist die schnellstmögliche Behandlung in einer geeigneten Klinik zur Erreichung des optimalen Gesundheitszustandes notwendig. Voraussetzung für eine frühzeitige Klinikaufnahme ist ein guter Kenntnisstand von Schlaganfallwarnzeichen. Es gibt keine Erkenntnisse über den Wissensstand von Diabetikern, insbesondere Migranten mit Diabetes.

**Methodik:** In einer universitären hausärztlichen Lehrpraxis, die im DMP Diabetis auch viele Migranten aus der Türkei betreut, wurde eine Querschnittsstudie zum Schlaganfallwissen unter 250 Diabetikern durchgeführt. Die Ergebnisse des standardisierten Fragebogens, der wahlweise in deutscher oder türkischer Sprache ausgefüllt wurde, wurden mit Hilfe von SPSS on Windows Version 20 ausgewertet. Nach der Befragung erhielten alle Teilnehmer Informationen zu Schlaganfallwarnzeichen. Es wurde analysiert, wie gut das Symptomwissen unter Diabetikern ist und ob dies durch Bildung, Migrationsstatus und Alter beeinflusst wird.

**Ergebnisse:** Die Teilnehmer Quote betrug 92,4%. Die Diabetiker kannten durchschnittlich 1,6 Schlaganfallsymptome: ein Symptom kannten 22,9% der Befragten, zwei Symptome 28,9% und drei oder mehr 23,8% der Teilnehmer. Gutes Schlaganfallwissen war mit folgenden Charakteristika assoziiert: ≥ acht Jahre Schulbildung (p=0,0001), Migrationsstatus ≥ 2. Generation oder deutsche Herkunft (p=0,003), Selbsteinschätzung „habe hohes Risiko für Schlaganfall“ (p=0,004), gute Sprachkenntnisse (p=0,009), höchstens zwei Kinder in Haushalt (p=0,013) und Haushalt mit einer Generation (p=0,014). Die logistische Regression bestätigte den Einfluss von guten Sprachkenntnissen (p=0,048) und Lebensumständen mit einer Generation im Haushalt (p=0,029), während Alter und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss hatten.

**Diskussion:** Unsere Studie zeigt, dass das Schlaganfallswissen bei Diabetikern verbessert werden muss. Informationskampagnen sollten auch Migranten als Zielgruppe berücksichtigen.
Vorsorgeprogramm beitreten, von denen 80-100 mit Messgeräten und Kommunikationstechnik ausgestattet werden sollten. Die unbefriedigende Resonanz des Projektes trotz werbewirksamer Medienaktivität und regionaler Informationsveranstaltungen führte zur Verlagerung der Probandenakquise in eine ländliche Gemeinde. Dadurch gelang eine Anhebung der Teilnehmerzahl auf 81. Hauptbestandteile des Projektes sind ein Serviceportal zur Bereitstellung regionaler Dienstleister und ein medizinisches Kompetenzzentrum zur Kontrolle von Vitalparametern wie Blutdruck, Körpergewicht und Blutzucker sowie Beratung in Gesundheitsfragen. Es beinhaltet einen jährlichen, erweiterten Gesundheitscheck mit Risikoanalyse, persönlicher Beratung und Zuweisung in eine entsprechende Gruppe, entweder gesunder Teilnehmer oder chronisch Kranke, und die Festlegung individueller Grenzwerte für einzelne Vitalparameter. Berücksichtigt werden die Chronische Herzinsuffizienz, die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus. Schwere Polyneuropathien, Demenz oder Non-Complianz führen zum Ausschluss der Probanden. Die Vitalwerte werden durch die Teilnehmer täglich gemessen und über die bereitgestellte Technologie an das Kompetenzzentrum weitergeleitet. Dieses kontrolliert die Parameter auf der Grundlage eigens erstellter Prozesse und Handlungspfade und reagiert bei kritischen Situationen sofort durch persönliche Kontaktaufnahme. In der nach Projektverlängerung im März 2013 vorliegenden Evaluation werden Aspekte der User-Ability ebenso zu bewerten sein wie Marktfähigkeit und medizinischer Nutzen.

Abbildung: Schema der Systemarchitektur

P298
Regulatorische Unterschiede und Gemeinsamkeiten von nicht-kommerziellen Investigator Initiated Trials (IITs) im Vergleich zu kommerziellen Sponsor Initiated Trials (SITs)

U. Ullmann1, J. Metzner2, A. Hoffmann2, H. Bliesath1

1Institut für Medizin und Arzneimittelforschung GmbH, Kreuzlingen, Schweiz, 2Galmed GmbH, Gesellschaft für galenische und medizinische Forschung, Halle/Saale, Deutschland

Einleitung: Investigator Initiated Trials (IITs, Prüfer-initiierte Studien) sind klinische Prüfungen, die von nichtkommerziellen Institutionen durchgeführt werden. Die Zahl der IITs in Deutschland nimmt kontinuierlich zu, insbesondere in den Bereichen Onkologie, Rheumatologie und Infektiologie.

Methodik: Anhand der Rechtsgrundlagen werden Unterschiede und Gemeinsamkeiten zur Planung und Durchführung von IITs und SITs sowie ausgewählte Aspekte von Haftungs- und Verfahrensrisiken erläutert.

Ergebnisse: IITs werden im Gegensatz zu SITs nicht von einem Pharmauternehmen, sondern von einer primär nichtkommerziellen, juristischen oder natürlichen Person oder Forschungsseinrichtung (z.B. Universitäten, Fachgesellschaften, Prüfärzten) veranlasst und durchgeführt. Ziel eines IITs ist meist eine Verbesserung der medizinischen Behandlung mit bereits zugelassenen Arzneimitteln zu erreichen (Therapieoptimierungsstudien), also nicht die Arzneimittelzulassung und deren kommerzielle Vermarktung. Um diese Form der IITs zu unterstützen räumt der Gesetzgeber dem IIT Sponsor bestimmte Erleichterungen in Bezug auf die Konfektionierung der zugelassenen Prüfmedikation ein. Andere IITs stellen klinische Grundlagenforschung mit Prüfsubstanzen vor deren Zulassung dar. Diese Studienergebnisse können gegebenenfalls (obwohl keine SITs) für kommerzielle Arzneimittelzulassungen verwendet werden. Grundsätzlich gilt, ob eine Studie kommerzial (SIT) oder nichtkommerziell (IIT) ist, ist für die Charakterisierung als klinische Prüfung nicht von Bedeutung. Daher müssen alle IITs vollumfänglich den Regeln des Arzneimittelgesetzes und der Guten Klinischen Praxis folgen. De facto gibt es keinen Unterschied von nichtkommerziellen oder kommerziellen Sponsorenpflichten.

Schlussfolgerungen: Die rechtlichen Rahmenbedingungen zur Durchführung von IITs und SITs sind in Deutschland klar geregelt. Während die administrativen Hürden für IITs mit zugelassenen Arzneimitteln etwas vereinfacht werden, unterscheiden sich IITs mit nicht zugelassenen Arzneimitteln nicht von den Pflichten und Verantwortungen von kommerziellen SIT-Zulassungsstudien der Pharmaindustrie.

P299
Erfolgreiche Kontrolle der Krankheitsaktivität und Behandlung mit Biologika erhöhen die Lebenserwartung bei rheumatoider Arthritis

J. Listing1, J. Kekow2, B. Manger1, G. Burmester1, D. Pattloch1, A. Zink1, A. Strangfeld3

1Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland, 2Medigreif Fachkrankenhaus f. Rheumatologie und Orthopädie Vogelsang-Gomoren, Vogelsang-Gomorn, Deutschland, 3Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland, 4Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Deutschland, 5Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland, 6Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Anhand des deutschen Biologika-Registers RABBIT („Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologika-Therapie“) wurden die Einfluss von Krankheitsaktivität, körperlicher Funktion und Therapie auf das Mortalitätsrisiko bei rheumatoider Arthritis (RA) untersucht.

Methoden: Halbjährlich wurden Krankheitsaktivität (DAS28), Funktionssstatus (FbFH) und Therapie mit Biologika (bDMARDs), nichtbiologischer Basistherapie (nBDMARDs) und Glucocorticoiden (GC) dokumentiert. Mit einer Cox-Regression wurde der Einfluss zeitlich variierender Risiken wie Krankheitsaktivität, Funktionssstatus und Behandlung auf das Mortalitätsrisiko ermittelt, adjustiert für Geschlecht, Alter, 8 chronische Komorbiditäten und Rauchen.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der 8.613 Patienten mit RA betrug 55,7 Jahre, 77% waren Frauen. Die mittlere Krankheitsdauer war 10,3 Jahre, die mittlere Krankheitsaktivität (DAS28) betrug 3,7. Patienten, die kontinuierlich eine nBDMARD Therapie erhielten, hatten eine niedrigere Krankheitsaktivität (DAS28) und ein niedrigeres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten, die bDMARDs, nBDMARDs, GC oder keine Biologika erhielten.

Schlussfolgerungen: Erfolgreiche Kontrolle der Krankheitsaktivität und Behandlung mit Biologika erhöht die Lebenserwartung bei rheumatoider Arthritis (RA). Bei Patienten mit RA sollte auf eine frühzeitige und effektive Therapie der Krankheitsaktivität geachtet werden, um die Lebenserwartung zu verlängern und das Mortalitätsrisiko zu senken.
Adjustiert um Alter, Geschlecht, Komorbidität und Behandlung bedeutete jede Zunahme im DAS28 um einen Punkt eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 15% (adjusted hazard ratio [aHR]: 1.35 p=0.002). Jede Behandlung mit Glucocorticoiden erhöhte das Mortalitätsrisiko signifikant (AdjHR je 5mg/d: 1.2, p=0.003). Patienten, die aktuell oder jemals exponiert waren gegenüber Biologika hatten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko (AdjHR für TNF Inhibitoren: 0.64; für Rituximab: 0.57, für andere Biologika: 0.64).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate unterschied sich beträchtlich für Patienten mit hoher und niedriger Krankheitsaktivität im Verlauf, modifiziert durch weitere Risikofaktoren (Tabelle).

**Tabelle**: Fünf-Jahres-Überlebensraten für RA-Patienten im Alter von 65 Jahren. niedrige Krankheitsaktivität: DAS28 < 3.2, hohe Krankheitsaktivität: DAS28 > 3.1, jeweils während mehr als 80% der Beobachtungszeit

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit etablierter RA verringert eine effektive Therapie, die zur dauerhaften Senkung der Krankheitsaktivität führt, das Mortalitätsrisiko. Nach Kontrolle für demografische und klinische Parameter sowie die Behandlungswirkung (DAS28, Glucocorticoiddosis) waren Biologika mit einer niedrigeren Mortalität verbunden als nbDMARDs.

**Disclosure**: RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch Abbott, Amgen/Swedish Orphan Biovitr, Bristol Myers Squib, Essex/MSD, Pfizer, Roche und UCB unterstützt.

