

DMW

Deutsche
Medizinische Wochenschrift

132. Jahrgang | www.thieme-connect.de/ejournals | www.thieme.de/dmw

Dezember 2007



► **Forschungspreise der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin – DGIM 2007**



- **Theodor-Frerichs-Preis**
- **Preis für „Prävention in der Inneren Medizin“**
- **Posterpreise**
- **Young Investigators' Award**

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.



Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM) wurde 1882 gegründet, anlässlich des 1. Congresses für innere Medicin – dies ist die ursprüngliche Bezeichnung – welcher vom 20. bis 22. April 1882 in Wiesbaden stattfand. Das Organisationskomitee bestand aus den Professoren Karl Gerhardt, Ernst von Leyden, Adolf Kussmaul, Eugen Seitz sowie dem Gründungsmitglied und ersten Vorsitzenden des Kongresses (1882 bis 1884) Prof. Dr. med. Friedrich Theodor von Frerichs. 2007 feierte die Gesellschaft ihr 125-jähriges Jubiläum, dabei hat der 113. Internistenkongress wieder in Wiesbaden getagt.

Als gemeinnütziger Verein verfolgt die Gesellschaft die ausschließliche und unmittelbare Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem gesamten Gebiet der Inneren Medizin und ihrer Entwicklung als angewandte Heilkunde. Im Vordergrund steht neben der Integration der

Spezialgebiete der Inneren Medizin die Pflege der Beziehungen zu den wissenschaftlichen Schwerpunktgesellschaften.

Die DGIM sieht sich nach ihrer 125-jährigen Geschichte als integrierendes Band mit dem Ziel, die Einheit der Inneren Medizin in Forschung, Klinik und Praxis zu bewahren und gleichzeitig der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses zu dienen. Zudem vertritt die Gesellschaft die Belange der Inneren Medizin als Wissenschaft gegenüber staatlichen und kommunalen Behörden und Organisationen der Selbstverwaltung.

Anerkannte Schwerpunkte der Inneren Medizin sind Angiologie, Endokrinologie, Gastroenterologie, Hämatologie/Onkologie, Kardiologie, Nephrologie, Pneumologie und Rheumatologie. Als weitere Spezialbereiche der Inneren Medizin sieht die DGIM die Internistische Intensivmedizin und die Infektiologie.

Die neuesten Forschungsergebnisse der Schwerpunkte, wie auch allgemeinmedizinische Themen, werden alljährlich auf dem Internistenkongress in Wiesbaden präsentiert und diskutiert.

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. arbeitet im Bereich der Berufspolitik sowie der Fortbildung eng mit dem Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) zusammen.



Gründe für eine Mitgliedschaft in der DGIM e. V.

Eine Mitgliedschaft in der DGIM bietet zahlreiche Vorteile:

1. Freier Eintritt zum jährlichen Internistenkongress der DGIM in Wiesbaden
2. Regelmäßiger kostenloser Bezug der Zeitschriften „Der Internist“ und „Medizinische Klinik“ sowie Online-Zugriff auf die beiden Zeitschriften und die zertifizierte Online-Fortbildung des Springer-Verlages.
3. 35% Preisnachlass bei einem Privatabonnement der Zeitschrift „Deutsche Medizinische Wochenschrift“.
4. 50% – 75% Preisnachlass bei einem Abonnement der internistischen Schwerpunktzeitschriften des Springer Verlags.
5. Reduzierte Teilnehmergebühr am Internisten Update der med update GmbH und am 2. Deutschen Internistentag in Berlin.
6. Regelmäßiger Bezug des DGIM-Newsletters zu aktuellen Themen der Gesellschaft.
7. Zertifizierte Fortbildung (CME) durch die Akademie für Fort- und Weiterbildung in der Inneren Medizin.
8. Zugang zum Mitgliederbereich auf der DGIM-Homepage
9. Kompetente Unterstützung in allen berufsrelevanten Fragen durch die Geschäftsstelle.
10. Mitgliedsbeiträge sind in voller Höhe steuerlich absetzbar.

DMW

Deutsche
Medizinische Wochenschrift

Seiten 1 – 28 • 132. Jahrgang

Dezember 2007

Liebe Leserinnen und Leser,



Prof. Dr. W. Hiddemann,
München



Prof. Dr. H. P. Schuster,
Hildesheim

ein Hauptziel der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung auf dem gesamten Gebiet der Inneren Medizin. Um dies zu verfolgen und auch nach außen erkennbar zu machen, verleiht die DGIM auf ihrem Jahreskongress mehrere Preise für herausragende wissenschaftliche Beiträge von jüngeren Mitgliedern.

Der renommierteste dieser Preise ist der **Theodor-Frerichs-Preis**. Er ist nach dem ersten Vorsitzenden der DGIM benannt und mit 20.000,00 € dotiert. Er wird an Wissenschaftler unter 40 Jahren vergeben. Ein weiterer Preis gilt einer wissenschaftlichen Arbeit auf dem Gebiet der **Prävention**. Dieser mit 5.000,00 Euro dotierte Preis wird über die Stiftung Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin finanziert. Aus allen Schwerpunkten der Inneren Medizin werden darüber hinaus die jeweils besten zum Kongress eingereichten Beiträge von jüngeren, d.h. höchstens 35 Jahre alten Mitgliedern der DGIM ausgewählt und in der Sitzung „**Young Investigators' Award**“ präsentiert. Die besten drei Präsentationen werden damit ausgezeichnet, in analoger Weise die besten Posterbeiträge aus jedem Schwerpunkt mit einem **Posterpreis**.

In diesem Heft stellen die Preisträger des Jahres 2007 ihre prämierten Forschungsergebnisse und auch sich selbst kurz vor. Die DGIM ist stolz und glücklich, mit solchem Nachwuchs den Herausforderungen der Zukunft entgentreten zu können.

Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann
Vorsitzender 2006-2007

Prof. Dr. Hans Peter Schuster
Generalsekretär

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) e. V.

Inhalt

Vorwort
Seite 3

Theodor-Frerichs-Preis 2007
Seite 5

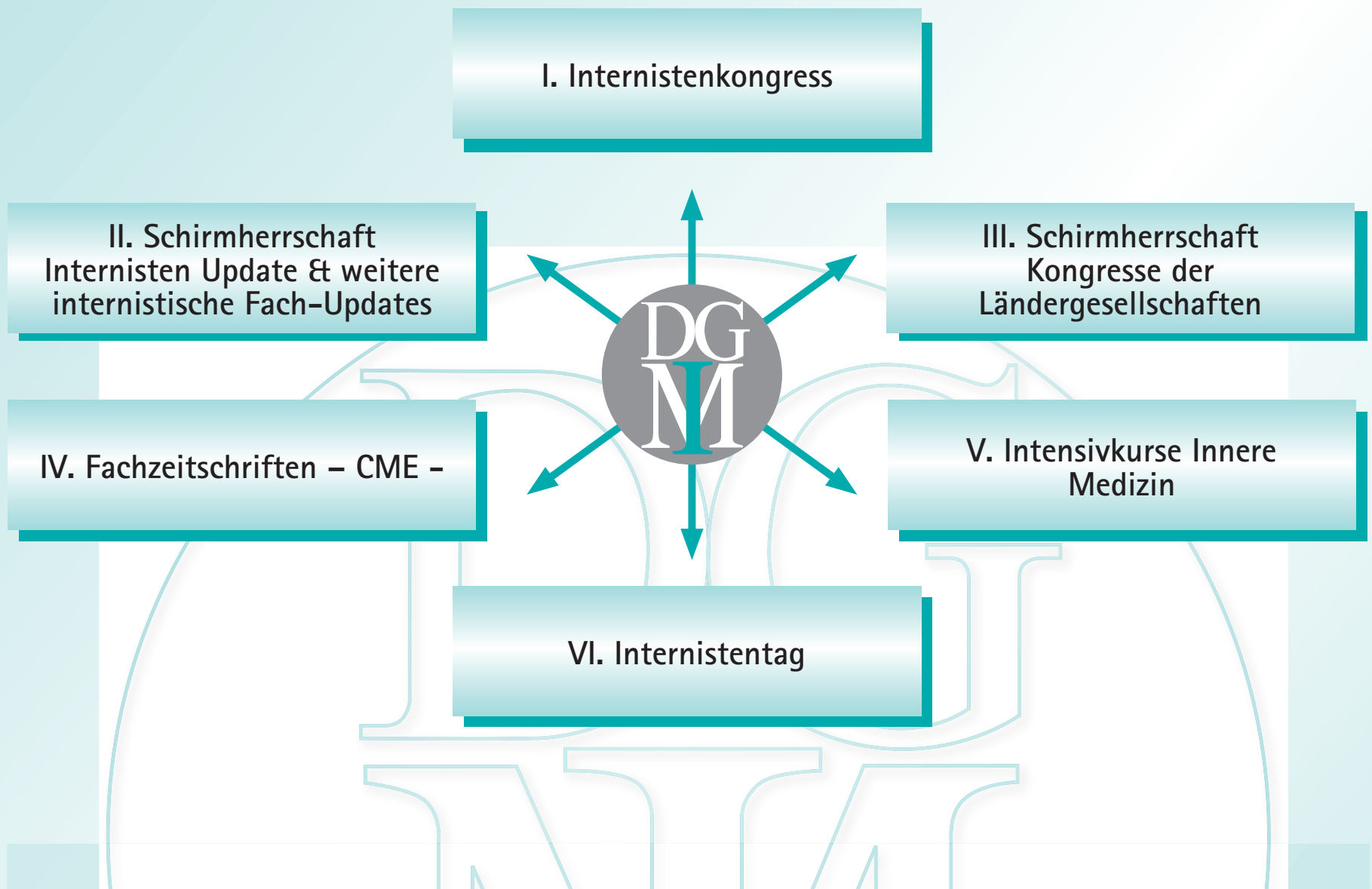
Präventionspreis 2007
Seite 6

Young Investigators' Award 2007
Seite 7

Posterpreise 2007
Seite 17

Impressum
Seite 27

Fort- und Weiterbildung mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)



I.	Internistenkongress	Jahrestagung der DGIM in Wiesbaden
II.	Schirmherrschaft Internisten Update & weitere internistische Fach-Updates	Internisten Update - 2. DGIM-Internisten-Seminar sowie weitere internistische Fach-Updates: Onko Update, Cardio Update, Rheuma Update, Diabetes Update, Nephro Update, Gastro Update, Pneumo Update (med update GmbH / DGIM)
III.	Schirmherrschaft Kongresse der Ländergesellschaften	Kongresse der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin (SWGIM) und Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin (RWGIM)
IV.	Fachzeitschriften – CME –	Organe der DGIM: Der Internist, Medizinische Klinik, Deutsche Medizinische Wochenschrift, <i>Der Pneumologe</i> , <i>Der Diabetologe</i> , <i>Der Nephrologe</i> , <i>Der Gastroenterologe</i>
V.	Intensivkurse Innere Medizin	Vorbereitung zur Facharztprüfung und Refreshing: Akademie für Fort- und Weiterbildung in der Inneren Medizin (DGIM / BDI)
VI.	Internistentag	1. Deutscher Internistentag in Berlin (BDI / DGIM)

Mitteilungen der DGIM



Theodor-Frerichs-Preis 2007

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) verleiht jährlich den mit 20 000 Euro dotierten Theodor Frerichs Preis für die beste vorgelegte, möglichst klinisch-experimentelle Arbeit auf dem Gebiet der Inneren Medizin. Die diesjährige Preisverleihung fand während des 113. Kongresses für Innere Medizin in Wiesbaden statt.

Die zentralnervöse Insulinwirkung ist bei Übergewichtigen reduziert The cerebrocortical insulin response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study

O. Tschritter, H. Preissl, A.M. Hennige, M. Stumvoll, K. Porubska, R. Frost, H. Marx, B. Klösel, W. Lutzenberger, N. Birbaumer, H.-U. Häring, A. Fritsche

Medizinische Universitätsklinik Tübingen Abteilung Innere Medizin IV – Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Nephrologie, Angiologie und Klinische Chemie
Institut für Medizinische Psychologie/MEG-Zentrum, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Das zentrale Nervensystem kann als einziges Organ des Menschen Glukose unabhängig von Insulin aufnehmen und wurde daher traditionell als Insulin-insensitiv betrachtet. Insulinrezeptoren wurden jedoch im Gehirn nachgewiesen und sind an der Regulation des Körpergewichts beteiligt. Die Magnetoencephalographie (MEG) ist eine etablierte Methode zur



O. Tschritter

Messung von Hirnströmen im zerebralen Kortex. Sie eignet sich insbesondere auch zur Darstellung kognitiver Leistungen, kortikaler Informationsverarbeitung und Kortikaler Stimulation (evozierte Aktivität).

Bei 10 schlanken und 15 übergewichtigen Probanden wurde mittels MEG die Änderung der kortikalen Funktion unter hyperinsulinämischen euglykämischen Bedingungen und unter Kontrollbedingungen (Placeboinfusion) untersucht. Zusätzlich wurden 11 Träger einer genetischen Variante (Gly972Arg-Polymorphismus) des Insulinrezeptorsubstrates-1 (IRS1), die das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 erhöht, rekrutiert.

Bei schlanken Probanden änderte Insulin sowohl die Ruheaktivität des Kortex, als auch evozierte neuronale Aktivität, nicht jedoch bei übergewichtigen Probanden. Der Insulineffekt auf die kortikale Aktivität korrelierte negativ mit dem Body-Mass-Index und dem Körperfettanteil und positiv mit der peripheren Insulinsensitivität. Bei Trägern des Diabetes-Risikoallels im IRS1-Gen waren die Insulinwirkungen auf den Kortex vermindert.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Insulinwirkungen auf die zerebrokortikale Funktion beim Menschen mittels MEG nachweisbar sind. Bei übergewichtigen Personen und bei Trägern des Diabetesrisikoallels im IRS1-Gen ist eine Insulinresistenz des ZNS nachweisbar, die möglicherweise eng mit der Pathogenese von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist. Die pharmakologische Stimulation zentralnervöser Insulinrezeptoren könnte

für die Therapie und/oder Prävention dieser Erkrankungen von Bedeutung sein.

