

DMW

Deutsche
Medizinische Wochenschrift

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

Sonderausgabe



Forschungspreise der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin – DGIM 2010



► **Theodor-Frerichs-Preis**

Präventionspreis Innere Medizin

Young Investigator Award

Posterpreise

Abstractdeadline 15.12.2010.
Einreichung online unter:
www.dgim2011.de

- ▶ dgim2011.de
- ▶ Wiesbaden
- ▶ Rhein-Main-Hallen
- ▶ 30. April - 3. Mai 2011



117.

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Chances

Forum für junge Mediziner 1. - 3. Mai 2011

DGIM gesponserte
Reisestipendien.

Jetzt
online bewerben!

Chances - Programm

- Tutorial
- Meet the Expert / Meet the Mentor
- Year in Review
- Symposium „Was bieten die Schwerpunkte?“

- Symposium „Gute Weiterbildung – eine Utopie?“
- Symposium „Fit für den Berufseinstieg?“
- Wie halte ich einen Vortrag ?



Kongress-Agentur

m:con - mannheim:congress GmbH

www.dgim2011.de/de/Chances.htm

DMW

Deutsche
Medizinische Wochenschrift

Seiten 1 – 24 • 135. Jahrgang

Sonderausgabe

Liebe Leserinnen und Leser,



Prof. Dr. J. Schölmerich
Regensburg

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 30 000 € 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 € dotierte Preis wird über die Deutsche Stiftung 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 Investigator Award**“



Prof. Dr. H. P. Schuster,
Hildesheim

Weise die besten Posterbeiträge aus jeder Postersitzung mit einem **Posterpreis**

In diesem Heft stellen die Preisträger des Jahres 2010 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. Jürgen Schölmerich
Vorsitzender 2009-2010

Prof. Dr. Hans-Peter Schuster
Generalsekretär

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

Inhalt

Vorwort
Seite 3

Theodor-Frerichs-Preis 2010
Seite 5

**Präventionspreis Innere
Medizin 2010**
Seite 6

**Young Investigator Award
2010**
Seite 8

Posterpreise 2010
Seite 11

Impressum
Seite 23

Ausschreibung Theodor-Frerichs-Preis 2011



Der Preis wird von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin für die beste vorgelegte, möglichst klinisch-experimentelle Arbeit auf dem Gebiet der Inneren Medizin verliehen.

Der Preis ist mit 30 000 Euro dotiert. Die Arbeit in deutscher oder englischer Sprache darf in der vorliegenden Form nicht vor dem 15. Oktober 2009 veröffentlicht worden sein. Sie darf nicht zeitgleich an einem ähnlichen Wettbewerb teilnehmen oder bereits mit einem entsprechenden Preis ausgezeichnet worden sein. Das Alter des Verfassers sollte 40 Jahre nicht überschreiten. Bewerber müssen Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin sein. An der Arbeit können auch mehrere Autoren beteiligt sein; in diesem Falle wird erwartet,

dass sich die Arbeitsgruppe auf einen Wissenschaftler einigt, der als persönliche Bewerberin oder persönlicher Bewerber auftritt.

Bewerber werden gebeten, ihre Arbeit in fünffacher Ausfertigung unter Angabe eines Kurztitels, der Anschrift und des Geburtsdatums zusammen mit einem kurzen Curriculum vitae bis zum 15. Oktober 2010 an den

*Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Prof. Dr. med. H.-P. Schuster
Irenenstraße 1
65189 Wiesbaden*

unter Beifügung einer einseitigen Zusammenfassung einzureichen.



Die Verleihung des Preises erfolgt anlässlich der Eröffnungsfeier der 117. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 2011 in Wiesbaden.



Ausschreibung Präventionspreis 2011



Die Deutsche Stiftung Innere Medizin verleiht gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin diesen Preis für die beste aus dem deutschsprachigen Raum vorgelegte Arbeit in deutscher oder englischer Sprache auf dem Gebiet der Primär und Sekundärprävention innerer Erkrankungen.

Für den Preis werden Originalarbeiten aus allen Ebenen der klinischen Forschung von der grundlagenorientierten über die patientenorientierte Forschung bis hin zur Versorgungsforschung in Betracht gezogen. Die Erarbeitung neuer genetischer, molekular- oder zellbiologischer Parameter, die in Zukunft möglicherweise zur Prävention nützlich sein können, ebenso wie epidemiologische Studien, die Ansätze zur Prävention eröffnen, oder Interventionsstudien, die

solche Ansätze umzusetzen versuchen, stellen geeignete Themen dar, aber es können auch andere Aspekte der Prävention vorgeschlagen werden.