**P300**

**Validierung des RABBIT-Risikoscores für schwerwiegende Infektionen unter Biologika-Therapie**

A. Strangfeld1, B. Manger2, C. Eisterhues3, A. Krause4, J. Listing5, A. Zink6
1Deutsches Rheuma - Forschungszentrum Berlin, Berlin, Deutschland, 2Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik III, Erlangen, Deutschland, 3Praxis für Innere Medizin und Rheumatologie, Braunschweig, Deutschland, 4Immanuel Krankenhaus Berlin, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Deutschland, 5Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland, 6Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund**: In das deutsche Biologikaregister RABBIT („Rheumatoide Arthritis – Beobachtung der Biologikatherapie“) wurden inzwischen über 11.000 Patienten eingeschlossen und über bis zu zehn Jahre beobachtet. Mit den Daten von 2001 bis 2006 haben wir einen Risikoscore für schwere Infektionen entwickelt und 2011 publiziert (1), der es erlaubt, das Infektionsrisiko eines Patienten zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf zu bestimmen. Frühere Infektionen, chronische Grunderkrankungen, hohe Zahl von Therapieverzügen, Behandlung mit Glucocorticoiden sowie Behandlung mit einem TNFα Inhibitor waren als Risikofaktoren identifiziert worden. Wir haben den Score nun an einer neuen Stichprobe von Patienten validiert.

**Methoden**: Die Studie wurde in Deutschland, Österreich, Belgien und Polen durchgeführt. Insgesamt wurden 1.090 Patienten mit RA in das Register eingeschlossen. Der Score wurde anhand der Daten von 2001 bis 2006 entwickelt und 2011 publiziert (1).

**Ergebnisse**: Für die Validierungsstudie standen Daten von 532 RA Patienten unter anti-TNFα-Therapie und von 1468 Patienten mit nbDMARDs zur Verfügung. Wir fanden eine gute Übereinstimmung zwischen beobachteten und anhand des Risikoscores erwarteten Raten schwerwiegender Infektionen sowohl für Patienten mit niedrigem als auch für Patienten mit hohem Risiko für eine schwerwiegende Infektion. (siehe Tabelle). Der Score ist (mit DocCheck Passwort) für alle Ärzte zugänglich unter www.biologika-register.de/Risiko Score.

**Tabelle**: Beobachtete (beob.) und erwartete (erw.) Anzahl schwerwiegender Infektionen pro Jahr

Schlussfolgerung: Der RABBIT Risikoscore konnte erfolgreich validiert werden. Er ist ein hilfreiches Instrument, um in der täglichen Praxis Behandlungsentscheidungen zu unterstützen und Patienten über ihr Infektionsrisiko aufzuklären.

**Disclosure**: RABBIT wird im Rahmen eines unconditional grant durch Abbott, Amgen/Swedish Orphan Biovitr, Bristol Myers Squib, Essex/MSD, Pfizer, Roche und UCB unterstützt.

**P301**

**Sicherung der ärztlichen Versorgung durch strukturierte Weiterbildung - die Arbeitgebermarke Mittelrhein-Mosel-Hunsrück**

B. Raddatz1, M. Karch1, A. Effereem1, M. Siebolds2
1Hunsrück Klinik kreuznacher diakonie, Innere Medizin, Rheinböllen, Deutschland, 2Katholische Hochschule Nordrhein-Westfalen (KathO NRW), Köln, Deutschland

Die ärztliche Versorgung in den Krankenhäusern der ländlichen Regionen, vor allem die Besetzung der Weiterbildungsstellen wird immer schwieriger und stellt die Häuser vor existenzielle Probleme. Die Kooperation Arbeitgebermarke Mittelrhein-Mosel-Hunsrück besteht aus 6 rechtlich und wirtschaftlich unabhängigen Krankenhäusern. Ziel ist der Aufbau einer gemeinsamen Dacharbeitgebermarke, um als attraktiver Arbeitgeber wahrgenommen zu werden und im Wettbewerb um gute Mitarbeiter zu bestehen.

Mit der Gründung des Beirats für die Förderung von Gesundheiteinrichtungen Mittelrhein-Mosel-Hunsrück e. V. hat die Kooperation eine Basis geschaffen, gemeinsam Stärken zu nutzen und zu bündeln, ohne dass die Identität der einzelnen Einrichtung verloren geht. Zusammen versorgen die beteiligten Krankenhäuser über 107.000 stationäre und ambulante Fälle pro Jahr und weisen 2.500 Betten auf. Einer der Hauptpunkte ist die Überarbeitung der ärztlichen Weiterbildung in den Zielkliniken. Der Aufbau einer strukturierten Weiterbildung wird inhaltlich und wissenschaftlich durch Herrn Prof. Dr. Marcus Siebolds (kath. Hochschule Köln) begleitet. In diesem Poster wird der Neuaufbau der Weiterbildung an der Inneren Abteilung der Hunsrück Klinik kreuznacher dia- konie exemplarisch für die Mitgliedsabteilungen der Vereinsmitglieder präsentiert.
Kernpunkt der überarbeiten Weiterbildung ist ein für die jeweilige Abteilung spezifisches Weiterbildungskurriculum, welches aus einzelnen Modulen mit Fertigkeiten besteht. Zu jedem dieser Module existieren von Assistenten und Weiterbildnern erstellte Arbeitsanweisungen, in denen Hol- und Bringschuld klar definiert sind. Abgeschlossen wird jedes Modul mit einer Lernstandsrückmeldung. Diese reicht von der Erlaubnis, den Funktionsbereich eigenständig durchführen zu können, bis zur der Befähigung, andere in diesen Bereich einarbeiten zu können. Diese Rückmeldung bringt Sicherheit sowohl für den Assistenten als auch für den Weiterbildner, da hier ein Nachweis über den Kenntnissstand des Assistenten geführt werden kann.

Ergänzt wird das Curriculum durch vorbereitete Weiterbildungsgespräche. Wesentliches Element ist ein für jede Abteilung individuell erstellter Fragebogen, den Weiterbildner und Assistent vor dem Gespräch ausfüllen. Dieses Verfahren bringt den Vorteil, dass Differenzen und Übereinstimmungen gut aufgezeigt werden und man sich in dem Gespräch auf die Differenzen konzentrieren kann. Paradoxe Situationen, dass die Weiterbildung von beiden Seiten völlig unterschiedlich bewertet wird, können damit aufgezeigt und vermieden werden. Abgeschlossen wird das Weiterbildungsgespräch mit einer für beide Seiten verbindlichen Zielvereinbarung.

Abgerundet wird das Angebot durch Schulungen des Vereins. Hier werden Fortbildungen (Basic Skills, Schreibwerkstatt etc.) und Tutorenausbildungen angeboten, die die Umsetzung in den Abteilungen unterstützen.

**P302**

**Risikostratifizierung internistischer Komorbiditäten von Patienten mit Multipler Sklerose in der hausärztlichen Praxis**

B. Landers1, S. Landers1, B. Gáb-Strabas1, M. Hennerici2
1Diabetes Schwerpunktpraxis Mayen, Mayen, Deutschland

**Einleitung:** Der Progress der MS, einer Autoimmunerkrankung ist individuell sehr unterschiedlich. Langzeituntersuchungen zeigten bei einem frühen immunmodulatorischen Behandlung einen besseren klinischen Verlauf als bei unbehandelten Patienten. Wenig untersucht sind die Auswirkungen von vaskulären Risikofaktoren. Bei MS-Patienten in den meisten Fällen zwischen 20 und 40 Jahren, spielen klassische vaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie oder Diabetes zunächst für die Erkrankung keine Rolle. Aufgrund der vorgeschädigten ZNS spielen diese Faktoren eine wichtige Rolle für den Erkrankungsprogress. Studien zeigten (u.a. NORCOMS-Register) bei MS-Patienten mit zunehmendem Alter der MS-Patienten eine wichtige Rolle für den Erkrankungsprogress.

Abgerundet wird das Angebot durch Schulungen des Vereins. Hier werden Fortbildungen (Basic Skills, Schreibwerkstatt etc.) und Tutorenausbildungen angeboten, die die Umsetzung in den Abteilungen unterstützen.

**P303**

**Qualitätsmanagement in der prägraduellen Ausbildung im Fachbereich Innere Medizin – Das Grazer Modell**

R. Roller-Wirnsberger1
1Medizinische Klinik Graz, Gemeinsame Einrichtungen, Graz, Österreich, R. E. Roller2, M. Zöbl2, J. Bernhardt-Melischnig1, S. Manhal2, H.P. Dimal3, 1Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, 2Organisationseinheit für Studium und Lehre, Medizinische Universität Graz, 3Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz

**Einleitung:** Qualitätssicherung in der prägraduellen Ausbildung im Fachbereich Innere Medizin ist gemäß den Curricularen Vorgaben nach Kern die Grundlage einer zielgerichteten medizinischen Ausbildung. Dabei wird in den letzten zwei Jahrzehnten vermehrt Augenmerk auf eine kompetenzbasierte Gestaltung der Lehre gelegt. Als Basis einer solchen Entwicklung wurde unter anderem für den Fachbereich Innere Medizin, mit allen Subdisziplinen, an der Medizinischen Universität Graz ein, dem Modell der Schweiz angelehnter, Lernzielkatalog erstellt. Die Herausforderung lag in der Anpassung der bisherigen Multiple Choice basierten Prüfung (MCQ) im Fachbereich Innere Medizin an die unterschiedlichen Kompetenzlevel der einzelnen Lernziele.

**Methodik:** In der Literatur über Didaktik in der Erwachsenenbildung liegen mehrere Instrumente zur Reflexion von Kompetenzlevel vor. Auf Grund der Vorgabe einer bestehenden MCQ-Klausur im Fachbereich Innere Medizin wurde als Validierungsinstrument die Taxonomie nach Bloom gewählt. In einem zweistufigen Delphi Verfahren wurde durch neun lokale FachexpertInnen eine Zuordnung der einzelnen Stufen der Bloom’schen Taxonomie an die Kompetenzlevel des Grazer Lernzielkatalogs vorgenommen. Die nachfolgend durchgeführten Workshops zur Erstellung von MCQ Fragen (Typ A Fragen) durch Fachverantwortliche aus dem Fachbereich Innere Medizin wurden an die Nomenklatur der Bloom’schen Taxonomie angelehnt und einem zweistufigen Reviewprozess unterzogen.

**Ergebnisse:** Dieses Modell ist ein Qualitätssicherungsprozess, der die medizinisch fachgerechte und lehrtechnisch prozessorientierte Erstellung von MCQ-Fragen im Bereich der Inneren Medizin ermöglicht. Es wird sichergestellt, dass Prüfungsfragen auch die notwendigen Kompetenzen im Fachbereich überprüfen. Dieses Modell zeigt klar den Vorteil einer fächerübergreifenden Arbeit an medizinischen Universitäten zur Qualitätssicherung bei der Erstellung von Assessments.