Dr. Otto Tschritter
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV –
Schwerpunkt Endokrinologie und
Diabetologie, Nephrologie, Angiologie und
Klinische Chemie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
Tel.: +49-7071-29-82697
Fax.: +49-7071-29-5277
email:
otto.tschritter@med.uni-tuebingen.de

Dr. med. Otto Tschritter, geb. am 10.03.1974

10/1994 – 09/1996	Studium der Medizin an der Universität Leipzig
09/1996 – 11/2000	Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
11/2000	Promotion mit dem Thema: „Die akute Regulation der Leptinsekretion beim Menschen – Einflüsse von Isoprenalin und freien Fettsäuren in vivo.“
01/2001 – 06/2002	Arzt im Praktikum an der Medizinischen Universitätsklinik Abteilung Innere Medizin IV, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H.-U. Häring
seit 07/2002	Assistenzarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin IV, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H.-U. Häring

Präventionspreis 2007

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) verleiht jährlich durch die Deutsche Stiftung Innere Medizin dem mit 5 000 Euro dotierten Präventionspreis Innere Medizin für die beste aus dem deutschsprachigen Raum vorgelegte Arbeit auf dem Gebiet der Prävention innerer Krankheiten. Die diesjährige Preisverleihung fand anlässlich des 113. Kongresses für Innere Medizin in Wiesbaden statt.



Untersuchung zur Teilnahme an Vorsorge-Koloskopien bei Verwandten I° von Patienten mit kolorektalen Karzinomen

F. Ruthotto¹, F. Papendorf², B. Dlugosch³, G. Wegener², G. Unger³, F. Korangy¹, M.P. Manns¹, T. F. Greten¹

¹Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

²Tumorzentrum, Medizinische Hochschule Hannover

³Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, Hannover

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört zu den häufigsten Tumoren in Deutschland. Ein nicht unerheblicher Anteil der



T. Greten

Erkrankungen tritt familiär gehäuft auf. So haben Verwandte I° von Patienten mit einem KRK ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem KRK zu erkranken. Aus diesem Grund gibt es spezielle

Empfehlungen zur Vorsorgeuntersuchung von Angehörigen von Patienten mit einem KRK, die auch von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt werden. Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war die Klärung der Frage, bei wie vielen Angehörigen von Patienten mit einem KRK Vorsorge-Koloskopien tatsächlich durchgeführt werden.

Zur Klärung dieser Frage wurde ein spezieller Fragebogen entwickelt, in dem einerseits Fragen bzgl. der Kenntnis über das erhöhte Risiko für die Verwandten I° sowie andererseits Fragen bzgl. der Durchführung an Vorsorgeuntersuchungen gestellt wurden. Dieser Bogen wurde an 602 Patienten in Niedersachsen geschickt, die an einem KRK in den letzten 3 Jahren erkrankt waren. 442 (73,4 %) Patienten haben diesen Fragebogen beantwortet und an zurück gesandt. Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass lediglich 39 % aller Geschwister an einer Vorsorge-Koloskopie teilgenommen hat-

ten. Interessant war darüber hinaus die Beobachtung, dass die Vorsorge-Koloskopie häufiger bei den Familienangehörigen durchgeführt wurde, die angegeben hatten, von dem erhöhten familiären Risiko gewusst zu haben.

Zusammengefasst hat diese Untersuchung eindeutig gezeigt, dass die Frequenz der Vorsorge-Koloskopien in diesem Risikokollektiv zu niedrig ist und hier eine intensivere Aufklärung notwendig ist.

*Prof. Dr. med. Tim F. Greten
Abteilung Gastroenterologie,
Hepatologie und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl Neuberg Str. 1
30625 Hannover
Tel.: 0511 - 532 8941
Fax.: 0511 - 532 8945
EMail: Greten.Tim@mh-hannover.de*

Prof. Dr. med. Tim Friedrich Greten, geb. am 17.5.1966, Dortmund

1986 - 1993	Studium der Humanmedizin in Kiel und Innsbruck
1993	Promotion: „Klonierung und Expression einer cDNA Bank zur Komplementation einer Reparatur defizienten Saccharomyces cerevisiae Mutante“ (Institut für Biochemie, Universität Innsbruck, Direktor Prof. Dr. M. Schweiger)
1993 - 1995	AiP Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt, Ludwig-Maximilians Universität, München
1995 - 1998	Postdoktorand (DFG Ausbildungsstipendium), Department of Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA)
Seit 1999	Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Direktor Prof. Dr. M. P. Manns
2003	Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin
2003	Erhalt der Venia legendi im Fach Innere Medizin: „Zytokine und T Zellen bei der Entzündung und Immunvakzination“
2004	Anerkennung der Gebietsbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie
2005	Ernennung zum Oberarzt
2006	Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor

Young Investigators' Award 2007

Die zum Kongress eingereichten Poster wurden durch drei von jeder Schwerpunktgesellschaft der Inneren Medizin benannte Gutachter beurteilt. Relevant waren hierbei alle Beiträge von Erstautoren unter 35 Jahren. Die so ermittelten 10 Teilnehmer am Wettbewerb, erhielten zusätzlich zur Ausstellung Ihrer Beiträge in den Postersessions die Gelegenheit, Ihre Ergebnisse in einer eigenen Sitzung dem Auditorium über 10 Minuten zu präsentieren und sich im Anschluss zur Diskussion zu stellen. Den Vorsitz dieses Symposium hatte eine Jury bestehend aus Mitgliedern aller Schwerpunktbereiche unter Leitung von Prof. Volker Diehl aus Heidelberg.

1. Preis

MicroRNAs im humanen Herz: Regulation der Aktivierung fetaler Genprogramme bei Herzinsuffizienz

Thum T^{1,2}, Galuppo P¹, Wolf C¹, Fiedler J^{1,2}, Kneitz S³, PhD, van Laake LW⁴, Doevendans PA⁴, Mummery CL⁴, Borlak J⁵, Haverich A⁶, Gross C⁷, Engelhardt S⁷, Ertl G¹, Bauersachs J¹.

¹ Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg

² Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), Universität Würzburg

³ Microarray Facility, Universität Würzburg

⁴ Hubrecht Laboratory and the Heart Lung Institute, University of Utrecht, Netherlands

⁵ Fraunhofer Institut für Experimentelle Medizin (ITEM), Hannover

⁶ Thorax-Herz-Gefäß-Chirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

⁷ Rudolf-Virchow-Center, Universität Würzburg

Die chronische Herzinsuffizienz ist durch ein progressives linksventrikuläres Remodeling und die Reaktivierung fetaler Genprogramme gekennzeichnet; die zugrunde liegenden molekularen Ursachen



T. Thum

sind nur unzureichend bekannt. MicroRNAs sind relativ kleine, aus etwa 22 nicht-kodierenden Nukleotiden bestehende Moleküle, welche die Genexpression nach Hybridisierung an messenger RNAs durch RNA-

Degradation oder translationale Inhibition regulieren. Bislang wurden ca. 350 verschiedene humane microRNAs identifiziert; eine fundamentale Rolle bei der Herzentwicklung ist bekannt. Unsere Untersuchungen weisen darauf hin, dass bestimmte microRNAs maßgeblich an den transkriptionellen Veränderungen im linksventrikulären Myokard bei Herzinsuffizienz beteiligt sind.

Wir führten zunächst globale Transkriptomanalysen durch, die eine hohe Übereinstimmung zwischen Genexpressionsprofilen in fetalen und insuffizienten adulten Herzen aufzeigten. MicroRNA-Microarray-Untersuchungen identifizierten wesentliche Änderungen der Expression zahlreicher microRNAs in insuffizienten Herzen,

die eine weitgehende Übereinstimmung mit denen fetaler kardialer Gewebe aufwiesen. Bioinformatische Analysen zeigten einen Zusammenhang zwischen der Genexpression und dem Vorhandensein von microRNA-Bindungsstellen in den 3'-nicht-translatierten Regionen deregulierter Gentranskripte auf. Heraufregulierte messenger RNAs in insuffizientem Myokard enthielten signifikant mehr Bindungsstellen für herunterregulierte microRNAs und vice versa. Um den Zusammenhang zwischen veränderter miRNA-Expression und kardialer Genexpression weiter mechanistisch aufzuklären, führten wir Transfektionsexperimente durch. Wir wählten hierzu mehrere microRNAs aus, die sowohl im erkrankten, als auch im fetalen humanen Herzen besonders stark exprimiert sind. Die erfolgreiche Transfektion von microR-



NA-Precursor-Molekülen konnte durch den Einsatz Fluoreszenz-markierter miRNAs und stem-loop spezifischer RT-PCR-Experimente gesichert werden. Die Transfektion kultivierter neonataler und adulter Kardiomyozyten mit fetalen microRNAs führte zu Veränderungen der Zellstruktur und der Genexpression vergleichbar mit denen insuffizienter Herzen.

Unsere Daten identifizieren fetale microRNAs als wichtige Regulatoren für die Re-Aktivierung fetaler Genprogramme im insuffizienten humanen Herzen und liefern somit einen wichtigen Beitrag zur Erklärung der transkriptionellen Veränderungen bei der Herzinsuffizienz. Derzeit arbeiten wir an neuen microRNA basierten Ansätzen für eine verbesserte Therapie der Herzinsuffizienz.

Die vorgestellte Arbeit ist zur Publikation angenommen (Thum et al., *Circulation*, 2007, in press).

Dr. med. Thomas Thum
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
E-mail: Thum_T@klinik.uni-wuerzburg.de

Dr. med. Thomas Thum, geb. am 16.11.1974

1994	Abitur am Bischöflichen Gymnasium Josephinum in Hildesheim
1994–2001	Studium der Humanmedizin an der Medizinische Hochschule Hannover
2001	Promotion: „Cellular dedifferentiation of endothelium is linked to activation and silencing of certain nuclear transcription factors: Implications for endothelial dysfunction and vascular biology“ (Medizinische Hochschule Hannover, Prof. Dr. J. Borlak)
2001–2002	Arzt im Praktikum in der Klinischen Pharmakologie, Med. Hochschule Hannover (Prof. Dr. J.C. Frölich) und am Fraunhofer Institut für Experimentelle Medizin (Prof. Dr. J. Borlak)
2002–2007	PhD am Imperial College of Medicine, National Heart and Lung Institute, London, UK (Prof. P.A. Poole-Wilson)
2003–2004	Assistenzarzt in der Abteilung Klinische Pharmakologie der Med. Hochschule Hannover und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fraunhofer Institut für Experimentelle Medizin.
seit 2004	Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter, Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik I (Kardiologie; Prof. Dr. G. Ertl).
seit 2006	Leitung der Nachwuchsgruppe Cardiac Wounding and Healing am Universitätsklinikum Würzburg



2. Preis

Therapie der Lupusnephritis mit DNA-Blockade von Toll-like Rezeptor-7 mit inhibitorischen Oligonukleotiden

Rahul D. Pawar, Stephan Segerer, Hans-Joachim Anders

Nephrologisches Zentrum Medizinische Poliklinik, Klinikum-Innenstadt der Ludwig-Maximilians Universität München



R. D. Pawar

Der Systemische Lupus Erythematosus (SLE) und die Lupusnephritis sind durch Immunkomplexe mit Autoantikörpern gegen Nukleinsäuren und Nukleoproteine gekennzeichnet. Die Aktivierung von Immunzellen und nicht-Immunzellen durch den Fc-Anteil komplexierter Immunglobuline ist bekannt, die Bedeutung des Autoantigens für die Immunstimulation beim SLE ist jedoch unklar.

Toll-like Rezeptor (TLR)-7 initiiert antivirale Immunität nach Erkennung viraler Einzelstrang-RNA. Das Lupusautoantigen U1snRNP RNA ist ein Komplex aus Selbst-RNA und Nukleoproteinen wird ebenfalls durch TLR7 erkannt (Savarese, et al. Blood 2006). Interessanterweise bilden TLR7-defiziente MRLlpr Mäuse keine Autoantikörper gegen U1snRNP RNA und zeigen insgesamt mildere Manifestationen des SLE (Christensen et al., Immunity 2006). Wir vermuteten daher, dass die therapeutische Blockade von TLR7 bei MRLlpr Mäusen mit experimentellen SLE die Produktion von anti-U1snRNP RNA und die autoimmune Organschäden reduziert.

11 Wochen alte, weibliche MRLlpr Mäuse wurden für 13 Wochen mit 3 Injektionen pro Woche eines TLR7 Antagonisten behandelt. Hierbei handelte es sich um synthetische Oligonukleotide (IRS 661), deren spezifisch-inhibitorischer Effekt auf die TLR7 Aktivierung zuvor in vitro und in vivo nachgewiesen wurde. Zusätzlich wurden Mäuse mit IRS 954 behandelt, das TLR7 plus TLR9 blockiert. TLR9 ist ein DNA Rezeptor, der virale wie auch endogene CpG-DNA erkennt, und dessen Blockade zur Therapie des SLE von MRLlpr Mäusen wirksam ist.

Im Alter von 24 Wochen fand sich bei IRS 661- und IRS 954-behandelten MRLlpr Mäusen ein deutliche Reduktion des Gewichts der Milz und der abdominalen Lymphknoten. Serumanalysen in 24 Wochen alten MRLlpr Mäusen ergaben, dass IRS 661, nicht jedoch IRS 954, die Produktion von Autantikörpern gegen U1snRNP RNA sowie gegen Doppelstrang-DNA reduziert. Weiterhin fand sich bei der histopathologischen Analyse eine deutlich verminderte autoimmune Gewebsschädigung in den Nieren und Lungen der behandelten Tiere. Additive Effekte durch die TLR7 und TLR9 Koblockade mit IRS 954 fanden sich nicht.

Unsere Daten belegen die funktionelle Bedeutung der Pathogen-Erkennungsrezeptoren des angeborenen Immunsystems TLR7 und TLR9 für die Pathogenese des SLE. Die Ursache dafür liegt darin, dass auch RNA- und DNA-haltige Autoantigene durch diese Rezeptoren immunstimulatorische Effekte auf die Autantikörperbildung die autoimmune Gewebsschädigung haben. TLR7 hat eine besondere Funktion für die Produktion von U1snRNP RNA Antikörpern.

Unsere Daten zeigen zudem, dass die erst spät begonnene Blockade von TLR7 und TLR7+9 in der Lage ist signifikante Therapieeffekte auf den SLE und die Lupusnephritis zu erreichen, obwohl additive Ef-

fekte durch die Koblockade nicht auftreten. TLR7 ist daher ein neues Therapietarget für den SLE und die Lupusnephritis.

Rahul D. Pawar
Klinische Biochemie
Nephrologisches Zentrum
Medizinische Poliklinik, LMU
Schiller Str-42
80336 München

Email:
rahul.pawar@med.uni-muenchen.de

M.S. (Pharm.) Rahul D. Pawar, geb. am 26.06.1977 in Bombay, Indien

1996 – 2000	Bachelor der Pharmazeutischen Wissenschaft, Universität von Bombay, Indien
2000 – 2001	Master der Pharmazeutischen Wissenschaft, National Institute of Pharmaceutical Education and Research, Punjab, Indien (Thema: Rolle von Adenosin-rezeptoren A2 und A3 bei Nozizeption unter Verwendung eines Rattenmodells von STZ-induziertem diabetischem neuropathischem Schmerz.)
2002 – 2004	Research Associate, in vivo Pharmakologie (Asthma), Pharmakologie, Ranbaxy Research Laboratories, Indien
seit 09/2004	Promotionsstudium Humanbiologie, LMU, AG Dr H.J.Anders, Nephrologisches Zentrum, LMU (Direktor: Prof. Detlef Schlöndorff), Med. Poliklinik, Pettenkoferstr-8a, 80336 München (Thema: Rolle von Toll like Rezeptor 7 bei systemischem Lupus unter Verwendung von MRLlpr/lpr Mäusen)

3. Preis

Ausbreitung von rheumatoiden synovialen Fibroblasten im SCID-Maus-Modell: Nachweis der Migration

S Lefèvre¹, A Kampmann¹, A Knedla¹, IH Turner¹, H Stürz², J Steinmeyer³, S Gay⁴, U Müller-Ladner¹, E Neumann¹

¹ Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, JLU Gießen, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

² Orthopädische Chirurgie, JLU Gießen

³ Exp. Orthopädie, JLU Gießen

⁴ Zentr Exp Rheumatol, USZ Zürich, Schweiz

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die meist in einzelnen Gelenken



S. Lefèvre

beginnt und im Verlauf alle Gelenke betreffen kann. Über den Transfer der Erkrankung ist wenig bekannt. Daher wurde ein Mausmodell entwickelt, um das Migrationspotential der humanen RA synovialen Fibroblasten (SF) zu untersuchen. Im Mittelpunkt stand die Analyse des Migrationsweges der RASF.

Hierzu wurden immundefizienten SCID-Mäusen, die humanes Gewebe nicht abstoßen können, subkutan RASF und gesunder humaner Knorpel implantiert. Unter die Haut der gegenüberliegenden Flanke wurde Knorpel ohne RASF implantiert. Zur Analyse des Migrationsweges im Tier wurden 14 Tage nach Knorpelimplantation RASF intravenös, intraperitoneal bzw. subkutan injiziert. Nach 60 Tagen wurden die Implantate entnommen und mittels Spezies-unterscheidender Antikörper humane Zellen in den Knorpelimplantaten sowie in den Organen und im Blut nachgewiesen.

Es stellte sich heraus, dass RASF nicht nur den direkt koimplantierten, sondern auch den entfernten, zellfreien Knorpel zerstören. Auch bei nachträglicher Injektion der Zellen zeigte sich eine starke Destruktion des Knorpels. Humane Zellen konnten vor allem in Milz und Blut detektiert werden.

RASF sind somit in der Lage, von ihrer Implantationsstelle zum entfernt implantierten Knorpel zu migrieren und ihn zu zerstören. Die Migration der RASF erfolgt hierbei durch das Blutgefäßsystem. Die RASF könnten somit an der Ausbreitung der RA beteiligt sein.

*Dipl. Biol. Stephanie Lefèvre
Justus-Liebig-Universität Giessen
Abt. Rheumatologie und
Klin. Immunologie
Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
Franz-Groedel-Institut
Benekestr. 2-8
D-61231 Bad Nauheim
Tel.: +49 (0) 6032 996 2805
Fax: +49 (0) 6032 996 2809
E-Mail: s.lefevre@kerckhoff-klinik.de*



Dipl. Biol Stephanie Lefèvre, geb. am 04.10.1979

1999	Abitur
1999 – 2005	Biologiestudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen Diplomarbeit am Institut für Pflanzenphysiologie der Justus-Liebig-Universität Thema: „Untersuchungen zur induzierten Herbizidresistenz in Arabidopsis thaliana“ Abschluss: Dipl. Biol.
seit 2006	Promotionsarbeit am Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie (Prof. Dr. U. Müller-Ladner) der Justus-Liebig-Universität Gießen an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim

Weitere Preise

Endokrinologie

Parathormon induziert die Mobilisation von Knochenmarksstammzellen ins periphere Blut

Stefan Brunner, Elisabeth Deindl, Janina Winogradow, Marc-Michael Zaruba, Wolfgang-Michael Franz

Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Parathormon (PTH) ist als entscheidendes Hormon im Kalzium- und Phosphat-Haushalt bekannt. In den vergangenen Jahren konnte die Expression des Rezeptors für PTH in unterschiedlichen Organen nachgewiesen werden, hinweisend auf eine weitaus komplexere Funktion dieses Hormons. Calvi et al. konnte erstmals einen Zusammenhang zwischen PTH und dem hämatopoetischen System zeigen. Die Überexpression des PTH/PTHrP Rezeptors führte in ihrer Arbeit zu einem Anstieg von Sca-1+ und c-kit+ Zellen innerhalb des Knochenmarks. Veränderungen der Zellzusammensetzung innerhalb des Knochenmarks sowie der Einfluss auf die Mobilisierung dieser Zellen ins periphere Blut sind bisher unbekannt.



S. Brunner

Ziel unserer Arbeit war es, den Effekt von PTH auf die Stammzellmobilisierung und auf die Zusammensetzung der Stammzellen im Knochenmark im Vergleich mit G-CSF, einem klinisch etablierten Mobilisator, im Tiermodell zu zeigen.

Zur Verifizierung unserer Hypothese wurden gesunde Wildtypmäuse entweder mit PTH, G-CSF oder NaCl als Kontrolle behandelt. Subpopulationen (CD31, c-kit, Sca-1) von CD45+CD34+ und

CD45+CD34- Zellen wurden im peripheren Blut und im Knochenmark dieser Mäuse durchflusszytometrisch analysiert. Die Zusammensetzung der Zellularrität im Knochenmark wurde mit Hilfe von Immunhistochemie und FACS-Analyse bestimmt. Die Serum-Konzentrationen von Zytokinen, die als mögliche Induktoren der Mobilisierung dienen (G-CSF, VEGF, SDF-1), wurden mittels ELISA untersucht.

Mit unseren Ergebnissen konnten wir nachweisen, dass die Stimulierung von gesunden Wildtypmäusen mit PTH zu einem Anstieg aller charakterisierten Knochenmarksstammzellen im peripheren Blut führt (1,5- bis 9,8-fach). Die Mobilisierung der Knochenmarksstammzellen mittels PTH war mit gesteigerten Konzentrationen von G-CSF im Serum, als möglicher Induktor der Mobilisierung, assoziiert (2,8-fach). Die Serum-Konzentrationen von SDF-1 und VEGF, weitere bekannte Stammzellmobilisatoren, waren dagegen unverändert bzw. reduziert. Im Knochenmark zeigte die Behandlung der Tiere mit PTH eine gesteigerte Zellproliferation und - anders als nach G-CSF Behandlung - blieb nach Gabe von PTH die Anzahl der Stammzellen im Knochenmark konstant, so dass es somit zu keiner Depletion dieser Zellen im Knochenmark kam.

Zusammenfassend konnten wir erstmals zeigen, dass PTH fähig ist, Knochenmarksstammzellen ins periphere Blut zu mobilisieren und dabei - anders

als durch G-CSF - nicht zu einer Depletion des Knochenmarks führt. Mit diesem nachgewiesenen, neuen Effekt könnte PTH in der Zukunft möglicherweise eine neue therapeutische Option im Rahmen von Knochenmark- und Stammzelltransplantationen darstellen. Weiterhin könnte PTH bei ischämischen Erkrankungen zum Einsatz kommen, bei denen die Mobilisierung von Knochenmarksstammzellen bereits erste positive Effekte zeigen konnte.

Dr. med. Stefan Brunner
LMU München - Klinikum Großhadern
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Marchioninstr. 15
81377 München
Tel. 089/7095 6074
Email:
Stefan.Brunner@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Stefan Brunner, geb. am 25.08.1977

1996	Abitur am Gymnasium Christian-Ernestinum, Bayreuth
1997 - 2000	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
2000 - 2004	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2005	Promotion bei PD Dr. J. Koglin (Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik I) zum Thema „Die Bedeutung von T-Helfer-Zellen bei der Progression der Koronaren Herzkrankheit“
seit 2004	Wissenschaftlicher Assistent in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor Prof. Dr. G. Steinbeck)



Gastroenterologie

In vivo konfokale Laparoskopie der Leber: Eine neue Methode zur mikroskopischen Beurteilung der Leber in Echtzeit

Martin Goetz¹, Ralf Kiesslich¹, Hans-Peter Dienes², Uta Drebber², Elise Murr³, Stephan Kanzler¹, Peter R. Galle¹, Peter Delaney³, Markus F. Neurath¹

¹ I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Abt. für Pathologie, Universität Köln

³ Optiscan Pty, Ltd, Notting Hill, Victoria, Australien



Die Leberbiopsie mit histologischer Untersuchung trägt maßgeblich zur Diagnose von Lebererkrankungen bei, ist jedoch mit dem Risiko des sampling errors und der Blutung verbunden. Darüber hinaus repräsentiert das histologische Bild stets eine Momentaufnahme des Lebergewebes, daher ist eine Abbildung von dynamischen Prozessen schwierig. Die in vivo konfokale Mikroskopie war bisher auf den Magen-Darm-Trakt beschränkt. Wir evaluierten jetzt eine neu entwickelte, weiter miniaturisierte konfokale Sonde zur mikroskopischen Beurteilung der Leber noch während der laufenden Laparoskopie. In diese Sonde (Optiscan, Australien, Durchmesser 6,35 mm) wurde ein konfokaler Scanner integriert. In Echtzeit wurden nach Aufsetzen der Sonde auf die Leber mikroskopische Bilder mit 1024×1024 Pixel (optische Schichtdicke 7 µm, Auflö-



M. Götz

zung 0,7 µm) erzeugt. Leberbiopsien wurden zur histologischen Korrelation entnommen. Bei der Routine-Minilaparoskopie in Analgosedierung wurden 25 Patienten mit unterschiedlichen Lebererkrankungen untersucht. Mit der konfokalen Laparoskopie konnten Hepatozyten, Gallengänge, Sinusoide und Bindegewebe in vivo dargestellt werden. Für den Nachweis dilatierter Gallengänge, von Fibrose, Steatose und Nekrose wurden Kriterien erstellt und mit der Histologie korreliert. Gegenüber dem makroskopischen und histologischen Aspekt verblindete Untersucher unterschieden anhand der in vivo mikroskopischen Bilder gesundes und krankes Lebergewebe mit hoher Genauigkeit (29/30) und Übereinstimmung (kappa 0,9). Daneben konnten weitere intraabdominelle Strukturen (Gallenblase, Magen, Omentum) mikroskopisch dargestellt werden. Es trat keine Schädigung des Lebergewebes auf.

Mit der miniaturisierten konfokalen Sonde gelang beim Menschen zum ersten Mal in vivo eine mikroskopische Beurteilung der Leber noch während der laufenden Laparoskopie. Dieses neu entwi-

ckelte konfokale System könnte daher nicht nur zur unmittelbaren mikroskopischen Diagnose von Lebererkrankungen beitragen, sondern auch einen wertvollen Beitrag zur dynamischen Beobachtung (patho-)physiologischer Prozesse auf (sub-)zellulärer Ebene in vivo leisten.

*Dr. Martin Goetz
I. Medizinische Klinik
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
eMail: mgoetz@mail.uni-mainz.de
Tel. 0049-6131-17-1, -2872
Fax. 0049-6131-17-6416*

Dr. med. Martin Götz, geb. 20.7.1972

1992 – 1994	Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg
1994 – 1998	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2000	Promotion zum Dr. med. an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1999 – 2000	Arzt im Praktikum, II. Medizinische Klinik, Klinikum Großhadern, München (Dir. Prof. Dr. G. Paumgartner)
2000 bis heute	I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinik Mainz (Dir. Univ.-Prof. Dr. P.R. Galle). Schwerpunkt: Morphologische, funktionelle und molekulare Bildgebung durch in vivo konfokale Mikroskopie
2005	Facharztanerkennung „Innere Medizin“
2007	Schwerpunkt „Gastroenterologie“

Angiologie

Untersuchungen zur Prävalenz der venösen Thrombose bei internistischen Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

P. Hoffmanns

Klinik für Innere Medizin/Angiologie, SRH Klinik Karlsbad-Langensteinbach



Einleitung: In den nicht-operativen Fächern gewinnt das Thema venöse Thrombose und Thromboseprophylaxe scheinbar erst in den letzten 10 Jahren an Bedeutung.