**Metformin. (HbA1C 6.5-7%). Therapie der Dyslipidämie, Simvastatin 40 mg täglich, 1mal Ezetrol (Ziel erreicht).1 (F) 0 (M) mal Raucher, 1 (F) 0 (M) mal regelmäßig Sport (mind. 3 Std/W ).**

**Diskussion:** Die vergleichbaren Patientengruppen zeigten vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil. Die auffällig geringe Zahl Raucher/Exraucher ist evtl. auf die Schulung der Patienten im Rahmen der MS Schulungsprogrammen zurückzuführen. Aufgrund der erhöhten Prävalenz bei MS sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren leitliniengerecht eingestellt werden. Immobilität kann kardiovaskuläre Morbidität beeinflussen. Weitere Untersuchungen vor allem zur Prognose ältere Patienten erforderlich.
Wie weit darf sich ein Pharmaunternehmen in die Veranlassung, Durchführung, Auswertung und Finanzierung eines nicht kommerziellen Investigator Initiated Trials (IITs) involvieren, ohne selbst Gefahr zu laufen die Rolle des Sponsors zu übernehmen?

U. Ullmann1, J. Metzner2, A. Hoffmann2, H. Bliesath1
1Institut für Medizin und Arzneimittelforschung GmbH, Kreuzlingen, Schweiz, 2Galmed GmbH, Gesellschaft für galenische und medizinische Forschung, Halle/Saale, Deutschland

Einleitung: Investigator Initiated Trials (IITs) mit noch nicht zugelassenen Prüfsubstanzen sind für pharmazeutische Unternehmen eine attraktive und meist deutlich günstigere Alternative zu eigenen, Sponsor Initiated Trials (SITs). Finden sich Institutionen (z.B. eine Universität) oder Prüfarzte, die sich zu einer IIT Kooperation bereit erklären, werden diese in der Regel von dem Pharmaunternehmen bei der Studiendurchführung logistisch und finanziell unterstützt.

Methodik: Auf Basis der geltenden deutschen und europäischen Rechtsgrundlagen wird die Definition und Auslegung des Sponsorenbegriffs beschrieben. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Abgrenzung des Sponsorenbegriffs bei IITs und SITs gelegt.

Ergebnisse: Die europäische Richtlinie 2001/20/EG definiert den Sponsor einer klinischen Prüfung als Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die bzw. die die Verantwortung für die Einleitung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt. Diese Definition wird auch in der Richtlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP) gefunden. Dagegen bezeichnet das deutsche Arzneimittelgesetz den Sponsor als eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt. Diese Definition wird auch in der Richtlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP) gefunden. Dagegen bezeichnet das deutsche Arzneimittelgesetz den Sponsor als eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt. Beide EU Richtlinien sind aber auch Bestandteile des deutschen Arzneimittelgesetzes.

Schlussfolgerungen: Gemäß EU Recht wäre schon die geringe Beteiligung eines Pharmaunternehmens an einem IIT (z.B. Übernahme der Finanzierung) dazu geeignet, es als Sponsor oder als Co-Sponsor zu deklarieren. Nach deutschem Recht reicht die alleinige Übernahme z.B. der Finanzierung, dafür nicht aus. Nimmt das Pharmaunternehmen jedoch noch weitere Aufgaben innerhalb des IITs wahr, wie z.B. Arzneimittelsicherheit, Monitoring, eCRF, Prüfmittelmanagement oder Datenauswertung, müsste auch nach deutschem Recht das Pharmaunternehmen als Sponsor oder zumindest als Co-Sponsor deklariert werden.
| A | Baraliakos, Xenofon | P109 |
|---|---------------------|------|
| Abdollahnia, Michel | P15 | Barghan, Helen | P163 |
| Acalovschi, Monica | P181 | Baric, Bruno | P194 |
| Achenbach, H. Jost | P249 | Barreiros, Ana Paula | P40 |
| Adam, Matti | P01 | Barnteck, Matthias | P50 |
| Adams, David | P50 | Bauer, Jürgen M. | P266 |
| Aders, Hans Joachim | P96 | Bauer, Kathrin | P63 |
| Agbenyega, Tsiri | P148 | Baumann, Anne | P200 |
| Ahlbrecht, Katrin | P253 | Baumhäkel, Magnus | YIA01, P211 |
| Ahmad-Nejad, Parviz | P209 | Bazzoli, Elena | P202 |
| Ahrenstorf, Gerrit | P143 | Becher, Anne | P244 |
| Akhavanpoor, Mohammadreza | P219 | Bechmann, Lars | P56 |
| Albert, Christian | YIA02 | Bechstein, Wolf Otto | P60 |
| Albrecht, Andreas | P113 | Bechtel-Walz, Wibke | P230 |
| Albrecht, Heinz | P28, P193 | Beck, Franz-Josef | P75, P229 |
| Albrecht, Uwe | P143 | Becker, Heinrich | P291 |
| Alkhzouz, Camelia | P14, P22 | Becker, Marc | P66, P68 |
| Alsheimer, Beatrix | P258 | Becker, Rüdiger | P133 |
| Alt, Yvonne | P287 | Becker, Sven | P165 |
| Althoff, Christian | P112 | Beermann, Sandra | P158 |
| Amasheh, Salah | P31 | Behnes, Michael | P209 |
| Anders, Hans Joachim | YIA06, P87, P101, P233, P237 | Behrends, Jochen | P34 |
| Anders, Katharina | P192 | Behrens, Angelika | P183 |
| Antoch, Gerald | P107, P110, P111 | Beilfuss, Anja | P59 |
| Appel, Heiner | P116 | Belschner, Ulrike | P93 |
| Appelbaum, Sebastian | P11 | Benesova, Karolina | P263 |
| Ariza, Liana | P159 | Bennis, Sabrina | P84, P86 |
| Armstrong, Scott A. | YIA04 | Benzing, Thomas | P272, P273 |
| Arndt, Fabian | P117, P122, P123 | Berg, Christoph | P36 |
| Arnold, Sybille | P261 | Berger, Peter | P98 |
| Arreba-Tutusaus, Patricia | YIA04 | Bergmann, Manuela | P64 |
| Asbe-Vollkopf, Aida | P89 | Bernau, Christoph | P08 |
| Asperger, Walter | P175, P184 | Berndt, Matthias | P169 |
| Astrid, Mauric | P271 | Berndt, Peter | P296 |
| | | Bernreuther, Christian | P167 |
| | | Bertog, Stefan | P82 |
| | | Bertram, Anna | P289 |
| | | Bertrams, Wilhelm | P244, P248 |
| | | Bertsch, Julia | P08 |
| | | Beyer, Christian | P98 |
| | | Beyer-Westendorf, Jan | P03, P04 |
| | | Bickel, Christoph | P159 |
| | | Biermann, Teresa | P26 |
| | | Bilyy, Rostyslav | P104 |
| | | Birner, Christoph | YIA05, P215, P225, P226 |
| | | Bischoff, Sascha | P295 |
| | | Bittner, Thomas | P80, P81, P227 |
| | | Blank, Norbert | P263 |
| Name                          | Page Numbers | Name                          | Page Numbers |
|-------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| Blankenberg, Stefan           | P11          | Buesch, Monika                | P226         |
| Bliesath, H.                  | P298, P304   | Bullinger, Lars               | YIA04        |
| Block, Dirk                   | P225         | Bünning, Hildegard            | YIA09        |
| Bode-Böger, Stefanie M.       | P292         | Bünning, Jürgen               | P23, P73     |
| Bödeker, Rolf-Hasso           | P160         | Burchard, Gerd Dieter         | P144, P148   |
| Bohle, Rainer Maria           | P61          | Burkhardt, Heinrich           | P125, P131, P139, YIA08 |
| Böhmer, Michael               | YIA01, P208, P210, P211, P218, P221 | Burkhardt, Till        | P167         |
| Böhme, Judith                 | P186         | Burmester, Gerd-Rüdiger       | P262, P299   |
| Bokemeyer, Bernd              | P35          | Busca, Alessandro             | P149         |
| Bollheimer, Leo Cornelius     | P280         | Busch, Raymonde               | P63, P64, P282 |
| Bolog, Nicolaie               | P57          | Busmann, Annette              | P143         |
| Boonen, Annelies              | P120         | Busse, Marleen                | P150, P191   |
| Bopp, Tobias                  | P199         | Böttner, Stefan               | P89, P239    |
| Borggrefe, Martin             | P209         | Butz, Thomas                  | P217         |
| Bornstein, Alexander B.       | P12          | Byhahn, Christian             | P290         |
| Bornstein, Stefan             | P12, P13, P166 | C                             |             |
| Bovenschulte, Henning         | P83          | Caira, Morena                 | P149         |
| Brachmann, Johannes           | P03, P04     | Calle Serrano, Beatriz        | P37, P45     |
| Bramlage, Peter               | P221, P236   | Callhoff, Johanna             | P155         |
| Braun, Jürgen                 | P109, P115, P120, P247 | Canbay, Ali                  | P43, P55, P56, 59 |
| Braun-Dullaeus, Rüdiger       | P162, P292   | Candoni, Anna                 | P149         |
| Braune, Stephan               | P291         | Caruntu, Florin               | P46          |
| Breban, Maxime                | P118         | Cegla, Thomas                 | P265         |
| Brede, Swantje                | P169         | Cesaro, Simone                | P149         |
| Breitfeld, Philipp            | P52          | Chakalak, Denny               | P158         |
| Bremer, Birgit                | P46          | Chakupurakal, Geothy          | P65          |
| Brennan, Cameron W.           | P202         | Chavakis, Triantafyllos       | P12          |
| Brinks, Ralph                 | P107         | Chemnitz, Jens                | P65, P69, P196, P205 |
| Brix, Silke                   | P84          | Cieza, Alarcos                | P120         |
| Brochhausen, Christoph        | P09          | Clajus, Christian             | P88          |
| Brommer, Jürgen               | P132         | Claus, Ralf                   | P49          |
| Brookman-Amissah, Dominic     | P172         | Cohen, Clemens                | P242         |
| Bruch, Hans-Peter             | P73          | Coldewey, Meike               | P159         |
| Brueckmann, Martina           | P209         | Conrad, Kristina              | P116         |
| Brüggemann, Monika            | P117         | Cornberg, Markus              | P37, P39, P45, P46 |
| Brunner, Stefan               | P214         | Cornely, Oliver A.            | P145, P149   |
| Bruns, Hauke Arne             | P87          | Cramer, Jakob                 | P144, P148   |
| Bruns, Tony                   | P49, P50, P51 | Cramer, Paula                 | P64          |
| Brust, J.                     | P71          | Crivellaro, Christian         | P293         |
| Brzoska, Martin               | P89          | Csepregi, Antal               | P42          |
| Brzozowski, Tomasz            | P189         | Curescu, Manuela              | P46          |
| Bucerzan, Simona              | P14          | Czihal, Michael               | P08          |
| Bucerzan, Simona              | P22          |                               |             |
| Buchbender, Christian         | P107, P110, P111 |                               |             |
| Buchner, Stefan               | P226         |                               |             |
| Büchter, Matthias             | P55          |                               |             |
| Bücker, Arno                  | P53          |                               |             |
| Name                        | Page(s)     | Last Name                      | Page(s)     |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------|-------------|
| Dahal, Bhola K.             | P251        | Duvinage, André               | P220        |
| Daiber, Andreas             | P10         | Dämmrich, Maximilian          | P62         |
| Daralammouri, Yunis         | P74, P76    | Eberhardt, Wilfried           | P204        |
| Narayana Murthy             | YIA06, P96, P233 | Eberle, Sonja               | P03, P04    |
| de Courbiere, Felix         | P20         | Eckart, Michael J.            | P63         |
| de Rossi, Thomas            | P28         | Eckert, Siegfried             | P227        |
| de Weerth, Andreas          | P291        | Edelmann, Frank               | P220, P224  |
| DeAngelis, Lisa M.          | P202        | Effelsberg, Nora              | P264        |
| Debus, E. Sebastian         | P11         | Efferenn, Andreas             | P301        |
| Debus, Jürgen               | P206        | Egetemeyr, Daniel             | P36         |
| Demant, Kai                 | YIA09       | Ehehalt, Urs                  | P144        |
| Dengler, Christina          | P93         | Ehlers, Stefan                | P294        |
| Dengler, Thomas J.          | P219        | Ehrhardt, Sabine              | P128        |
| Deterding, Katja            | P39         | Ehrhart-Bornstein, Monika     | P12         |
| Dettmer-Flügge, Andrea      | P130, P142, P267, P276, P277 | Eichhorst, Barbara          | P64         |
| Deutzmann, Rainer           | YIA05       | Eisterhues, Christina         | P300        |
| Diebel, H.                  | P185        | Ell, Christian                | P183, P195  |
| Dickmann, Rebecca           | P266        | Elsweier, Andrea              | P43         |
| Dienes, Hans-Peter          | P46         | Elter, Thomas                 | P63, P64    |
| Dietl, Alexander            | YIA05       | Emrich, Insa Elena            | P231        |
| Dietlein, Markus            | P70         | Endemann, Dierk               | P215        |
| Disteldorf, Erik            | P86         | Engel, Markus                 | P07         |
| Distler, Alfiya             | P98         | Engelke, Angelika             | P282        |
| Distler, Jörg               | P98         | Engert, Andreas               | P69         |
| Distler, Oliver             | P98         | Englbrecht, Matthias          | P108, P113, P118, P119 |
| Dittrich, Annemarie         | P249        | Erbel, Christian              | P219        |
| Dodt, Christoph             | P293        | Erbel, Raimund                | P21, P56    |
| Dohmen, Pascal              | P03, P04    | Erdmann, Erland               | P83         |
| Döhner, Hartmut             | P63         | Erhardt, Andreas              | P46         |
| Döhner, Konstanze           | YIA04       | Eriksson, Per                 | P01         |
| Dollmann, Thomas            | P156        | Espeter, Florian              | P209        |
| Donhuijsen, Konrad          | P27         | Espinola-Klein, Christine     | P09, P10, P11 |
| Dontireddy, Daria           | P253        | Eulenbruch, Kristina           | P242        |
| Dopheide, Jörn Fredrik      | P09, P10    | Eyermann, Richard             | P77, P78, P79, P147, P170, P222, P223, P259, P288 |
| Doppler, Christopher        | P10         | Felber, Jörg                  | P29         |
| Dörfler, Arnd               | P108        | Fegbeutel, Christine          | P88         |
| Doss, Mirko                 | P89         | Felbor, Ute                   | P197        |
| Dragoteanu, Mircea          | P57         | Fellermann, Klaus             | P23, P30, P73 |
| Dragun, Duska               | YIA02       | Farnbacher, Michael           | P28, P177, P193 |
| Draube, Andreas             | P196        | Fätkenehuer, Gerd             | P145        |
| Drey, Michael               | P141        | Fegbeutel, Christine          | P88         |
| Driouach-Bleckmann, Youcef  | P296        | Felber, Jörg                  | P29         |
| Du Bois, Ilona              | P244, P248  | Feyrer, Richard               | P193        |
| Dubrau, Christin            | P123        | Fichtlscherer, Stefan         | P82         |
| Dumitrescu, Dan Lucian      | P57         | Fichtlscherer, Stefan         | P82         |
| Dumitrescu, Daniel          | P83         | Fichtlscherer, Stefan         | P82         |
Fichtlscherer, Stefan  P89  Gauss, Annika  P32
Fiedler, Roman  P92  Geiger, Helmut  P239
Fiehler, Jens  P291  Geiger, Helmut  P89
Fink, Anna-Maria  P64  Geilenkeuser, Wolf-Jochen  P207
Finzel, Stephanie  P106, P108, P113, P118, P119  Geisel, Tabea  P274, P278
Fisch, Margit  P58  Geist, Felix  P230
Fischer, Anja  P240  Gelbrmann, Cornelia  P173
Fischer, Dagmar  Y1A03  Gelbrich, Götz  P224
Fischer, Denise  P218  Gensch, Christoph  P208
Fischer, K  P60  Gerhardt, Felix  P83
Fischer, Kirsten  P63, P64  Gerken, Guido  P43, P55, P56, P59
Fischer, Reinhard  P160  Gerloff, Christian  P291
Fischer, S.  P166  GERMAN HCV STUDY GROUP, EAST  P47
Fischer, Thomas  Y1A04, P198, P201  Gesenhues, Stefan  P161, P296, P305
Fischereider, Michael  P93  Ghazy, Tamer  P95
Fischmann, Hans  P65  Gieren, Stefan  P294
Fliser, Danilo  P91, P95, P231  Gieseler, Robert  P59
Flitsch, Jörg  P167  Gillor, Daniel  P145
Föhr, Bandik  P30  Girmenia, Corrado  P149
Föhr, Bernd  P68  Girndt, Matthias  P92
Fomchenko, Elena I.  P202  Gkiouras, Georgios  P217
Forssmann, Wolf-Georg  P143  Gkrania-Klotsas, E.  P144
Förster, Robert  P206  Gladrow, Lars  P234
Fox, Hendrik  P82, P89  Glaser, Nicolas Johannes  P156
Franklin, Jürgen  P284  Gleißner, Christian  P219
Franz, Wolfgang-Michael  P213, P214  Göbel, Sebastian  P159
Frey, Birgit  P20  Gödel, Markus  P242
Fricke, Jens  P291  Goede, Valentin  P64, P282
Frieb, Andreas  P98  Gogol, Manfred  P124, P129, P130, P132, P142, P267, P277, P279, P281
Frisse, Stephanie  P135  Grabmaier, Ulrich  P214
Fritsche, Susanne  P40  Gölker, Markus  P60
Frohnhofen, Helmut  Y1A08  Gori, Tommaso  P10
Frommer, Klaus  P114  Gortner, Julia  P100
Führer-Sakel, Dagmar  P21  Götz, David  P136
Fuhrmann, Jörg  P74, P76  Grabner, Alexander  P94
Faulhaber, Jan  P46
Gäb-Strabas, Brigitte  P302  Graessler, Juergen  P13
Gaebele, Julia  Y1A04  Graf, Claudine  P66
Gah, Simon  P93  Graf, Tobias  P34, P285
Gaiser, Sebastian  P182  Grammer, Tanja  P228
Galischer, Célémène  P250  Gräßler, Jürgen  P12
Galle, Peter R.  Y1A11, P40, P44, P102, P103, P179, P287  Grawe, Armin  P229
Gamstätter, Thomas  Y1A11, P179  Grawe, Helena  P75, P229
Ganser, Gerd  P260  Green, Luke  P233
Gansz, Andrea  P236  Greif-Higer, Gertrud  P156
Gasbarrino, Cristiana  P149  Greulich, Timm  P243
Gauler, Thomas  P204  Griehl, Inga  P198
Grigorescu, Ioana P57 Hartleben, Björn P230, P242
Grigorescu-Sido, Paula P14, P22 Hartmann, Armin P297
Grimm, Daniel P44 Hartmann, Guido P96, P233
Groene, Hermann-Josef P240 Hartmann, Hilke P124, P129
Grösch, Clara P141 Hartmann, Pia YIA09, P145
Gross, Lisa P213 Hartter, Ingo YIA06
Grossmann, Johannes P188 Hasenfuß, Gerd P224
Grüllich, Carsten P240 Hauser, Ingeborg P89
Gruner, Sabine P96 Häuser, Friederike P103
Guder, Janina P252 Häussermann, Sabine P255
Güler, Faikah P85, P88, P238, P286 Hautzel, Hubertus P110
Günther, Andreas P97, P246 Hautzel, Hubertus P111
Günther, Gunar P294 Haverich, Axel P88
Günther, Roman P101, P237 Heeren, Juliane P179
Gürel, Selim P46 Heidecke, Harald YIA02
Gutberlet, Marcel P238 Heidel, Florian H. YIA04, P198, P201
Heider, Dominik P56
Heidrich, Benjamin P46
Haaff, Bernd P157 Heine, Gunnar P91, P95, P231
Haap, Wolfgang P96 Heinemann, Lutz P168
Haas, Christian S. P34 Heinrich, Jessica P80, P81, P227
Habermann, Jens P73 Heinz, Werner P149
Hackstein, Holger P253 Heipertz, Anna-Elisa P09
Hadem, Johannes P289 Heise, Tim P15, P168
Hagel, Alexander P26, P27, P28, P177, P185, P193 Heldmann, Frank P109
Hagel, Stefan P29 Heller, Andreas P240
Hagel, Wolfgang P28 Helmstaedter, Martin P230
Hagemann, Jan Henrik YIA06 Hemmann, Katrin P82, P89
Hager, Maximilian P54 Hendelmeier, Martin P159
Hahn, Markus P26 Henneke, Ingrid P246
Hahn, Markus P27 Hennerici, Monika P302
Haibel, Hildrun P112, P115, P116 Hennigs, Maja P249
Hall, Michael P242 Hensel, Manfred P71
Hallek, Michael P63, P64, P65, P69, P196, P282 Henze, Janina P09
Haller, Hermann P85, P88P238, P286 Herbach, Nadja P242
Hallouz, Zuhir YIA02 Herbrecht, Raoul P149
Hallschmid, Manfred P20 Hermann, Kay-Geert P112
Hammelmann, Frank P175, P176, P184, P190 Herold, Jörg P162
Hamsten, Anders P01 Herr, Christian P243
Han, Sung-Kook P89 Herr, Wolfgang P199
Hanke, Nils P88 Herrmann, Eva P140
Hankowitz, Johannes P03, P04 Herrmann, Martin P104, P121
Hansen, Thorsten P102 Herrmann, Olaf P177
Harbeck, Birgit P169, P252 Herrmann-Lingen, Christoph P220
Hardtke, Svenja P46 Herth, Natalie P02
Harendza, Sigrid P232 Herz, Barbara P113
Harsch, Igor Alexander P189 Herz, Kerstin P55
Hartl, Janine P33, P173 Herzmann, Christian P294
| Name                              | Page Numbers | Notes  |
|-----------------------------------|--------------|--------|
| Hess, Andreas                      | P108         | I      |
| Hickmann, Linda                   | P235         | Ibrahim, Saleh P30 |
| Hieber, U.                        | P71          | Isermann, Berend P201 |
| Hiepe, Falk                       | P262         | Isfort, Susanne P64 |
| Hildebrandt, Jens                 | YIA04        | Issifou, Saadou P148 |
| Hillengaß, Jens                   | P263         | Ivanov, Jean-Philipp P261 |
| Hippenstiel, Stefan               | P244, P248   | Iwen, Alexander P16  |
| Hirsch, Jochen                    | P143         |        |
| Hirt, Carsten                     | YIA04        | J      |
| Höblinger, A.                     | P181         | Jacobsen, Nele P279, P281  |
| Hochrath, K.                      | P53          | Jäger, Dirk P206  |
| Hoepfer, Marius                   | P289         | Jäger, Ulrich P63  |
| Hoepker, Wilhelm                  | P291         | Jäger, Wilhelm P136  |
| Hoese, Guido                      | P295         | Jagodzinski, Annika P09  |
| Hoffmann, A.                      | P298, P304   | Janicki, Hanna YIA09  |
| Hoffmann, Andreas-Claudivus       | P204         | Janisch, Florian P48  |
| Hoffmann, Mareike                 | P174         | Janisch, Hans-Dieter P48  |
| Hoffmann, Markus                  | P121         | Janko, Christina P104  |
| Hoffmann, Ralf-Thorsten           | P05          | Jansen, Berndhard P287  |
| Hoffmann, Ulrich                  | P08          | Jax, Thomas P168  |
| Hoffmann, Ursula                  | P209         | Jensius, M. P144  |
| Hoffmeister, Albrecht             | P182         | Jochum, Christoph P43, P55  |
| Hofmann, Ilona                    | P82          | Jöckel, Karl-Heinz P21, P56  |
| Hofmann, Thomas                   | P254         | Jodocy, Daniel P72  |
| Hohenberger, Werner               | P177         | Johanniemon, Katrin P52  |
| Hohenstein, Bernd                 | P234, P235   | Julius, Ulrich P166  |
| Holland, Eric C.                  | P202         | Jung, Norma P145  |
| Holmberg, Christine               | P158         | Jungbauer, Carsten YIA05, P225, P226  |
| Holtick, Udo                      | P65, P69, P196, P205 | Jüngling, Bernhard P151, P187  |
| Holzendorf, Volker                | P220, P224   | Jungmann, Eckart P18  |
| Hopfinger, Georg                  | P63          | Jungmann, Gisela P18  |
| Horneff, Gerd                     | P257         | Junker, Susann P105, P114  |
| Horstkotte, Dieter                | P80, P81, P227 | Juric, Marina P31  |
| Hoschke, Michael                  | P151         |        |
| Hövelmann, Ulrike                 | P168         | K      |
| Hoyer, Bimba                      | P262         | Kahraman, Alisan P56  |
| Hrnjic, Fatima                    | P230         | Kahraman, Deniz P70  |
| Huber, Tobias                     | P242, P230   | Kaiser, Thorsten P207  |
| Hubold, Christian                 | P16          | Kalka-Moll, Wiltrud Maria P145  |
| Hugo, Christian                   | P234, P235   | Kälsch, Hagen P56  |
| Hümeysra, Akan                    | P98          | Kälsch, Julia P56  |
| Hundemmer, Michael                | P197         | Kandolf, Reinhard P214  |
| Hundsdorfer, Johanna              | P95          | Kandulsiki, Melanie P171, P241  |
| Hüper, Katja                      | P238         | Kapffer, Sonja P84  |
| Huscher, Dörte                    | P295         | Kapitza, Christoph P168  |
| Huse, Jason T.                    | P202         | Kappeler, Dominik P255  |
|                                 |              | Kappert, Utz P05  |
|                                 |              | Karaissaki, Niki P102  |
| Authors                        | Paper(s) | Contributors                  | Page(s) |
|-------------------------------|----------|--------------------------------|---------|