P. Hoffmanns

Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit von asymptomatischen, venösen Thrombosen bei internistischen Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ins Krankenhaus zu untersuchen.

Wir vermuten, dass bei internistischen Patienten aufgrund bestehender Risikofaktoren und aufgrund des akuten Krankheitsereignisses die Prävalenz und Inzidenz von (asymptomatischen) venösen Thrombosen bei internistischen Patienten deutlich unterschätzt wird.

Methoden: Über den Zeitraum von 3 Monaten wurde jeder Patient, der in die Innere Abteilung aufgenommen wurde, mittels Kompressionssonographie untersucht. Zusätzlich wurden die Anamnese, die Risikofaktoren und die Dauer der Immobilität dokumentiert. Patienten mit bereits ambulant festgestellter venöser Thrombose sowie chirurgische Patienten wurden ausgeschlossen. Bei bestätigter Thrombose wurde eine Computertomographie des Thorax durchgeführt.

Ergebnisse: 617 Patienten (49,2% Männer) wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 16 Patienten (2,6%) wurde eine venöse Thrombose diagnostiziert (7 Männer), hauptsächlich bei Patienten mit akuter cardio-pulmonaler Erkrankung (47%). Ältere Patienten waren häufiger betroffen (> 69 Jahre, $p=0,01$). 5 Patienten hatten eine Lungenarterienembolie (31%). Bei Patienten mit VTE war das D-Dimer auf durchschnittlich 875 g/L, das Fibrinogen 400 mg/dl und das CRP auf 72,4 mg/dl erhöht.

Schlussfolgerung: Bei internistischen Patienten mit Risikofaktoren für eine venöse Thrombose liegt schon zum stationären Aufnahmezeitpunkt häufig eine venöse Thrombose vor. Eine frühe, ambulante Thromboseprophylaxe sollte bei Risikopatienten für eine venöse Thrombose in Erwägung gezogen werden.

Dr. med. Philipp Hoffmanns
Klinik für Innere Medizin/Angiologie
(Prof. Dr. C. Diehm)
SRH Klinik Karlsbad-Langensteinbach
Guttmanstr. 1
76307 Karlsbad
eMail: p.hoffmanns@web.de

Dr. med. Philipp Hoffmanns, geb. am 31.07.1975

1994	Abitur
1996 – 2000	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
2000 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Essen
2003	AiP in der Kardiologie der Katholischen Klinik Essen Nord
2004	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I des Klinikum Lippe Lemgo
seit 2005	Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin/Angiologie des SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach
2005	Promotion: Untersuchungen zum Einfluss von Vorhofflimmern auf die thrombozytäre P-Selektinexpression (Klinik für Kardiologie/Pulmonologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Prof. Dr. H. Klein)

Intensiv-/Notfallmedizin

Kardioprotektive Effekte des Bone Morphogenetic Protein 2 im murinen Herzinfarkt-Modell

H. Ebelt

Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III Martin-Luther-Universität Halle



Die koronare Herzerkrankung und der akute Myokardinfarkt zählen zu den



H. Ebelt

Haupttodesursachen in den westlichen Industrienationen. Methoden, die zu einer schnellen Wiederdurchblutung des ischämischen Myokards führen, haben in den letzten Jahren die Letalität des akuten Myokardinfarktes deutlich

gesenkt. Dennoch liegt auch unter idealen Bedingungen bis zur kompletten Reperfusion des Herzmuskels eine kritische Zeitspanne, in der zusätzliche Strategien zur Myokardprotektion eingesetzt werden könnten.

Das Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2) kann als ein Kandidat für kardioprotektive Therapieansätze angesehen werden. Neben der für die Namensgebung relevanten Funktion bei der Kno-

chenbildung hat BMP2 auch eine essentielle Bedeutung bei der Herzentwicklung. Darüber hinaus fanden sich in der Literatur Hinweise, dass BMP2 neonatale Kardiomyozyten vor Apoptose zu schützen vermag.

Im Rahmen des eigenen Projektes sollte untersucht werden, welche Auswirkungen die Gabe von BMP2 auf die Resistenz von adulten Kardiomyozyten gegenüber Hypoxie bzw. oxidativem Stress unter Zellkulturbedingungen hat und ob BMP2 Kontraktilitätsparameter von isolierten neonatalen Rattenkardiomyozyten beeinflusst. Korrespondierend hierzu wurde in einem in vivo-Modell bei ICR-Mäusen ein Myokardinfarkt durch Ligatur der LAD induziert, nachdem die Tiere 30 min zuvor eine Injektion von BMP2 bzw. Placebo (PBS) erhalten hatten. Das Überleben der Tiere wurde protokolliert, und anhand histologischer Schnitte wurden die Infarktgröße, Parameter des cardiac remodeling sowie die Häufigkeit von Kardiomyozyten-Apoptosen untersucht.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die Gabe von BMP2 Kardiomyozyten sowohl vor den negativen Auswirkungen anhaltender Hypoxie als auch gegenüber oxidativem Stress zu schützen vermag. Des Weiteren erhöht BMP2 bei neonatalen Kardiomyozyten signifikant die spontane Kontraktionsfrequenz und die Inotropie von elektrisch-stimulierten Kontraktionen. Im Myokardinfarktmodell resultiert die Gabe von BMP2 in einem verbesserten Überleben der Tiere nach LAD-Verschluss. Dies ist begleitet von einer deutlichen Reduktion von Kardiomyozyten-Apoptosen sowohl im Randbereich der Infarkte als auch im infarkt-fernen Myokard. Auf molekularer Ebene induziert BMP2 die Phosphorylierung von Smad1/5/8 und hemmt die Aktivierung von caspase3. Smad2 als typisches TGF β -Target wird dagegen nicht aktiviert, was andernfalls das Auftreten potentiell nachteiliger Effekte (z.B. Fibrosierung) wahrscheinlich machen würde.

Zusammenfassend belegen unserer Untersuchungen, dass die Gabe von BMP2 möglicherweise einen viel versprechenden Therapieansatz zur Myokardprotektion darstellen könnte.

*Dr. Henning Ebelt
Universitätsklinik und Poliklinik für
Innere Medizin III
Martin-Luther-
Universität Halle
Ernst-Grube-Strasse 40
06097 Halle
Tel: +49-345-5572113
Fax: +49-345-5572684
eMail: henning.ebelt@medizin.uni-halle.d*

Dr. med. Henning Ebelt, geb. 29.05.1974

1992	Abitur
1992 – 1993	Zivildienst
1993 – 1999	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
12/1999	Promotion: „Radikal-induzierte Veränderungen an pankreatischen B-Zellen neonater Wistar-Ratten in vitro – Einfluß von Melatonin“ (Prof. Dr. E. Peschke; Insitut für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg)
2000 – 2001	Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. Karl Werdan)
2001 – 2004	Forschungsaufenthalt bei Prof. Dr. Dr. T. Braun (Institut für Physiologische Chemie der Martin-Luther-Universität; Thema: „Herzmuskelregeneration“)
seit 7/2004	Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. Karl Werdan)

Infektiologie

Klinischer Nutzen einer kommerziellen Multiplex-PCR zur Identifikation von Erregern bei Patienten mit Sepsis

C. Dierkes¹, B. Ehrenstein¹, H.-J. Linde², N. Lehn², U. Reischl², B. Salzberger¹

¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg

² Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Regensburg



Eine frühe adäquate antibiotische Therapie senkt die Mortalität bei Patienten mit Sepsis. Der Nachweis von Erregern mittels



C. Dierkes

Blutkulturen gelingt nur bei einem Teil der Patienten, insbesondere bei antibiotischer Vortherapie. Der direkte Nachweis von Erregern über Amplifikation von Nukleinsäuren verspricht einen schnelleren

Nachweis sowie eine bessere Sensitivität.

Wir untersuchten den klinischen Nutzen eines solchen Systems, indem wir Blutproben von Patienten mit vermuteter Sepsis mittels klassischer Blutkultur sowie dem LightCycler SeptiFast Test, ein neues, kommerziell erhältliches PCR-Multiplex Verfahren, analysierten. In Fällen eines positiven PCR Ergebnisses wurde die Indikation zur Anpassung der antibiotischen Therapie sowie die tatsächliche klinische Konsequenz retrospektiv ermittelt.

Von 106 Blutproben waren 69 übereinstimmend negativ, 9 waren lediglich in der Blutkultur positiv. In 14 Fällen konn-

ten Erregern nur mittels PCR nachgewiesen werden, eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Anpassung der antibiotischen Therapie war in 5 dieser Fälle notwendig. Bei Nachweis von Erregern mit beiden Methoden hätte der Einsatz des PCR Systems im Vergleich zur Blutkultur in den 4 Fällen, in denen eine Änderung angebracht war, jeweils zu einem Zeitvorteil von 33 - 85 Stunden geführt.

Der zusätzliche Einsatz eines PCR basierten Nachweissystems hat somit einen Einfluss auf das klinische Management von Patienten mit vermuteter Sepsis und könnte zur Verbesserung der Patientenversorgung führen. Ob hierbei eine Kosteneffektivität erreicht werden kann und welche Patienten von einer solchen Diagnostik besonders profitieren, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Dr. med. C. Dierkes

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I,

Regensburg

Franz-Josef-Strauss-Allee 11

93053 Regensburg

Tel: 0941-944 7010

Fax: 0941-944 7073

eMail:

christine.dierkes@klinik.uni-regensburg.de

Dr. med. Christine Dierkes, geb. am 27.09.1978

1998 – 2004	Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg Universität Mainz
2004 – 2006	Promotion, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Prof. Dr. F. Thoemke: Wertigkeit von elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren beim Nachweis vertebrobasilärer Ischämien
seit 2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Klinikum der Universität Regensburg
seit 3/2006	Klinikumssprecherin der Ärzte des Uniklinikums Regensburg

Hämatologie

Ein neuer prognostischer Index (MIPI) für Patienten mit fortgeschrittenem Mantelzell-Lymphom

Eva Hoster^{1,2}, Michael Unterhalt¹, Martin Dreyling¹, Joerg Hasford², Wolfgang Hiddemann¹
für die German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) und das European MCL Network

¹Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, LMU München

²Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU München



Für Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) gibt es keinen allgemein anerkannten prognostischen Index. Der International Prognostic Index (IPI) und der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) gelten für das hochmaligne bzw. das folliculäre Lymphom, von denen sich das MCL durch eine deutlich schlechtere Prognose unterscheidet.



E. Hoster

Alter, ECOG, LDH und Leukozytenzahl definierte der neue prognostische Index MIPI drei gut getrennte Risikogruppen: eine Low Risk (44% der Patienten, medianes Gesamtüberleben noch nicht erreicht), eine Intermediate Risk (35%, 51 Monate) und eine High Risk Gruppe (21%, 29 Monate). Die Bootstrap-Validierung zeigte die Stabilität des Modells, eine externe Validierung muss noch erfolgen. Unsere Ergebnisse können die Beurteilung der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen erleichtern und Entscheidungshilfen für eine risikostratifizierte Therapie geben.

Wir analysierten Daten von 455 Patienten mit fortgeschrittenem MCL aus drei Therapiestudien der GLSG und des European MCL Network, um die prognostische Relevanz von IPI und FLIPI zu klären und einen neuen prognostischen Index für das Gesamtüberleben zu entwickeln.

Sowohl IPI als auch FLIPI zeigten nur unzureichend getrennte Überlebenskurven der Risikogruppen bei unausgewogener Patientenaufteilung. Auf Basis der vier leicht verfügbaren klinischen Parameter

*Dipl.-Math. Eva Hoster
Medizinische Klinik III
Klinikum Großhadern
LMU München
Marchioninstr. 15
D-81377 München
e-Mail: Eva.Hoster@med.uni-muenchen.de*

Dipl.-Math. Eva Hoster, geb. 05.03.1974

1992	Abitur
1992 – 2002	Studium der Mathematik und der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und der Technischen Universität München
2002	Diplom Mathematik
seit 2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Medizinischen Klinik III, Klinikum Großhadern München und des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Universität München
seit 2002	Biometrikerin für die Deutsche Studiengruppe für niedrig-maligne Lymphome (German Low Grade Lymphoma Study Group, GLSG) und das European MCL Network

Pneumologie

Mechanismen der alveolaren epithelialen Protein Clearance am Modell einer intakten Kaninchenlunge

Sebastian Rummel, Rory E. Morty, Werner Seeger und István Vadász

University of Giessen Lung Center (UGLC)
Medizinische Klinik und Poliklinik II, Zentrum für innere Medizin, Giessen

„Acute Lung Injury“ (ALI) ist immer mit einer proteinreichen Ödemflüssigkeit im Alveolarraum vergesellschaftet, welche den Gasaustausch stark behindert. Dabei ist weitgehend unklar, wie dieses überschüssige Protein eliminiert wird, wobei Überlebende dieser Erkrankung eine dreifach geringere alveolare Proteinkonzentration im Vergleich zu gestorbenen Patienten aufweisen.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung konkreter Mechanismen, mit deren Hilfe überschüssiges Protein aus den Alveolen in das Gefäßsystem transportiert wird.



S. Rummel

Mittels des Modells der isolierten, ventilerten und perfundierten Kaninchenlunge wurde der interkompartimentelle Tracer-Austausch von intraalveolar vernebeltem ¹²⁵I Albumin ins Gefäßsystem untersucht, wobei um Lunge und Perfusat platzierte ? Detektoren den Übergang kontinuierlich registrierten.

Der Albumintransit stellte sich als temperaturabhängig und sättigbar dar, und resultiert somit auf einem aktiven Prozess. Dieser Transport ist unilateral und nicht entlang eines Konzentrationsgradienten, wobei dass vernebeltes Albumin intakt von den Pneumozyten aufgenommen wird. Unterstützend konnte deutlich gemacht werden, dass Transzytose-Inhibitoren den Transport des Proteins

durch die alveolokapilläre Barriere signifikant reduzierten, wobei der parazelluläre Transit vernachlässigbar ist.

Adäquate Protein Clearance kann also transzellulär mittels eines aktiven Prozesses erfolgen, was vielfältige therapeutische Ansätze zur Bekämpfung dieser Erkrankung zulassen würde.

Dr. med. Sebastian Rummel



Dr. med. Sebastian Rummel, geb. am 17.09.1978

1997	Abitur am Runnegymnasium Wolgast
1998 – 2004	Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen
2004 – 2007	Promotion an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Zentrum für innere Medizin, Labor Seeger (Giessen)

Posterpreise 2007

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) prämierte beim 113. Internistenkongress in Wiesbaden die besten Poster aus den jeweiligen Schwerpunkten der Inneren Medizin. Drei von jeder Schwerpunktgesellschaft benannte Gutachter bewerteten die Poster. Als Hauptkriterien galten neben Originalität und Qualität auch die Aktualität.



Angiologie

Ein schneller nicht-invasiver Belastungstest für die Funktion des Gefäßendothels

Richard Stodtmeister¹ und Walthard Vilser²

¹ Augenarzt, Pirmasens

² Technische Hochschule Ilmenau, Institut für Biomedizinische Technik und Informatik; Imedos GmbH Jena

Nach Middeke ist die Hypertonie eine Regulationsstörung. Da der Blutdruck bestimmt wird durch das Herzzeitvolumen und den peripheren Widerstand, kommt den Widerstandsgefäßen der Mikrozirkulation bei der Regulation des Blutdruckes eine wichtige Rolle zu. Durch Änderung ihres Durchmessers ändern diese Gefäße den Widerstand. Störungen können den Blutdruck erhöhen.



R. Stodtmeister



W. Vilser

Der Gefäßdurchmesser wird gesteuert vom Endothel, das heute nicht allein als Abdichtung der Gefäße gesehen wird,

sondern als aktives Gewebe, an dem die modernen Antihypertensiva wie z.B. ACE-Hemmer und Sartane angreifen.

Diese für die Blutdruckregulation wichtigen Widerstandsgefäße der retinalen Mikrozirkulation sind am menschlichen Augenhintergrund sichtbar, und ihr Durchmesser kann mit großer Genauigkeit in Echtzeit mit dem Dynamic Vessel Analyzer (DVA; Imedos GmbH Jena) gemessen werden.

Mit der vorgestellten Methode wird der Durchmesser eines Segmentes einer Arteriole und einer Venole an einem Videobild kontinuierlich gemessen. Durch 20 Sekunden dauernde Perioden von Flimmerlicht, wird die Netzhaut zur Tätigkeit gezwungen. Das Flimmerlicht stellt für die Netzhaut eine Belastung dar, wie es die Muskeltätigkeit beim Belastungs-EKG ist. Gesunde Arteriolen reagieren mit einer Erweiterung und nachfolgender Konstriktion, die Venolen nur mit einer Erweiterung und Rückkehr zum Ausgangsdurchmesser. Bei Hypertonie und bei Diabetes mellitus ist diese Reaktion deutlich schwächer oder fehlt ganz.

Dieser sieben Minuten dauernde Test gibt somit Auskunft über die Funktion eines für die Höhe des Blutdruckes wichtigen Reglers. Störungen seiner Funktion können Hinweise über das Zustandekommen der Hypertonie geben. Die Wirkung von Medikamenten auf die Widerstandsgefäße der Mikrozirkulation kann unabhängig von anderen Faktoren erfasst werden.

Prof. Dr. med. Richard Stodtmeister
Augenarzt
Turnstraße 24
66953 Pirmasens
Tel. 06331 64207
Fax 06331 64288
eMail: Stodtmeister@t-online.de

Dr.-Ing. habil. Walthard Vilser
Imedos GmbH
Am Naßtal 4
07751 Jena
Tel. 03641 63960
Fax 03641 6396 12
eMail: w.vilser@imedos.de

Prof. Dr. med. Richard Stodtmeister, geb. 02.01.1940

1962 – 1969	1962-1969 Medizinstudium in Kiel und Heidelberg
1970 – 1972	Drei Jahre Stipendiat und Assistent am Max-Planck Institut Bad Nauheim, Abteilung Prof. E. Dodt
1973 – 1980	Assistent an den Univ.-Augenkliniken Frankfurt/M und Bonn
1980 – 1992	Leitender Oberarzt der Univ.-Augenklinik Ulm
seit 1992	Augenarzt in eigener Praxis in Pirmasens

Dr.- Ing. habil. Walthard Vilser, geb. 29.09.1951

1970 – 1978	Studium und Forschungsstudium sowie Diplomabschluß (1975), Promotion (1981) und Habilitation (1994) an der TU Ilmenau zum Thema Netzhautdurchblutung
1978 – 1997	Wissenschaftlicher Mitarbeiter und später Funktions-Oberassistent an der Augenklinik der FSU Jena, Aufbau und später Leitung der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Retinale Mikrozirkulation“, Gastprofessur an der Universität Ulm
ab 1997	Gründung der Imedos GmbH in Weimar (1996) und deren Leitung als Geschäftsführer. Aufbau der Forschungsgruppe Mikrozirkulation am Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der TU Ilmenau und Leitung verschiedener Forschungsprojekte u.a. zu den wissenschaftlichen Grundlagen der retinalen Gefäßanalyse.

Pneumologie

Akkumulation von nicht-prozessiertem Surfactant-Protein B und Induktion einer apoptotischen ER-Stress-Antwort bei Idiopathischer Pulmonaler Fibrose und Nicht-spezifischer Interstitieller Pneumonie

Martina Korfei¹, Clemens Ruppert¹, Poornima Mahavadi¹, Miriam Koch¹, Philipp Markart¹, Heiko Witt², Georg Lang³, Werner Seeger¹, Timothy Weaver⁴, Andreas Günther¹

¹Medizinische Klinik II, University of Giessen Lung Center, Justus-Liebig-Universität Giessen

²Campus Virchow Klinikum, Charité, Berlin

³Thoraxchirurgie, Klinikum der Stadt Wien, Wien

⁴Division of Pulmonary Biology, Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, USA



Die Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) weist mit einer medianen Überlebenszeit von 28 Monaten eine sehr ungünstige Prognose auf und beruht wahrscheinlich



M. Korfei

auf einer chronischen epithelialen Schädigung und nicht – wie früher postuliert – einer chronischen Entzündungsreaktion. Hierfür sprechen unter anderem die bei einigen familiären, nicht aber bei sporadischen, Formen der IPF nachgewiesenen Mutationen des Surfactantprotein C (SP-C), die zur Fehlfaltung des 21 kDa Pro-SP-C, zur Induktion von Endoplasmatischem Retikulum (ER)-Stress und schliesslich zur Apoptose der alveolären Typ II-Zelle führen.

Ziel unserer Studie war die Analyse der Prozessierung der hydrophoben Surfactant-Proteine (SP)-B und C samt beteiligter Proteasen sowie von ER-Stress (p50ATF-6, ATF-4, CHOP) und Apoptose (Bax, Caspase-3) Markerproteinen in explantierten Lungen von Patienten mit sporadischer IPF (n=20) und NSIP (n=8) im Vergleich zu COPD Patienten (n=9) und nicht utlisierten Donorlungen (n=12).

In der Mehrzahl der untersuchten IPF- und NSIP-Lungen, nicht aber in COPD- oder Donoren, fand sich eine ausgeprägte Akkumulation des 42 kDa proSP-B und C-terminaler Prozessierungsintermediate des SP-B, verbunden mit einer weitreichenden Reduktion von maturem SP-B und SP-C und der Surfactant-Phospholipide. Als Ursache hierfür konnte eine erhebliche Minderexpression der Proteasen Napsin A und Kathepsin H beobachtet werden. In IPF- und NSIP-Lungen, nicht aber in COPD- oder Donorlungen, konnten signifikant erhöhte Gewebespiegel an

aktiviertem p50ATF-6, des pro-apoptotischen Transkriptionsfaktors ATF-4/CREB-2 und des Apoptose-Induktors CHOP beobachtet werden; und diese Beobachtungen konnten an isolierten Typ II-Zellen der IPF-Lungen reproduziert werden. Schließlich konnte in vitro durch die Applikation von si-RNA's gegen Napsin A eine Akkumulation von Prozessierungsintermediaten des Pro-SP-B in MLE-12 Zellen hervorgerufen werden, die mit dem Nachweis von p50ATF-6 verbunden war.

Patienten mit sporadischer IPF und NSIP weisen eine massiv gestörte Prozessierung von Pro-SP-B auf, die auf einen Mangel an Napsin A und Kathepsin H zurückzuführen ist und parallel mit der Induktion einer apoptotischen ER-Stress-Antwort einhergeht.

Dr. rer. nat. Martina Korfei
Medizinische Klinik II
University of Giessen Lung Center
Klinikstr. 36
35392 Giessen
E-Mail:
Martina.Korfei@innere.med.uni-giessen.de

Dr. rer. nat. Martina Korfei, geb. am 1.8.1971 in Kassel

10/1991–1998	Chemie-Studium an der Philipps-Universität Marburg. Studienschwerpunkte: Anorganische Chemie, Organische Chemie, Physikalische Chemie, Wahlpflichtfach: Biochemie
18.1.1999	Diplom; Diplomarbeit bei Prof. Dr. Helmut Kindl/Abteilung Biochemie auf dem Gebiet der Zellbiologie/Proteinbiochemie; Thema: „Charakterisierung des Zinkfingerproteins SINA in Suspensions-kulturen von <i>Vitis vinifera</i> “
1999 – 2002	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg, Promotion bei Prof. Dr. Helmut Kindl mit dem Thema: „Untersuchungen zum Glyoxylatzyklus in dem phytopathogenen Oomyceten <i>Phytophthora megasperma</i> und zur Wechselwirkung mit dem pflanzlichen Wirtsorganismus <i>Vitis vinifera</i> “
3.7.2002	Promotion zum Dr. rer. nat., Note: magna cum laude
11/2002 – 1/2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fachbereich Humanmedizin, Biochemisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen, bei PD Dr. med. Franz Blaes und Prof. Dr. Klaus T. Preissner (Institutsleiter). Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Neuroimmunologie.
seit 2/2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Innere Medizin, Gießen (Leiter: Prof. Dr. med. Werner Seeger) bei Prof. Dr. med. Andreas Günther; Mitarbeiterin in der Klinischen Forschergruppe „Pathomechanismen und Therapie der Lungenfibrose“ (KFO 118, Sprecher: Prof. Dr. med. Andreas Günther).

Rheumatologie

Dreidimensionale Farbdopplersonographie als neue bildgebende Methode zum Entzündungsmonitoring unter antiinflammatorischer Therapie bei Rheumatoider Arthritis

Albrecht K, Rumbaur C, Müller-Ladner U, Strunk J

Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Justus-Liebig Universität Giessen

Die Erfassung von Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis hat sich bis in die 90er Jahre weitgehend auf die klinische Evaluation des Untersuchers, die Selbsteinschätzung der Patienten und indirekte laborchemische Marker beschränkt.

Inzwischen kann durch die Entwicklung der hochauflösenden Farbdopplertechnik



K. Albrecht

eine gesteigerte intraartikuläre Perfusion im Rahmen der Arthritis sonographisch abgebildet werden. Die dreidimensionale Dopplersonographie erhöht nicht nur die Sensitivität, sondern ermöglicht eine

zuverlässige Quantifizierung der aktuellen Durchblutungsstärke als Maß für die entzündliche Aktivität. Nachdem dieses Verfahren in der Onkologie bereits zur Abschätzung des Grades einer Tumorkaskularisierung genutzt wird, ist es gelungen, synoviale Vaskularisierung bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis mittels dreidimensionalem Power Doppler zu rekonstruieren und dieses für eine Verlaufsbeobachtung unter Therapieeinfluss zu verwenden. Hierzu wurde das Aus-

maß der synovialen Vaskularisierung durch digitales Auszählen der „Volume pixel“ (Voxel) bestimmt.

15 Patienten mit RA und unterschiedlicher Krankheitsdauer (9 mit Früh-RA < 4 Monate, 6 mit langjähriger RA > 4 Jahre) wurden am Tag 0 sowie am Tag 3, 7, 14 und 42 nach Beginn einer Glukokortikoid oder TNF-alpha-hemmenden Therapie mit dreidimensionaler Dopplersonographie untersucht. Bereits nach 7 Tagen konnte eine signifikante Reduktion der synovialen Perfusion in Übereinstimmung mit einer Verbesserung der klinischen und laborchemischen Aktivität nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich ein deutlich schnelleres Ansprechen in der Glucocorticoid-Gruppe bei Patienten mit kurzem Krankheitsverlauf.

Mit der dreidimensionalen Dopplersonographie steht ein neues Instrument zur Quantifizierung der Entzündungsaktivität und ihrer therapieinduzierten Veränderungen zur Verfügung.