| Karch, Michael                | P301     | Kohler, Felix                   | P92     |
| Kaschinski, Stanislav         | P289     | Kohlhaas, Michael               | P210    |
| Kasper, Alexander             | P02      | Kohnen, Wolfgang                | P287    |
| Katus, Hugo A.                | P133, P219| Kolligs, Frank                  | P60     |
| Kaufmann, Stefan              | P86      | Konturek, Peter                 | P125, P178, P189, P194 |
| Kaul, Inga                    | P272, P273| Koops, Andreas                  | P52     |
| Kay, Neil                     | P63      | Kopittke, Rolf                  | P143    |
| Kehr, Katharina               | P243     | Kopprasch, Steffi               | P13     |
| Keichel, Susann               | P240     | Korfei, Martina                 | P246    |
| Kekow, Jörn                   | P299     | Korsakova, Silvia               | P178    |
| Keller, Gerd-Walter           | P19, P216| Kosanovic, Djuro                | P251    |
| Keller, Karsten               | P159     | Koslowsky, Thomas               | P203    |
| Keller, Peter                 | P29      | Kotke, Viktor                   | P243    |
| Kelley, Vicki                 | P99      | Kouka, Ala                      | P199    |
| Kentrup, Dominik              | P94      | Kratz, Mario T.                 | YIA01, P211 |
| Kerjaschki, Dontscho          | P230     | Krause, Andreas                 | P300    |
| Kieback, Arne                 | P11      | Krause, Stefan                  | P67     |
| Kiefer, Betina                | P230     | Krawczyk, Marcin                | P61, P181 |
| Kielstein, Jan T.             | P289     | Krebs, Christian                | P84, P86 |
| Kiltz, Uta                    | P120     | Krech, Till                     | P62     |
| Kindermann, Ingrid            | P218     | Kreft, Hannah                   | P41     |
| Kirchner, Gabriele            | P54, P173| Kreipe, Hans. H.                | P62     |
| Kirschner, Janina             | P37, P46 | Kreitz, Silke                   | P108    |
| Kirstein, Martha              | P62      | Kremsner, Peter G.              | P148    |
| Kistner, Susanne              | P182     | Kretz, Oliver                   | P230    |
| Kittner, Jens                 | P287     | Kreuzeder, Friedrich            | P160    |
| Klamroth, Robert              | P03, P04 | Kropff, Stefan                  | P03, P04 |
| Klebl, Frank                  | P33      | Krumbholz, Grit                 | P105, P114 |
| Klein, Christoph              | P163     | Krupp, Markus                   | P40     |
| Klein, Johannes               | P16      | Kruse, Rolf                     | P207    |
| Klein, Peter                  | P177     | Kruse, Verena                   | P252    |
| Kleyer, Arnd                  | P106     | Kuefner, Michael                | P192    |
| Kliche, Stefanie              | P201     | Kühn, Wolfgang                  | P90     |
| Klingel, Karin                | P214     | Kuhnert, Georg                  | P70     |
| Klingenberg-Noftz, Rolf       | P150, P191| Kulkarni, Onkar                 | YIA06, P96, P101, P233 |
| Klingsiek, Evi                | P173     | Kullmann, Frank                 | P188    |
| Klose, Silke                  | P171     | Kumer, Manish                   | P245    |
| Klotsche, Jens                | P257     | Kurrtzhal's, Peter              | P15     |
| Kluge, Stefan                 | P291     | Kurts, Christian                | P86     |
| Knapstein, Johanna            | P44      | Kuse, Nicola                    | P247    |
| Knobloch, Johannes            | P285     | Kussmann, A                     | P49     |
| Kob, Robert                   | P280     | Kuznik, Alex                    | P24     |
| Kobe, Carsten                 | P70      | Kwetkat, Anja                   | P126, P127 |
| Koch, Alexander               | P50      | Kwiecien, Slawomir              | P189    |
| Koch, Sandra                  | YIA11, P179|                                 |         |
| Koch, Susann                  | P145     |                                 |         |
| Kochanek, Matthias            | P196     |                                 |         |
| Koczulla, Andreas-Rembert     | P243     |                                 |         |
| Name                        | Pages                                                                 | Name                        | Pages                                                                 |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Lachmann, Peter             | P235                                                                 | Lindner, Ulrich             | P34, P285                                                             |
| Lackermair, K.              | P212                                                                 | Linnemann, Birgit           | P02, P06                                                              |
| Lackner, Karl J             | P11                                                                  | Lipka, Daniel B.            | P198, P201                                                            |
| Lahner, Harald              | P21                                                                  | Listing, Joachim            | P112, P115, P299, P300                                               |
| Lambert, M.                 | P212                                                                 | Liu, Shuya                  | P230                                                                 |
| Lammt, Frank                | P53, P61, P181                                                        | Lohse, Ansgar W.            | P41, P52, P58, P180                                                  |
| Lamounier-Zepter, Valeria   | P12                                                                  | Lokies, Jan                 | P221                                                                 |
| Lamparter, HeidiRUN         | P159                                                                 | Lopez-Rodriguez, Elena      | P246                                                                 |
| Landers, Bernhard           | P302                                                                 | Lorenz, Georg               | P101, P237                                                            |
| Landers, Stephanie          | P302                                                                 | Lorenz, Hanns-Martin        | P263                                                                 |
| Landwehr, Ralf              | P157                                                                 | Lorenz, Herbert             | P151, P187, P216                                                     |
| Lane, Steven W.             | YIA04                                                                | Lübbersmeyer, Jan           | P277                                                                 |
| Lang, Siegfried             | P209                                                                 | Lubnow, Matthias            | P225                                                                 |
| Lange, Uwe                  | P105, P114                                                            | Lubos, Edith                | P11                                                                  |
| Langerbeins, Petra          | P64                                                                  | Luchner, Andreas            | YIA05, P215, P225, P226                                              |
| Langgartner, Julia          | P173                                                                 | Lüders, Stephan             | P236                                                                 |
| Lass-Flörl, Cornelia        | P149                                                                 | Lüloh, Arne                 | P150, P191                                                            |
| Latasch, Leo                | P290                                                                 | Lüth, Stefan                | P46                                                                  |
| Laubert, Tilmann            | P73                                                                  | Luthe, Aurelia              | P91                                                                  |
| Lauer, Bernward             | P74, P76                                                              | Lutz, Jens                  | P99                                                                  |
| Lauer, Ulrich               | P36                                                                  | M                           |                                                                       |
| Laufs, Ulrich               | P208, P210                                                            | Maack, Christoph             | P210                                                                 |
| Laupheimer, Ulrich          | P140                                                                 | Maar, Bettina               | YIA07                                                                |
| Laurentius, Thea            | P280                                                                 | Maasoumy, Benjamin          | P37, P45                                                              |
| Lautenschläger, Christian   | YIA03, P32                                                            | Mack, Thomas S.             | P201                                                                 |
| Lech, Maciej                | P101, P237                                                            | Madjlessi, Claudia          | P18                                                                  |
| Lee, Illkyu-O.              | YIA01, P211                                                           | Madlener, Katharina         | P03, P04                                                              |
| Lefevre, Stephanie          | P97                                                                  | Maegedefessel, Lars         | P01                                                                  |
| Lehmann, Bernd              | P197                                                                 | Magnus, Tim                 | P291                                                                 |
| Lehmann, Clara              | P145                                                                 | Mahfoud, Felix              | P218                                                                 |
| Lehmann, Ralf               | P82, P89                                                             | Mahlmann, Adrian            | P05                                                                  |
| Lehmann, Thomas             | P127                                                                 | Mahorivska, Iryna           | P104                                                                 |
| Lehnert, Hendrik            | P16, P20, P23, P30, P34, P73, P167, P169, P125, P131, P252, P285 | Maiss, Jürgen               | P25                                                                  |
| Leineweb, Elena              | P167                                                                 | Malchau, Gebhart            | P63                                                                  |
| Lengfelder, Monika          | P03, P04                                                             | Malcher, Joke               | P69                                                                  |
| Lenski, Matthias            | P210, P218                                                           | Malek, Nisar                | P36                                                                  |
| Leser, Dietmar              | P19                                                                  | Malferttheiner, Peter       | P24, P42                                                              |
| Lesser, Stephanie           | P266                                                                 | Malich, Lena                | P284                                                                 |
| Leweling, Hans              | P125, P131                                                           | Mallmann, Peter             | P136                                                                 |
| Lichtnekert, Julia          | P96                                                                  | Malysheva, Olga             | P163, P261                                                            |
| Licinio, Julio               | P12                                                                  | Manger, Bernhard            | P26, P299, P300                                                       |
| Liebert, Uwe                | P261                                                                 | Mangge, H.                  | P228                                                                 |
| Liebig, Tanja               | P196, P203                                                           | Mani, Helen                 | P02                                                                  |
| Liebner, Stefan             | P165                                                                 | Manns, Michael Peter        | P31, P37, P38, P39,                                                 |
| Lieske, Benjamin            | P283                                                                 | P45, P46, P62, P174                                                   |
| Lindhoff-Last, Edelgard     | P02, P03, P04, P06                                                    | Markart, Philipp            | P251                                                                 |
Märker-Hermann, Elisabeth  
P115, P258  
Müller, Melanie  
P205
Markova, Antoaneta  
P37, P45  
Müller, Roman  
P84
Marquardt, Jens  
P40, P179  
Müller-Ladner, Ulf  
P97, P105, P114
Marsiaco, Annalisa  
P244, P248  
Müller-Öffner, Alexandra  
P07
Martinka, Peter  
P154  
Müller-Schilling, Martina  
P33, P54, P173
März, Winfried  
P228  
Müller-Schulz, Matthias  
P291
Matschke, Klaus  
P05  
Munder, Stefan  
P242
Mattei, Patrizio  
P233  
Munoz, Luis  
P104, P121
Max, Regina  
P263  
Münzel, Thomas  
P09, P10, P11, P159
May, Oliver  
P31
Mayer, Eckhard  
P75
Mayer, Gerd  
P183  
Nadal, Jennifer  
P236
Meier, Florian  
P97  
Nägel, Andreas  
P178, P185, P194
Meier, Martin  
P238  
Najim, Juliane  
P197
Memisevic, Nedim  
P74, P76  
Nascu, Ioana  
P14, P22
Menke, Julia  
YIA07, P99, P100  
Nashan, Björn  
P58
Menne, Jan  
P85, P286  
Naumann, Uta  
P42
Mertens, Peter  
YIA02, P171, P240, P241  
Nel, Ivonne  
P204
Metzner, J.  
P298, P304  
Nell, Christoph  
P243
Meves, Volker  
P183, P195  
Neufert, Clemens  
P178, P192
Meyer, Gerd Peter  
P291  
Neumaier, Michael  
P207, P209
Meyer, Ralf-Georg  
P199  
Neumann, Elena  
P97, P105, P114
Meyer, Tobias  
P291  
Neurath, Markus F.  
P25, P27, P28, P48,  
P178, P185, P192, P193, P194
Meyer-Olson, Dirk  
P143
Meyer-Schwesinger, Catherine  
P84, P86  
Nguyen-Tat, Marc  
P179
Michalek, Carina  
YIA08  
Nickel, Ann-Christin  
P204
Michels, Jan  
P161  
Niedererle, Ina  
YIA11, P179
Miese, Falk  
P107, P110, P111  
Niederwieser, Dietger  
YIA04
Mihalache, F.  
P181  
Nierhaus, Axel  
P91
Mindern, Kirsten  
P257, P260  
Nietsch, Hubertus  
P175, P176, P184, P186, P190
Mittrucker, Hans-Willi  
P86  
Niewerth, Martina  
P257, P260
Mix, Carola  
P37  
Nikam, Vandana  
P247
Moebus, Susanne  
P21, P56  
Nimer, Stephen D.  
P202
Möller, Lars  
P21  
Nitschke, Martin  
P285
Moosig, Frank  
P117, P122, P123  
Noll, Melanie  
P20
Mordmüller, Benjamin  
P148  
Noreik, Michaela  
P269
Morgen, Gabi  
P145  
Norkus, Christian  
P234
Moritz, Anton  
P82, P89  
Normann, Jeanette  
P133
Mössner, Joachim  
P182  
Nosari, Annamaria  
P149
Muchalla, Philipp  
P21  
Nosek, Leszek  
P168
Muehlenberg, Klaus  
P172  
Nouaillés, Geraldine  
P86
Mühlberg, Katja Sibylle  
P163  
Nowag, Angela  
YIA09
Mühlmeister, Mareike  
P94
Mulay, Shrikant R  
YIA06, P96, P233
Müller, A.  
P53
Müller, G.  
P166
Müller, Hans-Willhelm  
P111
Müller, Markus Michael  
P03, P04
| Name                        | Pages       | Name                        | Pages       | Name                        | Pages     |
|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-----------|
| Oberndörfer, Dieter         | P290        | Poetini, Anna Lena          | P229        | Oberstadt, Moritz           | P202      |
| Obst, Viviane               | P10         | Pohl, Jürgen                | P183, P195  | Ohlow, Marc-Alexander       | P74, P76  |
| Oldenburg, Olaf             | P80, P81, P227 | Pöss, Janine              | P208        | Oldenburger, Olaf           | P80, P81, P227 |
| op den Winkel, Mark         | P60         | Potenza, Leonardo           | P149        | op den Winkel, Philip       | P60       |
| Ostendorf, Benedikt         | P107, P110, P111 | Pötzsch, Bernd           | P03, P04    | Oster, Henrik               | P23       |
| Ott, Claudia                | P33         | Preissner, Klaus T.         | P251        | Ouda, Ahmed                 | P05       |
| Papadopoulos-Köh, Angela    | P55         | Prochaska, Juergen          | P159        | Papaglou, Livio             | P149      |
| Papendur, Frank             | P174        | Prager, Eric Peter          | P90         | Paloyo, Alfredo             | P153      |
| Pappas, K                   | P138        | Prull, Magnus               | P217        | Panzer, Ulf                 | P84, P86, P291 |
| Parmentier, Simon           | P234        | Pulzer, Alina               | P93         | Papendur, Frank             | P174      |
| Parola, P.                  | P144        | Qin, Youwen                 | P12         | Papadopoulos-Köh, Angela    | P55       |
| Passauer, J.                | P166        | Raaz, Uwe                   | P01         | Papadopoulos-Köh, Angela    | P55       |
| Pattloch, Dagmar            | P299        | Rabe, Kari                  | P63         | Papadopoulos-Köh, Angela    | P55       |
| Paul, Andreas               | P55         | Racil, Zdenek               | P149        | Papadopoulos-Köh, Angela    | P55       |
| Paul, Gisela                | P188        | Raczkinski, J.-J.           | P135        | Papadopoulos-Köh, Angela    | P55       |
| Paust, Hans-Joachim         | P84, P86    | Radbruch, Andreas           | P262        | Pavlová, Valerie            | P94       |
| Pavenstädt, Hermann-Joseph  | P94         | Raddatz, Björn              | P301        | Pawelski, Helga             | P94       |
| Pavlickova, Valerie         | P208        | Radmacher, Marie-Christine  | P10         | Pech, Oliver                | P172      |
| Pul, Oliver                 | P172        | Raisi, Maria                | P165        | Pelz, Jörg                  | P177      |
| Pfister, Sandra             | P185        | Raithel, Martin             | P26, P27, P28, P177, | Perner, Florian             | P201      |
| Peters, Anett               | P84, P86    | Raithel, Sandra             | P185        | Petersen, Frank             | P251      |
| Petersen, Frank             | P251        | Ranjan, Satish              | P201        | Petersohn, Christian        | P161      |
| Petersohn, Christian        | P161        | Rastaldi, Maria-Pia         | P242        | Pfäfflin, Andrea            | P295      |
| Pfäfflin, Andrea            | P295        | Ratner, Robert              | P17         | Pfug, Natali                | P63       |
| Pfister, Sandra             | P185        | Rauch, Stefanie             | P188        | Pibernik, Angelika          | P146      |
| Pieske, Burkert             | P220, P224  | Rauschkolb, Peter           | YIA10       | Pieske, Burkert             | P220, P224  |
| Piller, Anne                | P08         | Rech, Jürgen                | P104, P106, P108, P113, P118, P119 | Piller, Anne                | P08       |
| Pischke, Sven               | P62         | Reich, Anne                 | P241        | Plate, Kerstin              | P236      |
| Plicht, Mathias W. R.       | P51         | Reichert, Arndt Rüdiger     | P153        | Plicht, Mathias W. R.       | P51       |
| Plöger, C.                  | P71         | Reichert, Helena            | P98         | Plicht, Mathias W. R.       | P51       |
| Ploch, Philippe             | P40         | Reinders, Sabrina           | P161, P296, P305 | Plicht, Mathias W. R.       | P51       |

Der Internist - Supplement I - 2013 | 147
| Name                        | Pages       | Authors                        |
|-----------------------------|-------------|-------------------------------|
| Relle, Manfred              | P68         | S                             |
| Renate, Zach                | P271        | Sachs, Alexandra              |
| Renner, Regina              | P119        | Saha, Sarama                  |
| Renner, W                   | P228        | Said-Nahal, Roula             |
| Resch, Markus               | YIA05, P215, P226 | Salloch, Sabine            |
| Reschke, Kirsten            | P171        | Salzberger, Bernd             |
| Reschke, Kirsten            | P241        | Sandmann, Mareike             |
| Reuken, Philipp             | P49, P50, P51 | Sandner, Peter                |
| Reuss-Borst, Monika         | P153        | Sauter, Martina               |
| Reuter, Stefan              | P94         | Sautner, A.                   |
| Richter, Franziska          | P47         | Schäfer, Lukas Anton          |
| Richter, Stefan             | P74         | Scheer, Martin                |
| Richter, Stefan             | P76         | Scheid, Christof              |
| Rickert, Markus             | P105, P114  | Scheider, Michael             |
| Rickerts, Volker            | P149        | Schell, Christoph             |
| Riedlinger, Julia           | P225        | Schellong, Sebastian          |
| Rieger, Günter              | YIA05, P215, P225, P226 | Schenk, Lorenz              |
| Ritter, Michael             | P167        | Scherer, Axel                 |
| Ritter, Oliver              | P152        | Scherer, Marcus N.            |
| Roblick, Uwe                | P73         | Scherer, Ralph                |
| Roethke, Matthias           | P263        | Schermuly, Ingrid             |
| Rogacev, Kyrill             | P91, P95, P231 | Schermuly, Ralph-Theo       |
| Roggenbuck, Ulla            | P21         | Schett, Georg                 |
| Röhrig, Gabriele            | P138, P272, P273, P274, P283, P284 | Scheuch, Gerhard         |
| Roller-Wirnsberger, Regina  | P137, P271, P275, P303 | Scheuermann, E.-H.        |
| Rolling, Thierry            | P148        | Scheuermann, Julia            |
| Rommens, Pol-Maria          | P66         | Schicker, Andrea              |
| Rong, Song                  | P85, P238, P286 | Schier, Wilhelm             |
| Rösch, Friederike           | P232        | Schildmann, Jan               |
| Rösch, Julie                | P108        | Schilling, Dieter             |
| Rosendahl, Jonas            | P182        | Schindewolf, Marc             |
| Rosenkranz, Alexander       | P271        | Schinzl, Helmut               |
| Rosenkranz, Stephan         | P83         | Schirmer, Stephan H.          |
| Roßmann, Heidi              | P14, P22, P103 | Schirutschke, Holger        |
| Rothe, Achim                | P65, P70    | Schlagenauf, P.               |
| Rothkegel, Maika            | P262        | Schlatter, Eberhard           |
| Rudwaleit, Martin           | P112, P115, P116 | Schlattjan, Martin         |
| Rüegg, Markus               | P242        | Schleider, Gregor             |
| Rupanagudi, Khader Valli    | P96         | Schlitt, Hans-Jürgen          |
| Ruppert, Clemens            | P246        | Schlitzer, Janina             |
| Rybniker, Jan               | YIA09       | Schlee, Jerome                |
| Ryu, Mi                     | YIA06, P233 | Schmeck, Bernd                |
| Schmeißer, Alexander        | P162, P292  | Schmida, Alexander            |
| Schmid, Peter               | YIA05, P215 | Schmid, Sebastian             |
| Schmid, Sebastian           | P20, P167   | Schmid, Stephen Alexander     |
| Schmidt, Anje               | P255        |                             |
| Name                          | Pages               | Name                          | Pages               |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| Schmidt, Carsten              | YIA03, P29, P32, P35| Schütt, Morten                | P169                |
| Schmidt, Dagmar               | P130, P142, P267, P276, P277| Schütte, Kerstin              | P162                |
| Schmidt, Dominique            | P182                | Schutter, Ulf                 | P134                |
| Schmidt, Frank Patrick        | P156                | Schüttfort, Gundolf            | P02, P164           |
| Schmidt, Katharina            | P34                 | Schwab, Anne                  | P44                 |
| Schmidt, Matthias             | P83                 | Schorting, Andreas            | YIA07, P66, P68, P99, |
| Schmidt, Michael              | P207                | Schwarz, Peter                | P13                 |
| Schmidt, Reinhold E.          | P143                | Schwedhelm, Edzard            | P11                 |
| Schmidt, Sarah                | P118                | Schweitzer, Nora              | P174                |
| Schmidt, Tilman               | P84                 | Schwenberg, Jan               | P06                 |
| Schmitt, Sabine               | YIA07               | Seeger, Werner                | YIA10, P165, P245, P246, P247, P250, P253 |
| Schmitz, Florian              | P216                | Seibert, Eric                 | P92                 |
| Schnabel, Renate              | P11                 | Seidler, Ursula               | P31                 |
| Schneider, Anne               | P19                 | Seifert, Harald               | P145                |
| Schneider, Matthias           | P107, P110, P111, P155| Seiler, Sarah                | P91, P95, P231      |
| Schneider, Ralf               | P75                 | Selbmann, Jenny               | P235                |
| Schneider, Thomas             | P28                 | Sergeeva, Marina              | P108                |
| Schnöder, Tina M.             | P198, P201          | Sester, Urban                 | P95                 |
| Schnürer, Susanne             | P93                 | Sewerin, Philipp              | P107, P110, P111    |
| Scholz, Sandra                | P258                | Shanafelt, Tait               | P63                 |
| Schorm, Franz                 | P157                | Sheppard, Don                 | P149                |
| Schorn, Christine             | P121                | Shimabukuro-Vornhagen, Alexander|                          |
| Schott, Eckart                | P60                 | Schumm-Draeger, Petra-Maria   | P65, P69, P196, P203 |
| Schrader, Eva                 | P128                | Shushakova, Nelli             | P85, P286           |
| Schramm, Christoph            | P41, P180           | Sieber, Cornel C.             | P128, P133, P141, P266, P280 |
| Schramm, Sara                 | P21                 | Siebler, Jürgen               | P48                 |
| Schraven, Burkhart            | P201                | Siebolds, Marcus              | P301                |
| Schreiber, Matthias           | P74, P76            | Siegmund, Thorsten            | P293                |
| Schreiner, Oliver             | P156                | Siekmeier, Rüdiger            | P228, P254, P255    |
| Schriefer, Philipp            | P58                 | Sieper, Joachim               | P112, P115, P116    |
| Schröder, Josef               | YIA05               | Sievert, Horst                | P82                 |
| Schuchmann, Marcus            | YIA11, P44, P179, P287| Sigmund, Martin              | P75, P146, P229     |
| Schuler, Martin               | P204                | Simm, Andreas                 | P124                |
| Schultes, Bernd               | P20                 | Simon, Andre                  | P88                 |
| Schultz, Meinald              | P249                | Simon, Arne                   | P149                |
| Schultz, Nikolaus             | P202                | Sina, Christian               | P23, P30            |
| Schulz, Christian             | P24                 | Singer, Christine             | P28                 |
| Schulz, Christine             | P244, P248          | Singler, Katrin               | P275                |
| Schulz, Ralf-Joachim          | P135, P136, P138, P269, P270, P272, P273, P274, P276, P277, P279, P283, P284 | Sinning, Christoph | P11 |
| Schuwit, Markus               | P204                | Sirotina, Margarita            | P82                 |
| Schwell, Markus               | P204                | Sisic, Z.                     | P212                |
| Schulte, Bettina              | P278                | Sittka, Alexandra             | P244, P248          |
| Schulze-Koops, Hendrik        | P08                 | Sixdorf, Ulrike                | P297                |
| Schumacher, Burghard          | P157                | Skoetz, Nicole                | P65, P205           |
| Schumm-Draeger, Petra-Maria   | P07, P17, P293      | Słomiany, Uta                 | P56                 |
| Schunk, M.                    | P144                | Smektala, Eva                 | P162                |
| Schuster, D.                  | P71                 | Smid, Jan                     | P292                |
| Names                  | Pages       | Names                  | Pages       |
|------------------------|-------------|------------------------|-------------|
| Sollik, Lisa           | P37, P45    | Syrbe, Uta             | P116        |
| Somerer, Ines          | P182        | Szibor, Marten         | P247, P250  |
| Sommer, Martin         | P73         |                        |             |
| Song, In-Ho            | P112        |                        |             |
| Sowa, Jan-Peter        | P56, P59    | Tabert, Ingrid         | P142        |
| Sparchez, Zeno         | P57         | Taborski, Brigitte     | P251        |
| Specker, Christof      | P111        | Tacke, Frank           | P50         |
| Sperling, Uwe          | P125, P131  | Taddeo, Adriano        | P262        |
| Spießhöfer, Jens       | P80, P81, P227 | Tanew, Ivan         | P292        |
| Spin, Joshua           | P01         | Taranta, Andrzej       | P38, P39    |
| Spriewald, Bernd       | P118        | Tauchmann, Harald      | P153        |
| Squatrito, Massimo     | P202        | Tebbe, Ulrich          | P221        |
| Stadler, Stefan        | P225, P226  | Teich, Niels           | P35         |
| Stahl, Rolf A.K.       | P84, P86, P291 | Teufel, Andreas     | P40         |
| Stahrenberg, Raoul     | P220, P224  | Tharun, Lars           | P180        |
| Staller, Barbara       | P75         | Theiss, Hans           | P213, P214  |
| Stallmach, Andreas     | YIA03, P29, P32, P35, P49, P50, P51 | Theobald, Matthias | P66, P199   |
| Ständker, Ludger       | P143        | Theurich, Sebastian    | P65, P69, P70, P196, P203, P205 |
| Stau, Martina          | P64         | Thiel, Jens            | P264        |
| Stefani, Hartmut       | P126        | Thiery, Joachim        | P207        |
| Stege, Gesa            | P84         | Thiesemann, Rüdiger    | P265, P268  |
| Stehle, Peter          | P266        | Thomale, Jürgen        | P204        |
| Stein, Jürgen          | P274, P278  | Thomalla, Klaus        | P249        |
| Stein, Kerstin         | P42         | Thomasova, Dana        | YIA06, P87  |
| Steiner, Ute           | P15, P17    | Thun, Matthias         | P295        |
| Steinert, Georg        | P39         | Tiemann, Klaus         | P94         |
| Steinhoff, Jürgen      | P252        | Tirneci, Vanessa       | P02         |
| Steinmetz, Oliver      | P84         | Tittel, Andre          | P86         |
| Steinmetz, Tilman      | P274        | Todorov, Vladimir      | P235        |
| Steinmeyer, Jürgen     | P114        | Tonak, Marcus          | P66         |
| Sterneck, Martina      | P58         | Tranquart, Francois    | P57         |
| Stich, August          | P152        | Trappe, Hans-Joachim   | P217        |
| Sticherling, Michael   | P119        | Trautwein, Christian   | P50         |
| Stilgenbauer, Stephan  | P63, P64    | Trauzeddel, Ralf       | P260        |
| Stöckl, Georg          | P154        | Triantafyllias, Konstantinos | P102, P103 |
| Stoll, Matthias        | P143        | Tröger, Uwe            | P292        |
| Störk, Stefan          | P154        | Trojan, Jürg           | P60         |
| Strach, Katharina      | P162        | Trojanowicz, Bogusz    | P92         |
| Strangfeld, Anja       | P299, P300  | Tsao, Philip           | P01         |
| Strasen, Jörn          | P152        | Tschope, Carsten       | P154, P221  |
| Stratmann, Gertrud     | P06         | Tukiashvili, Ketevan   | P74, P76    |
| Straube, Sabine        | P177        | Turgonyi, Eva          | P221        |
| Strauch, Ulrike        | P188        | Turner, Jan-Eric       | P86         |
| Stremmel, Wolfgang     | P32         |                        |             |
| Strunz, Anke           | P221        |                        |             |
| Süßke, Sven            | P252        |                        |             |
| Summo, C.              | P212        |                        |             |
| Suttrop, Norbert       | P244, P248  |                        |             |
U
Ukena, Christian P218 Wachter, Rolf P220, P224
Ukena, Julia P218 Wacker, Detlef P238
Ullmann, Alexander P159 Wagner, Eva Maria P199
Ullmann, Andrew J. P149 Wagner, Marie C. P201
Ullmann, Uwe P298, P304 Wahl, Kristin P31
Ulrich, Christof P92 Wallner-Liebmann, S. J. P228