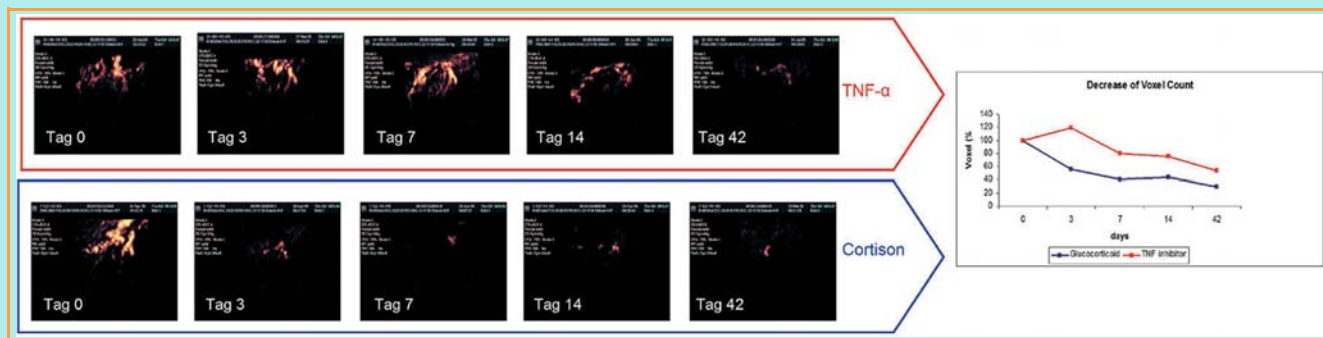
Dr. med. Katinka Albrecht
Kerckhoff Klinik Bad Nauheim
Rheumatologie und klinische Immunologie
Benekestr.2-8
61231 Bad Nauheim
email: k.albrecht@kerckhoff-klinik.de



Dr. med. Katinka Albrecht, geb. am 11.03.75

1996 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig Universität Giessen
2003	Promotion
2003 – 2004	Ärztin im Praktikum in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Abteilung Rheumatologie (PD. Dr. U. Lange)
2004 – 2006	Assistenzärztin in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Abteilung Rheumatologie (PD. Dr. Lange, Prof. Dr. U. Müller-Ladner)
seit 2007	wissenschaftliche Mitarbeiterin der Justus-Liebig Universität Giessen (Lehrstuhl für Rheumatologie und klinische Immunologie, Prof. Müller-Ladner)

Bei gleicher Voxel Anzahl zu Beginn der Therapie zeigte sich in der Glukokortikoid-Gruppe (Früh-RA) eine signifikante Reduktion bereits nach drei Tagen (-44% ; $p < 0,01$), im Vergleich zu einem deutlich späteren Rückgang in der TNF-alpha-Grußße (langjährige RA) nach 6 Wochen (-46%).



Endokrinologie

Vaskuläre Interaktionen zwischen Insulin und Cholesterin

Elvira Haas, Roberta Minotti, Cristian Raselli, Andreas Höhn, Matthias Barton

Molekulare Innere Medizin, Medizinische Poliklinik, Department für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz



Metabolische Erkrankungen wie Diabetes und Adipositas sind mit Hyperinsulinämie und Insulinresistenz verbunden,



Elvira Haas

welche wesentliche Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen darstellen. Häufig besteht als weiterer Risikofaktor ein gleichzeitig erhöhter LDL-Cholesterin-Spiegel.

Klinische Studien deuten darauf hin, dass sich die Kombination dieser Risikofaktoren nicht nur additiv, sondern möglicherweise sogar potenzierend auf die Atheroskleroseentwicklung auswirkt. Die hierbei zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind nicht bekannt. Gegenstand unserer

Untersuchungen war, die Wirkungen von Insulin und LDL auf die Proliferation von Gefäßmuskelzellen, sowie die Analyse intrazellulärer Signalwege. Die Proteinkinase B (PKB) Signalkaskade hält die antiproliferative Wirkung des Insulins aufrecht. Die Aktivierung der mitogenen extrazellulärer Signal-regulierter Kinase (ERK) 1/2 und PKB wurde durch phospho-spezifische Antikörper mittels Western-Blot nachgewiesen. Die Ergebnisse zeigen, dass LDL konzentrationsabhängig die Zellproliferation stimulierte. In mit submaximalen LDL-Cholesterin-Konzentrationen stimulierten Zellen wurde die proliferative Antwort in Anwesenheit von Insulin verstärkt. Insulin bewirkte eine Phosphorylierung der PKB, die von LDL konzentrationsabhängig gehemmt wurde. Ebenso erhöhte die Hemmung der PKB mit einem spezifischen Inhibitor

das Zellwachstum in Insulin-stimulierten Zellen.

Diese Ergebnisse bieten erstmals einen mechanistischen Ansatz, wie physiologische LDL-Cholesterin-Konzentrationen die Insulin-vermittelte PKB-Aktivierung hemmen, ohne dabei den mitogenen ERK1/2-Weg zu beeinflussen, und damit das Zellwachstum steigern. Die Bedeutung einer effizienten lipidsenkenden Therapie bei Insulin-resistenten und diabetischen Patienten wird damit weiter unterstrichen.

Dr. rer. nat. Elvira Haas
Molekulare Innere Medizin
Medizinische Poliklinik
Department für Innere Medizin
Rämistr. 74
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
Schweiz
Tel.: +41-44-634-5335
Email: elvira.haas@usz.ch

Dr. rer. nat. Elvira Haas, geb. am 3. März 1967 in Stuttgart Bad Cannstatt

1990 – 1995	Studium der Technischen Biologie an der Universität Stuttgart
1995 – 1996	Diplomarbeit: „Functions of the tumor necrosis factor receptors TNF-R55 and TNF-R75 in TNF-induced activation of human neutrophils“ (Leitung: Prof. P. Scheurich und Prof. P. Dri), Institut für Allgemeine Pathologie, Universität Triest, Italien
1996 – 1999	Dissertation (Ph. D.): „Autotropic signal transduction by transmembrane Tumor Necrosis Factor“ (Leiter: Prof. P. Scheurich) Institut für Zellbiologie, Universität Stuttgart
1999 – 2001	Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft Molekulare Immunologie (Leiter: Prof. C.F. Ware) La Jolla Institute for Allergy and Immunology, San Diego, USA
2001 – 2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin Institut für Medizinische Virologie (Leiterin: Prof. K. Mölling), Universität Zürich
2004 – 2006	Wissenschaftliche Mitarbeiterin Molekulare Innere Medizin (Leiter: PD Dr. M. Barton), Medizinische Poliklinik, Department für Innere Medizin Universitätsspital Zürich
seit 2006	Stellvertretende Forschungsleiterin Molekulare Innere Medizin (Leiter: PD Dr. M. Barton), Medizinische Poliklinik, Department für Innere Medizin Universitätsspital Zürich

Gastroenterologie

Ko-Transduktion von dendritischen Zellen (DC) mit AFP- und CD40L-kodierenden Adenoviren kann ihre immunstimulatorische Wirkung gegen AFP-exprimierende HCC in vivo signifikant verstärken

María A. González-Carmona¹, Carlo Schneider¹, Ingo G.H. Schmidt-Wolf¹, Volker Schmitz¹, Tilman Sauerbruch und Wolfgang H. Caselmann²

¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn

² Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München



Einleitung: DC können T-Zellen gegen Tumorantigene, wie das AFP, stark stimulieren. Die Verwendung von Immunmodulatoren wie



M. A. Gonzalez-Carmona

CD40L kann die antitumorale Wirkung von DC steigern. Unser Ziel war zu prüfen, ob sich die spezifische, immunstimulatorische Wirkung von DC gegen AFP-positive HCC mittels der Ko-

Transduktion mit AFP- und CD40L-exprimierenden Adenoviren verstärken läßt.

Methodik: Es wurden drei Adenoviren generiert: Ad-AFP, Ad-LacZ und Ad-CD40L. DC wurden aus dem Knochenmark und Lymphozyten aus der Milz von C3H-Mäusen gewonnen. Am Tag 6 wurden die DC adenoviral transduziert und am Tag 8 mit den Lymphozyten ko-kultiviert. Die Expression vom DC-typischen Markern (CD80 und CD86) wurde durch-

flußzytometrisch bestimmt und von IL-12 mittels ELISA. Die Zytotoxizität gegen HCC-Zellen wurde mittels ⁵¹Cr-Zytotoxizität-Test bestimmt. C3H-Mäuse wurden zweimal mit DC mittels s.c.-Injektion immunisiert. Eine Woche nach der letzten Vakzinierung erfolgte die Induktion von AFP-positiven HCC.

Ergebnisse: CD40L-transduzierte DC wiesen eine starke Expression von CD80 und CD86 und von IL-12 auf. Die Zytotoxizität gegen AFP-positive-Zellen war signifikant besser ($p < 0,05$), wenn Lymphozyten mit Ad-AFP transduzierten DC kultiviert wurden, als mit Ad-LacZ- oder nicht-transduzierten DC. Die Ko-Transduktion mit Ad-CD40L/Ad-AFP steigerte die Zytotoxizität im Vergleich zu Lymphozyten, die mit AFP-DC ko-kultiviert wurden ($p < 0,05$). Das Tumolvolumen bei Mäusen, welchen mit Ad-CD40L/AFP-transduzierten DC immunisiert wurden, waren 18 Tage nach Tumorinduktion signifikant kleiner ($320 \pm 104 \text{ mm}^3$) als das Tumolvolumen von Mäusen, die mit Ad-LacZ- ($1199 \pm 231 \text{ mm}^3$) oder AFP-infi-

zierten DC ($822 \pm 179 \text{ mm}^3$) vakziniert wurden.

Diskussion: CD40L ermöglicht eine hohe IL-12-Expression, die stark immunstimulatorisch auf die DC wirkt. Durch die Ko-Transduktion mit Ad-AFP/CD40L kann die spezifische Zytotoxizität von DC gegen AFP-positive HCC-Zellen deutlich gesteigert werden. Die Immunisierung mit Ad-CD40L/AFP-transduzierten DC konnte das Wachstum von subkutanen HCC signifikant inhibieren. Dieser Ansatz stellt daher eine Verbesserung der antitumoralen Wirkung von AFP-beladenen DC gegen das HCC dar.

Dr. med. Maria A. Gonzalez-Carmona
Universitätsklinikum Bonn

Medizinische Klinik I
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

E-mail:

maria.gonzalez-carmona@ukb.uni-bonn.de

Dr. med. Maria A. Gonzalez-Carmona, geb. am 08.07.1975

1993	Gymnasium, Padre Suárez Gymnasium, Granada, Spanien Abschluss: Abitur (Note „sehr gut mit Auszeichnung“)
1993 – 1999	Studium der Humanmedizin an der Universität in Granada, Spanien
02/2000	Deutsche Approbation als Ärztin
2000 – 2002	Promotionsarbeit und wissenschaftliche Mitarbeiterin im Labor für Molekulare Therapieforschung der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Bonn (AG Prof. Dr. W.H. Caselmann)
2002 – 2003	Gastärztin in der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch)
2003 – 2004	Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch)
2004 – 2006	Assistenzärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin (Fachgebiet Innere Medizin) in der Medizinischen Klinik I, Universitätsklinikum Bonn (Direktor: Prof. Dr. T. Sauerbruch)
11/2005	Abschluß der Promotion: „Inhibition der Hepatitis C Virus Translation mittels antisense-RNA kodierender adenoviraler Vektoren der 1. und 2. Generation in vitro“ (Universität Bonn, Medizinische Klinik I, Prof. Dr. Wolfgang H. Caselmann) Note: Summa cum Laude
10/2006	Bonner Preis für Medizin 2005/06 für die beste Dissertation im Fach Medizin der Universität Bonn
seit 10/2006	PostDoc: BONFOR-Forschungsstipendium der Kommission der Med. Fakultät der Universität Bonn (sog. Gerok-Stipendium)

Allgemeine Themen

Patientenverfügungen: Verbreitungen und Befürchtungen – eine empirische Untersuchung

Sahm S, Schröder L

Medizinische Klinik I, Ketteler-Krankenhaus Offenbach und Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt



Die Verbindlichkeit von Patientenverfügungen soll auf dem Wege der Gesetzgebung gestärkt werden. Die Verfechter



S. Sahm

eine hohen Verbindlichkeit solcher Dokumente gehen davon aus, dass Patienten Verfügungen ausfüllen möchten und sich überhaupt in der Lage sehen, lebenswichtige Entscheidungen im voraus

zu antizipieren.

In einer ersten vergleichenden Studie zur Akzeptanz von Patientenverfügungen in Europa, die ebenfalls vom Autor geleitet wurde, konnten diese Annahmen nicht bestätigt werden (Sahm S. Sterbegleitung und Patientenverfügung, Campus Verlag, Frankfurt 2006). Vielmehr waren bei Tumorpatienten, gesunden Vergleichspersonen, Pflegenden und Ärzten erhebliche Vorbehalte verbreitet.

Jetzt wurden diese Befunde in der bislang umfangreichsten Untersuchung zum Thema überprüft. 1260 Patienten, die eine internistische oder allgemeinärztliche Praxis aufsuchten, wurden mittels eines standardisierten Fragebogens befragt.

80% der Befragten kennen die Möglichkeit, eine Patientenverfügung auszufüllen, aber nur 15% haben es getan. Befürchtungen, solche Dokumente könnten unerwünschte Folgen zeitigen, sind weit verbreitet. 50% der Befragten befürchtet fehlerhafte Interpretationen durch Stellvertreter und Behandelnde. Mehr 40% rechnen damit, es könnten Druck ausgeübt werden, eine Patientenverfügung zu verfassen.

Nur eine Minderheit verfasst eine Patientenverfügung. Bei einem großen Anteil der Befragten lassen sich Barrieren nachweisen, die dem Verfassen einer Patientenverfügung entgegenstehen. Es gilt daher, alternative Wege aufzuzeigen, wie der Furcht vieler Menschen vor Überthe-

rapie am Lebensende begegnet und die Selbstbestimmung am Lebensende gesichert werden kann. Diese wurden von der Palliativärzten längst entwickelt, wie etwa das Konzept des Advanced Care Planning (Sahm S, a.a.O.).