V
Vahl, Christien-Friedrich P229 Walz, Gerd P230, P242
Valentini, Caterina Giovanna P149 Wang, Zhu YIA04
van Bracht, Marc P217 Warnecke, Gregor P289
van der Heijde, Désiréé P120 Warnholtz, Ascan P10, P156
van Genderen, PJJ P144 Wassenberg, Siegfried P295
Vasioukhin, Valera YIA04 Waffer, Rainer P290
Vaskeleyte, Laura P82 Weber, Johannes P82
Vehreschild, Jörg Janne P145, P149 Weber, Matthias M. P14, P22
Vehreschild, Maria J.G.T. P145, P149 Weber, Martin P156
Velden, Joachim P86 Wedding, Ulrich P126
Venerito, Marino P24 Wedemeyer, Heiner P37, P39, P45, P46
Venhoff, Nils P264 Wee, Boyoung P202
Ventz, Robert P197 Wege, Henning P52, P58
Vidacek, Daniel P61 Wegscheider, Karl P291
Viehen, Thomas P83 Wehler, Thomas P66
Vingron, Martin P244, P248 Wehling, Martin YIA08
Virgin, Garth P274 Weigel, Cornelia P160
Vogel, Arndt P62, P174 Weil, Yvonne P02
Vogel, Charlotte P174 Weiler-Normann, Christina P41, P180
Vogelmeier, Claus Franz P243 Weingartner, Josef P07
Vogelreuter, Julika P270 Weinmann, Arndt YIA11, P99, P179
Vogeser, Michael P93 Weiß, Anja P112
Vogl, Thomas P60 Weiß, Christel P209
Volkert, Dorothee P128, P266 Weiss, Norbert P05
Voll, Reinhard P264 Weiss, Sebastian P182
Vollmann, Jochen P200 Weißbach, Lothar P158
von Bergwelt-Baildon, Michael P65, P69, P70, Weissger, Gerhard P09
P196, P203, P205 Weissman, Robert P245
von Dryander, M. P166 Weitzel, Joachim P16
von Gerlach, Susanne P251 Welker, Martin-Walter P60
von Heinz, Marie P291 Welsch, Götz P113
von Korn, Hubertus P74, P76 Weltermann, Birgitta P161, P296, P305
von Oehsen, Karima P220 Welzel, Thomas P206
von Plate, Marie YIA02 Wendtner, Clemens M. P63, P64
Voswinckel, Robert YIA10, P165, P245, P247, Wennemann, Rainer P217
P250, P253 Wennhold, Kerstin P69, P196
Voza, Francesca P202 Wensvoort, Gert P286

W
Wachter, Rolf P220, P224
Wacker, Detlef P238
Wagner, Eva Maria P199
Wagner, Marie C. P201
Wahl, Kristin P31
Wallner-Liebmann, S. J. P228
Walther, Sandy P234
Walz, Frederike P162
Walz, Gerd P230, P242
Vahl, Christien-Friedrich P229
Valentini, Caterina Giovanna P149
van Bracht, Marc P217
van der Heijde, Désiréé P120
van Genderen, PJJ P144
Vasioukhin, Valera YIA04
Vaskeleyte, Laura P82
Vehreschild, Jörg Janne P145, P149
Vehreschild, Maria J.G.T. P145, P149
Velden, Joachim P86
Venerito, Marino P24
Venhoff, Nils P264
Ventz, Robert P197
Vidacek, Daniel P61
Viehen, Thomas P83
Vingron, Martin P244, P248
Virgin, Garth P274
Vogel, Arndt P62, P174
Vogel, Charlotte P174
Vogelmeier, Claus Franz P243
Vogelreuter, Julika P270
Vogeser, Michael P93
Vogl, Thomas P60
Volkert, Dorothee P128, P266
Voll, Reinhard P264
Vollmann, Jochen P200
von Bergwelt-Baildon, Michael P65, P69, P70,
P196, P203, P205
von Dryander, M. P166
von Gerlach, Susanne P251
von Heinz, Marie P291
von Korn, Hubertus P74, P76
von Oehsen, Karima P220
von Plate, Marie YIA02
Voswinckel, Robert YIA10, P165, P245, P247,
P250, P253
Voza, Francesca P202
Wachter, Rolf P220, P224
Wacker, Detlef P238
Wagner, Eva Maria P199
Wagner, Marie C. P201
Wahl, Kristin P31
Wallner-Liebmann, S. J. P228
Walther, Sandy P234
Walz, Frederike P162
Walz, Gerd P230, P242
Vahl, Christien-Friedrich P229
Valentini, Caterina Giovanna P149
van Bracht, Marc P217
van der Heijde, Désiréé P120
van Genderen, PJJ P144
Vasioukhin, Valera YIA04
Vaskeleyte, Laura P82
Vehreschild, Jörg Janne P145, P149
Vehreschild, Maria J.G.T. P145, P149
Velden, Joachim P86
Venerito, Marino P24
Venhoff, Nils P264
Ventz, Robert P197
Vidacek, Daniel P61
Viehen, Thomas P83
Vingron, Martin P244, P248
Virgin, Garth P274
Vogel, Arndt P62, P174
Vogel, Charlotte P174
Vogelmeier, Claus Franz P243
Vogelreuter, Julika P270
Vogeser, Michael P93
Vogl, Thomas P60
Volkert, Dorothee P128, P266
Voll, Reinhard P264
Vollmann, Jochen P200
von Bergwelt-Baildon, Michael P65, P69, P70,
P196, P203, P205
von Dryander, M. P166
von Gerlach, Susanne P251
von Heinz, Marie P291
von Korn, Hubertus P74, P76
von Oehsen, Karima P220
von Plate, Marie YIA02
Voswinckel, Robert YIA10, P165, P245, P247,
P250, P253
Voza, Francesca P202
| Author                        | Page | First Name          |
|-------------------------------|------|---------------------|
| Werner, Christian             | P208 | X                   |
| Werner, Christoph             | P36  | P31                 |
| Werner, Tobias                | P52, P58 | P12             |
| Westhoff, Gisela              | P155 |                     |
| Weyde, Joanna                 | P146 | Y                   |
| Wichmann, Dominic             | P291 | P46                 |
| Wiedmann, Stefan              | P243 | P46                 |
| Wiegand, Steffen              | P39  | P157                |
| Wiese, Birgitt                | P88  |                     |
| Wiese, Manfred                | P47  | Z                   |
| West, Reiner                  | P188 | Zacher, Behrend Johann | P38, P39 |
| Wilbert-Lampen, U.            | P212 | Zahn, Andreas       | P59      |
| Wilcken, Volker               | P290 | Zangos, Stephan     | P60      |
| Wild, Philipp S.              | P11, P59 | Zawada, Adam  | P91      |
| Wilhelm, Birgit               | P15, P17 | Zeidler, Henning | P115     |
| Wilhelm, Jochen               | P253 | Zeiher, Andreas Michael | P82, P89 |
| Winkler, Eva                  | P67  | Zelihic, Edin       | P293     |
| Winkler, Silke                | P118 | Zeller, Tanja       | P11      |
| Winning, Katrin               | P266 | Zemmmrich, Claudia  | P236     |
| Winter, Horst                 | P19, P151, P187, P216 | Zeker, Martin | P162     |
| Winter, Sandra                | YIA09| Zenzmaier, Christoph | P98      |
| Winterberg, Bernd             | P167 | Zeezem, Stefan      | P46, P60 |
| Wirnsberger, Gerhard          | P137, P271 | Zhang, Jin  | P12      |
| Wirtz, Jost-Henner            | P221 | Zhong, Huanzi       | P12      |
| Wisse, Claudia                | P169 | Zilinski, Janek     | P272, P273 |
| Witte, Torsten                | P109 | Zillmann, Robert    | P272, P273 |
| Wittmann, Felix               | P292 | Zimmer, Matthias    | P290     |
| Wittrich, Anke                | P127 | Zimmer, Vincent     | P61, P181 |
| Wittsack, Hans-Jörg           | P110 | Zimmermann, Anca    | P14, P22 |
| Wittens-Harig, Mathias        | P197 | Zimmermann, Henning | P50      |
| Wolf, Tilmann                 | P12  | Zimmermann, T.      | P44      |
| Wolf, Wolf-Peter              | P236 | Zink, Angela        | P155, P257, P260, P295, | P299, P300 |
| Wolf, Birgit                  | P132 |                     |
| Wolff, Jens-Christian         | YIA10| Zipse, Sylvia       | P153     |
| Wolleschak, Denise            | P201 | Zoghi, Shahram      | P196     |
| Wolska-Krawczyk, Malgorzata   | P61  | Zopf, Steffen       | P48      |
| Wong, Ma-Li                   | P12  | Zopf, Yurdaguel     | P25, P27, P189, P192, P194 |
| Wong, Vincent                 | P74, P76 | Zschiedrich, Stefan | P90, P242 |
| Wöhrns, Marcus                | YIA11, P179 | Zuber-Jerger, Ina | P173     |
| Wortmann, Stefanie            | P18  | Zugck, Christian    | P154     |
| Wranke, Anika                 | P46  |                     |
| Wright, Matthew               | P208 |                     |
| Wursthorn, Karsten            | P38, P39 |                     |
| Wustmann, Sarah               | P130 |                     |
| Wyen, Christoph               | P145 |                     |
| Wygrecka, Malgorzata          | P251 |                     |