*PD Dr. Stephan Sahm
Medizinische Klinik I
Ketteler-Krankenhaus, Offenbach
und
Institut für Geschichte und
Ethik der Medizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Frankfurt
63071 Offenbach
Tel: 069-8505-271
Fax: 069-8505-273
eMail: s.sahm@ketteler-krankenhaus.de*

PD. Dr. Stephan Sahm, geb. 13.1.1959

1978 – 1984	Studium der Humanmedizin und Philosophie in Frankfurt
1985	Promotion mit einer Arbeit zum Proliferationsverhalten von Zellen der akuten Lymphoblastenleukämie im Kindesalter (Prof. Dr. B. Kornhuber)
1985 – 1986	wissenschaftlicher Mitarbeiter, Abteilung für pädiatrische Onkologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
1986 – 1994	Ausbildung zum Arzt für Innere Medizin, Städtische Kliniken Offenbach
1994 – 1997	Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik II der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt (Prof. Dr. W. Caspary)
1997	Gebietsarztprüfung Gastroenterologie
1997 – 2005	Teamarzt im Bereich Gastroenterologie der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, verantwortlicher Leiter der Tagesklinik Onkologie
seit 2005	Chefarzt der Medizinischen Klinik I des Ketteler-Krankenhauses Offenbach
seit 1989	wissenschaftliche Publikationen zur Medizinethik
seit 1989	ständiger Mitarbeiter im Feuilleton und Wissenschaftsressort der Frankfurter Allgemeinen Zeitung
2006	Habilitation im Fach Ethik der Medizin am Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Kardiologie

Nahrungsmittelsupplementation mit pflanzlichen Sterolen – Korrelation von Serum und Gewebekonzentration

Oliver Weingärtner¹, Thomas Sudhop², Klaus von Bergmann², Jochum König³, Hans-Joachim Schäfers⁴, Ulrich Laufs¹, Michael Böhm¹

¹Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin; Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg Saar;

²Abteilung für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn

³Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

⁴Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg Saar



Einleitung: Pflanzliche Sterole als Nahrungsmitteladditiva werden in sogenannten „Functional Foods“ zur Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt. Durch eine Nahrungsmittelsupplementation



O. Weingärtner

mit pflanzlichen Sterolen kommt es in der intestinalen Mizelle zu einer kompetitiven Verdrängung von Cholesterin und damit zur Senkung des Serumcholesterinspiegels. Gleichzeitig jedoch, steigt die Konzentration

pflanzlicher Sterole. Die Bedeutung erhöhter Konzentrationen pflanzlicher Sterole ist nicht geklärt. Bei Patienten mit der erblichen Erkrankung Sitosterolämie korrelieren erhöhte Konzentrationen pflanzlicher Sterole mit einer frühzeitigen, häufig lethal verlaufenden Atherosklerose sowie hochgradigen Aortenklappenstenosen. Daten epidemiologischer Studien zeigen, dass hochnormale Konzentrationen pflanzlicher Sterole mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Ziel dieser Studie war es

daher den Effekt einer diätetischen Supplementation pflanzlicher Sterole und einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen auf die Konzentrationen pflanzlicher Sterole im Serum und in Aortenklappen zu untersuchen.

Methoden: Eingeschlossen wurden 82 konsekutive Patienten mit Indikation zum Aortenklappenersatz bei Aortenklappenstenose. Die Anamneseerhebung erfolgte mit besonderem Augenmerk auf den Konsum von „Functional Foods“ (Becel proactiv®) und einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Sterolkonzentrationen im Plasma und in Aortenklappentaschen wurden mittels GCMS bestimmt.

Ergebnisse: Pflanzliche Sterole lagerten sich konzentrationsabhängig im kardiovaskulären Gewebe ab. Sterolester supplementierte Margarine erhöhte die Konzentration pflanzlicher Sterole im Plasma und in Aortenklappentaschen. Darüber hinaus zeigte sich eine Assoziation von pflanzlichen Sterolen mit einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von prospektiv angelegten Studien, die mit "harten Endpunkten" neben der Effektivität der Cholesterinsenkung auch die Sicherheit von pflanzlichen Sterolen in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersuchen.

Dr. med. Oliver Weingärtner
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin III
Kirrberger Strasse
Gebäude 40
66421 Homburg
Tel: 06841-1621333
Fax: 06841-1623369
email: oweingartner@aol.com

Dr. med. Oliver Weingärtner, geboren am 03. Januar 1969

1987	High School Diploma, Byron Center (Michigan/USA)
1989	Abitur, Gymnasium in der Taus Backnang (Baden-Württemberg)
1991 – 1997	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen und der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1999	United States Medical Licensing Examination (USMLE)
1999	Promotion: „Untersuchung von BW 9798 auf die Proliferation glatter Muskelzellen nach experimenteller Ballonangioplastie“ (Prof. Dr. K.R. Karsch, Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, magna cum laude)
1998 – 2000	Universitätsklinikum der Humboldt-Universität zu Berlin, Charité, Campus Berlin-Buch, Franz-Volhard-Klinik, Abteilung für Kardiologie am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (Leitung: Prof. Dr. med. R. Dietz)
2000 – 2003	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Herzzentrum Dresden, Medizinische Klinik II (Leitung: Prof. Dr. R.H. Strasser)
seit 2003	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Abteilung Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, (Leitung: Prof. Dr. med. M. Böhm)
2007	Facharzt für Innere Medizin

Nephrologie

PPAR-gamma-Agonist verbessert die tubuläre Sekretion von organischen Anionen nach ischämischem Nierenversagen unabhängig von einer AKT-abhängigen eNOS-Aktivierung

R. Schneider¹, T. Kress¹, B. Betz¹, C. Sauvant², J. Galle¹, C. Wanner¹¹ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum Würzburg² Institut für Physiologie, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Das akute Nierenversagen (ANV) geht – trotz intensiver wissenschaftlicher Bemühungen bei dessen hoher Prävalenz – noch immer mit einer hohen Morbidität und Mortalität insbesondere im Kollektiv



R. Schneider

der Intensivpatienten einher. Als Therapieoptionen im ANV bieten sich in den meisten Fällen lediglich supportive Maßnahmen an, so dass das Verständnis der Pathomechanismen und deren Durchbrechung ein

Schwerpunkt unserer Forschungsaktivität darstellt.

Basis unseres Projektes ist ein definiertes und reproduzierbares Schädigungsbild im Rahmen eines ischämischen akuten Nierenversagens (iANV) am Tiermodell. An diesem können Messungen der globalen Nierenfunktion mittels Clearance von Inulin und para-Aminohippursäure (PAH), sowie Bestimmungen der PAH-Nettosekretionsrate (PNS) als Parameter der aktiven sekretorischen Leistung der proximalen Tubuluszellen in vivo durchgeführt werden.

Erst kürzlich konnten wir die Kinetik der Verminderung von Transportern organischer Anionen (OAT 1 und OAT3) im iANV auf RNA-, wie auch mit entsprechender Latenz, auf Proteinebene darstellen, die ideal mit der sekretorischen Leistung der proximalen Tubuluszellen für organische Anionen korrelierte (Schneider, Sauvant, et al., AJP 2007, May; 292(5): F1599-605) und so eine maßgebliche Bedeutung dieser tubulären Transportprozesse im akuten Nierenversagen nahe legt.

Die klinische Wichtigkeit dieser OATs basiert auf deren breiten Substratspektren, die neben der Gruppe der Urämietoxine u.a. eine Vielzahl von Medikamenten einschließt, die im Folgenden exemplarisch skizziert werden:

Antibiotika (Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme);

Antihypertensiva (ACE Inhibitoren, AT₂-Rezeptor Antagonisten);

Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Methothreoxat, Cisplatin, Cyclophosphamid);

Diuretika (Schleifendiuretika, Thiaziddiuretika);

NSAID (Acetylsalicylat, Paracetamol, Indomethacin, Diclofenac);

Statine (Pravastatin);

Virustatika (Acyclovir, Adefovir, Ganciclovir; Valacyclovir).

Dr. med. Reinhard Schneider, geb. am 27.09.1970 in Berlin (West)

4/1992 – 11/1998 Studium der Humanmedizin – Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

8/1996 – 9/1996 Dept. Surgery, Mount Sinai Medical School, New York, USA

9/1996 – 10/1996 Dept. Endocrinology, Medical College Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, USA

10/1997 – 1/1998 Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

2/1998 – 5/1998 Abt. Chirurgie, Kantonsspital Winterthur, Universität Zürich, Schweiz

seit 6/1998 AIP und wissenschaft. Assistenzarzt der Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg

9/2005 Anerkennung der Fachweiterbildung „Innere Medizin“

6/2006 Anerkennung der Schwerpunktbezeichnung „Nephrologie“

seit 12/1995 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Forschungsgruppe um Prof. Dr. Wanner / Prof. Dr. Galle, Abt. Nephrologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg

7/2000 Dissertation zum Thema „Die Rolle atherogener Lipoproteine bei der endothelialen Dysfunktion“

seit 8/2000 experimenteller Forschungsschwerpunkt: „Das ischämische akute Nierenversagen“ mit Schwerpunkt NO- und CO-Stoffwechsel, Inflammation und renale Transportproteinphysiologie



Im Rahmen der hier vorgestellten Analyse wählten wir einen PPAR-gamma Agonisten im iANV-Modell, da dieser Substanzgruppe durch ihre Transkriptions-Induktion nephroprotektive Eigenschaften zugeschrieben werden, wie z.B. bei der NO-Produktion, Zytokin-Produktion, oxidativem Stress, Infiltration mononukleärer Zellen und Expression vaskulärer Adhäsionsproteine.

Der Einfluß des PPAR-gamma Agonisten auf den Verlauf des iANV konnte in unserem Modell eine Nephroprotektion reproduzieren. Pathomechanistisch konnten wir ebenfalls die Kinetik der Expression der organischen Anionentransporter nach iANV bestätigen und diese mit der Verbesserung der sekretorischen Funktion des proximalen Tubulus in vivo korrelieren. Nach Gabe des PPAR-gamma Antagonisten kam es trotz Verbesserung der globalen Nierenfunktion und der tubulären Sekretionsrate zu keiner signifikanten Expressionszunahme von OAT 1 und OAT3. Es fanden sich jedoch bei postinterventioneller Überexpression der endothelialen NO-Synthase (eNOS) Hinweise einer verminderten spezifisch phosphorylierungsabhängigen Aktivierungseinschränkung der eNOS, die als Ursache der kurzfristigen Protektion hier vaskuläre Effekte durch Ausgleich einer NO-Dysbalance und somit verbesserte renalen Perfusion nahelegen.

Dr. med. Reinhard Schneider

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Abteilung Nephrologie

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

email:

schneider_r@medizin.uni-wuerzburg.de

Infektiologie

INTERREGIO-II: Ambulanter Antibiotikaverbrauch neun verschiedener Facharztgruppen – WER verschreibt WAS in Baden-Württemberg?

de With¹ K, Steib-Bauert M¹, Geldmacher M², Bär B², Kern W V¹

¹Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg,

²MDK Baden-Württemberg „AG Arzneimittelcontrolling“

Eine regelmäßige und flächendeckende Überwachung des Antinfektivverbrauches seitens staatlicher Institutionen findet in Deutschland derzeit nicht statt. Die seit 2002 vom BMBF geförderte Forschergruppe Klinische Infektiologie Freiburg hat sich in mehreren Teilprojekten zum Ziel gesetzt, die Datenlage zur Antibiotikaanwendungsdichte in Deutschland zu verbessern.

Das Teilprojekt INTERREGIO-II ist eine retrospektive Untersuchung des amb. Antibiotikaverbrauchs einzelner Facharztgruppen in 15 zweistelligen Postleitzahlenbe-

reichen Baden-Württembergs, basierend auf Verordnungsdaten des MDK Baden-Württembergs für das Jahr 2002. Die Auswertungen erfolgten nach Anzahl WHO/ATC-definierter Tagesdosen (DDD) bezogen auf 1000 Versicherte (DDD/1000) bzw. pro Facharzt (DDD/FA) pro Jahr/Quartal.

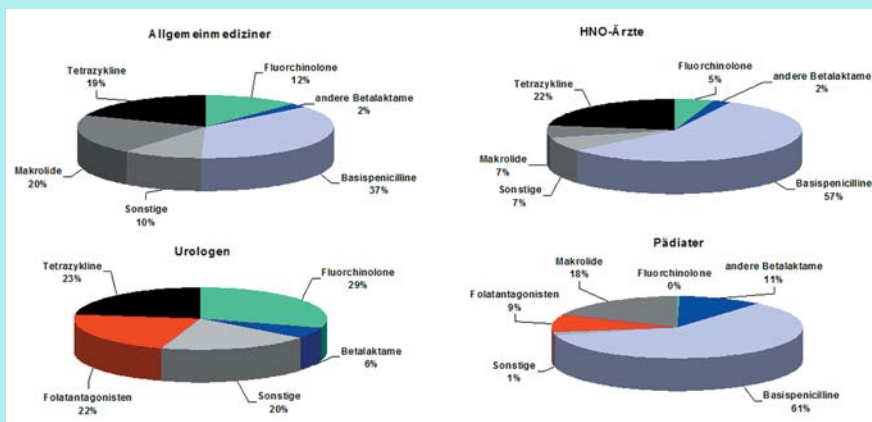
Der Gesamtantibiotikaverbrauch aller Facharztgruppen in Baden-Württemberg für das Jahr 2002 betrug 4182 DDD/1000 bzw. 2699 DDD/FA mit starken Schwankungen zwischen den PLZ-Bereichen (3569-4664 DDD/1000 bzw. 1961-3378 DDD/FA) und saisonbedingt zwischen den Quartalen. Allgemeinmediziner verordneten mit 2270 DDD/1000 die meisten Antibiotika, gefolgt von Internisten (615 DDD/1000) u. Pädiatern (506 DDD/1000). Urologen zeigten mit 5411 DDD/FA die höchste artbezogene Verord-

nungsdichte, gefolgt von HNO-Ärzten (5336 DDD/FA) und Pädiatern (5157 DDD/FA). Zur Therapie wurden mit 1769 DDD/1000 am häufigsten Betalaktame eingesetzt, gefolgt von Tetrazyklinen (962 DDD/1000), Makroliden (682 DDD/1000) und Fluorchinolonen (441 DDD/1000). Amoxicillin, Phenoxymethylpenicillin und Roxithromycin waren die am häufigsten verordneten Substanzen. In der allgemeinärztlichen Praxis entfielen 56% aller Verordnungen auf Basispenicilline und Tetrazykline. Der Makrolidanteil von 20% bestand überwiegend aus neueren Makroliden. HNO-Ärzte legten ihren Verordnungsschwerpunkt mit fast 80% aller verordneten Tagesdosen auf Basispenicilline und Tetrazykline. In der urologischen Praxis wurden 74% aller Verordnungen durch Fluorchinolone (29%), Tetrazykline (23%) und Cotrimoxazol (22%) abgedeckt. In der kinderärztlichen Praxis kamen überwiegend Betalaktame zum Einsatz, dabei entfielen mehr als 60% auf Basispenicilline. Der Makrolidanteil betrug 18%. Ältere und neuere Makrolide wurden dabei etwa gleich häufig eingesetzt (Abb. 1).

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Allgemeinmediziner in Baden-Württemberg erwartungsgemäß mit Abstand die meisten Antibiotika verordneten, gefolgt von Internisten u. Pädiatern. Überraschenderweise fand sich bei den Urologen die höchste, auf den einzelnen Facharzt bezogene Verordnungsdichte, dicht gefolgt von HNO-Ärzten und Pädiatern.

*Dr. Dr. Katja de With
Innere Medizin II/Infektiologie
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Str. 55
D-79106 Freiburg
E-Mail: dewith@if-freiburg.de*

Abb. 1 Prozentualer Anteil einzelner Antibiotikagruppen in der jeweiligen Facharztgruppe



Dr. biol. hum. Dr. med. Katja Steffi Karin de With, geb. am 04.04.1968 in Böblingen	
1987	Abitur
1988 – 1993	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität zu Marburg
1993 – 1997	Promotion: Untersuchungen zur Abklärung des genotoxischen und neurotoxischen Risikopotentials gängiger Biozide mit Hilfe von Kurzzeittestsystemen (Universität Ulm, Abteilung Pharmakologie und Toxikologie, Prof. Dr. P. Gierschik)
1993 – 2000	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Ulm
2000 – 2001	Ärztin im Praktikum in der Sektion Infektiologie (Abt. Hämatologie/Onkologie) der Universitätsklinik Ulm
2002 – 2005	Promotion: Antibiotikaanwendung an acht Universitätskliniken in Deutschland (Projekt INTERUNI-II) (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Abteilung Innere Medizin II/Infektiologie, Prof. Dr. WV Kern)
seit 2002	Wissenschaftliche Assistentin in der Abteilung Innere Medizin II/Infektiologie der Albert-Ludwigs-Universitätsklinik zu Freiburg

Hämatologie/Onkologie

Eine Überexpression von Cdx2 führt abhängig von der N-terminalen Domäne zu einer deregulierten Expression von Hox-Genen in murinen Progenitoren und ist eng korreliert mit der deregulierten HOX-Genexpression in der akuten myeloischen Leukämie

Vijay P. S. Rawat^{1,2}, Silvia Thoene^{1,2}, Naidu M. Vegi^{1,2}, Natalia Arseni^{1,2}, Bernhard Heilmeier¹, Klaus Metzeler¹, Konstantin Petropoulos^{1,2}, Leticia Quintanilla-Martinez³, Karsten Spiekermann^{1,2}, Wolfgang Hiddemann^{1,2}, Michaela Feuring-Buske^{1,2}, Christian Buske^{1,2}

¹ Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, München

² Klinische Kooperationsgruppe Leukämie, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München

³ Institut für Pathologie, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg

Mehr als 60% aller Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, insbesondere Patienten mit normalem Karyotyp, sind charakterisiert durch eine deregulierte Expression von HOX-Genen von noch weitgehend unbekannter Ursache.

Das ParaHox-Gen *CDX2* fungiert als positiver upstream Regulator der *HOX*-Gene



V.P. S. Rawat

in der Embryogenese. Im murinen Modell führte eine konstitutive Expression von *Cdx2* in hämatopoetischen Progenitoren zu einer Deregulierung leukämogener Hox-Gene wie *HoxA10*, *A9*, *B3* und *B8*. Während

bei einer Inaktivierung des Pbx-Interaktionsmotifs dieser Effekt erhalten blieb, verursachte die N-terminal deletierte Mutante weder eine Deregulation von Hox-Genen in vitro noch die Induktion einer AML in vivo.

Eine Analyse von 115 AML-Patienten zeigte eine enge Korrelation des Expressionslevels von *CDX2* mit einer deregulierten *HOX*-Genexpression. 89% aller AML-Patienten mit normalem Karyotyp wiesen eine, im Vergleich zu Patienten mit chromosomalen Translokationen 14-fach erhöhte, Expression von *CDX2* auf, sowie eine deregulierte *HOX*-Genexpression.

Kürzlich wurde Mek1/2 als Regulator der N-transkriptionalen Aktivität von *Cdx2* beschrieben. Wir konnten zeigen, dass eine Inkubation mit MEK1/2-Inhibitoren die Häufigkeit der CFU-S deutlich vermindert und das leukämische Engraftment von Mäusen mit einer *Cdx2*-exprimierenden Zelllinie beeinträchtigt.

Diese Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen dem leukämogenen Potential von *Cdx2* und dessen Fähigkeit zu einer Deregulierung von Hox-Genen hin und korrelieren in der humanen AML das Level der *CDX2*-Expression mit dem der *HOX*-Genexpression. Weiterhin eröffnen unsere Ergebnisse die Möglichkeit, *Cdx2*-assoziierte Leukämogenese mit Kinase-Inhibitoren zu überkommen.

Dr. Vijay P. S. Rawat
Clinical Co-operative Group Leukemia
GSF Hämatologikum
Marchioninistrasse 25
Grosshadern
81377 Muenchen
eMail: Rawat@gsf.de

Dr. Vijay P. S. Rawat, geb. am 2.6.1972

2006	Ph.D. in human biology (Summa cum laude) from Ludwig Maximilians University, Munich, Germany
2003	Young Master Award. DGHO/SGH/ASHO, Basel
2003	Travel Award, American Society of Hematology, San Diego, USA
2004	Selected for Young Investigator Award, 33rd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. New Orleans USA
2004	Best Abstract award, DGHO/SGH/ASHO, Innsbruck
2004	Travel Award, 33rd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. New Orleans USA
2004	Travel Award, American Society of Hematology, San Diego, USA
2005	Best Poster prize in the field of Hematology and Oncology, DGIM, Wiesbaden
2006	Travel Award, American Society of Hematology, San Diego, USA
2007	Best Poster prize in the field of Hematology and Oncology, DGIM, Wiesbaden



Ihre Ansprechpartner		Telefon 0711/8931-	Fax	E-Mail/Internet
Chefredakteur	Prof. Dr. med. Martin Middeke	232	235	Martin.Middeke@thieme.de
Stellv. Chefredakteur Editorials, Originalien, Übersichten, Kommentare, Konsensus, Pro & Contra, Medizingeschichte, Mitteilungen der DGIM und der GDNÄ, Supplemente	Dr. med. Volker Hirschel	233	235	Volker.Hirschel@thieme.de
Redaktion				
Schwerpunktthemen, How to Do	Dr. med. Ute Mader	255	235	Ute.Mader@thieme.de
CME-Zertifizierte Fortbildung, Aktuelle Diagnostik & Therapie, Prinzip & Perspektive, Arzneimittel & Pharmakotherapie, Arztrecht in der Praxis	Dr. med. Andrea Penzkofer	102	235	Andrea.Penzkofer@thieme.de
Hinterfragt-nachgehakt, Referiert-kommentiert, Serien, Mediquiz, Ethik in der Medizin, Korrespon- denz, Aktuelles-kurz berichtet, Kongressberichte, Forum der Industrie	Karin Potthoff	501	235	Karin.Potthoff@thieme.de
Personalien/Lebensbilder, Veranstaltungen	Andrea Hartmann	539	235	Andrea.Hartmann@thieme.de
Redaktions-Assistenz	Jörg Düster	538	235	Joerg.Duester@thieme.de
Team-Assistenz	Felicitas Mosthaf	537	235	Felicitas.Mosthaf@thieme.de
Herstellung/Graphik	Roland Graf	234	235	Roland.Graf@thieme.de
Sekretariat, Industrie-Sonderdrucke, Lizenzen	Sabine Kloos	232	235	Sabine.Kloos@thieme.de
Abonnements/Bestellungen	Kundenservice DMW	900	901	aboservice@thieme.de
Anzeigenverwaltung/-leitung	Manfred Marggraf pharmedia Anzeigen- und Verlags- service GmbH	464	470	Manfred.Marggraf@pharmedia.de www.thieme-media.de
Verlagsanschrift	Georg Thieme Verlag KG Rüdigerstraße 14 70469 Stuttgart	0	298	www.thieme-connect.de/ejournals www.thieme.de www.thieme.de/dmw
Druck und Verarbeitung	Grafisches Centrum Cuno GmbH + Co. KG 39240 Calbe			

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den DMW-Chefredakteur zu richten (siehe Verlagsanschrift). Grundsätzlich werden nur solche Arbeiten angenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Die Arbeiten dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften zum Abdruck angeboten werden. Auch angeforderte Beiträge werden nicht in jedem Fall zur Publikation übernommen; die endgültige Entscheidung ist erst nach zusätzlicher Prüfung durch Fachgutachter möglich. Die Schriftleitung behält sich eine redaktionelle Überarbeitung vor. Allgemeine **Autorenrichtlinien** sowie spezielle Richtlinien für die einzelnen Rubriken sind im Internet unter www.thieme.de/dmw zu finden oder können bei der Redaktion angefordert werden. Die wissenschaftlichen Arbeiten der Zeitschrift stehen online in Thieme-connect zur Verfügung; siehe www.thieme-connect.de. Der Zugang ist für persönliche Abonnenten im Preis enthalten.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem **Wissensstand bei Fertigstellung** der Zeitschrift entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch **keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Be-

achtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Copyright

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Diese Zeitschrift bietet Autoren die Möglichkeit, ihre Artikel für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen („open access“). Bei Interesse wenden Sie sich bitte an sabine.kloos@thieme.de.

For users in the USA

Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal use of specific clients, is granted by Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York for libraries and other users registered with the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided that the base fee of 21 EUR/25 USD per copy of each article is paid directly to CCC, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923. 0012-0472/07. For reprint information in the United States, contact: International Reprint Corporation, 287 East «H» St., Benicia, CA 94510 US, Telephone (707) 746-8740, Fax (707) 746-1643, e-mail: irc@intlreprints.com

Erscheinungsweise

Die DMW (ISSN 0012-0472) erscheint wöchentlich (Doppelhefte im Januar, Juli, August, Dezember)

Wollen Sie Ihre DMW binden lassen?

Wir senden Ihnen Einbanddecken pro Halbjahr zum Preis von 26,- € zu. Bestellungen über den Buchhandel oder direkt über unsere Abonnenten-Hotline unter der Tel.-Nr. 0711/8931-321.

Bezugspreise*	Abo	Versandkosten			Gesamtkosten		
		Inland	Ausland	Weltweit	Inland	Ausland	Weltweit
Normalpreis	208,-	49,90	134,80	168,-	257,90	342,80	376,-
Vorzugspreis für Studenten	78,-	49,90	134,80	168,-	127,90	212,80	246,-
Weiterbildungspreis	135,20	49,90	134,80	168,-	185,10	270,50	303,20
Vorzugspreis für Mitglieder der DGIM und der GDNÄ	135,20	49,90	134,80	168,-	185,10	270,50	303,20

* in € (D); unverbindlich empfohlene Preise. Preisänderungen vorbehalten. Preis für ein Einzelheft 7,00 € zzgl. Versandkosten ab Verlagsort. Das Abonnement wird zum Jahreswechsel im voraus berechnet und zur Zahlung fällig. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ein Jahr, wenn nicht eine Abbestellung zum 30. September vorliegt.

Antrag auf Mitgliedschaft

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. zum

01.01. 01.07. (1/2 Jahresbeitrag)

Frau Herr Titel: Name: _____

Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Privatanschrift: Strasse: _____ PLZ/Wohnort: _____

Email: _____ Telefon (privat): _____

Mobil: _____ Telefon (dienstl.): _____

Dienstanschrift: Einrichtung: _____

Strasse: _____ PLZ/Wohnort: _____

Anschrift für Aussendungen (DGIM e.V.) / Zeitschriften:

Privatanschrift Dienstanschrift

Derzeitige Dienststellung**:

- Chefärztin/-arzt (€ 160,00)
- Oberärztin/-arzt (€ 160,00)
- Niedergelassene (r) Ärztin / Arzt (€ 160,00)
- Ärztin/Arzt in leitender Position (€ 160,00)
- Ärztin/Arzt in nicht leitender Position (€ 75,00)
- Assistenzärztin/-arzt (€ 75,00)

(**Änderungen zu meinem Status teile ich der DGIM mit.)

Einzugsermächtigung (nur mit deutscher Bankverbindung möglich)

Ich ermächtige die DGIM e.V., die fälligen Mitgliedsbeiträge von folgender Bankverbindung einzuziehen:

Institut: _____

BLZ.: _____ Konto-Nr.: _____

(Diese Ermächtigung hat solange Gültigkeit, bis sie der DGIM gegenüber schriftlich widerrufen wird.)

Ort, Datum _____ Unterschrift _____

FA für Innere Medizin ohne Schwerpunkt

FA für Innere Medizin mit Schwerpunkt:

- Angiologie
- Endokrinologie u. Diabetologie
- Hämatologie u. Onkologie
- Gastroenterologie
- Kardiologie
- Nephrologie
- Pneumologie
- Rheumatologie
- _____

FA für Allgemeinmedizin

FA für Innere- und Allgemeinmedizin