Der Preis ist mit 10 000 Euro dotiert. Eine Publikation der Arbeit in der vorliegenden Form oder in ihrem wesentlichen Inhalt darf zum Zeitpunkt der Eingabe für die Bewerbung um den Präventionspreis nicht länger als 12 Monate zurückliegen, und diese darf nicht an einem ähnlichen Wettbewerb teilgenommen haben. An der Arbeit können mehrere Autoren beteiligt sein. In diesem Falle wird erwartet, dass sich die Arbeitsgruppe auf einen Wissenschaftler einigt, der als Bewerber für die Arbeitsgruppe auftritt.

Bewerber werden gebeten, ihre Arbeit in fünffacher Ausfertigung unter Angabe eines Kurztitels, des Geburtsdatums, eines

kurzen Curriculum vitae sowie durch Beifügung einer kurzen Zusammenfassung einzureichen an den

*Vorsitzenden des Stiftungskuratoriums der Deutschen Stiftung für Innere Medizin
Prof. Dr. med. Manfred Weber
Irenenstraße 1
65189 Wiesbaden*

Die Bewerbungsfrist für den Präventionspreis 2010 endet mit dem 15. November 2010. Die Verleihung des Preises erfolgt während der 117. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 2011 in Wiesbaden.

Theodor-Frerichs-Preis 2010

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) verleiht jährlich den mit 30 000 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 116. Kongresses für Innere Medizin in Wiesbaden statt.



STAT3-medierte Regulationsmechanismen in der Kolitis-assoziierten Karzinogenese

F. Greten

2. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München



F. Greten

Vor einigen Jahren konnten wir zeigen, dass die IKK β -abhängige Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B eine molekulare Verbindung zwischen Entzündung und Karzinogenese darstellt und erstmalig einen genetischen Nachweis führen, dass myeloide Zellen parakrin einen Einfluss auf die Tumorpromotion haben können. In einem Modell für Kolitis-assoziierte Karzinogenese gelang es uns, zu demonstrieren, dass NF- κ B direkt durch die Unterdrückung von Apoptose maligner Zellen und indirekt durch die Transkription einer Reihe pro-inflammatorischer Faktoren (z.B. TNF α , IL-1 β und IL-6) in myeloiden Zellen Tumorwachstum unterstützt. Wir konnten nun weiterhin demonstrieren, dass die Tumorzahlen maßgeblich von der STAT3-Aktivierung im Epithel abhängig, die durch Zytokine der IL-6-Familie (IL-6 und IL-11) verursacht wird. So führte eine epithelspezifische Defizienz von STAT3 zu einer nahezu kompletten Unterdrückung des Tumorwachstums und es kam zu einem Wachstumsarrest von prämaligen Läsionen. Im Gegensatz dazu führte die Hyperaktivierung von STAT3 zu einer massiven Zunahme der Tumorzahl und der Tumorgöße. Während STAT3 in Epithelzellen ähnlich wie

NF- κ B Apoptose reguliert, kann es darüber hinaus zusätzlich durch die transkriptionelle Regulation verschiedener Zellzyklus-assoziiierter Gene auch direkten Einfluss auf die Proliferation nehmen. Sowohl NF- κ B als auch STAT3 stellen daher zwei zentrale Knotenpunkte in der Pathogenese des entzündungsassoziierten Kolonkarzinoms dar und bieten geeignete Zielstrukturen für neue Strategien in der Therapie des Kolonkarzinoms.

PD Dr. med. Florian Greten
2. Medizinische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaningerstr. 22
81675 München
Tel. 089/4140-6789
eMail florian.greten@lrz.tum.de

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Richard Greten, geboren am 17.11.1972 in Heidelberg

1991–1998	Medizinstudium, Universität Hamburg und Universität Wien
1998	Promotion, Universität Hamburg Betreuer: Professor Dietmar Richter
1998–1999	Arzt im Praktikum, Abteilung Innere Medizin I, Ärztlicher Direktor: Professor Guido Adler, Universitätsklinik Ulm
1999–2000	Assistenzarzt, Abteilung Innere Medizin I, Universitätsklinik Ulm
2001–2004	Postdoctoral Fellowship in der Gruppe von Professor Michael Karin, Laboratory of Gene Regulation and Signal Transduction, University of California, San Diego, U.S.A.
seit 7/2004	Assistenzarzt an der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Direktor: Professor Roland M. Schmid
seit 8/2005	Leiter einer Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe
seit 10/2005	Vorstandsmitglied des Zentrums für Präklinische Forschung, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
7/2008	Habilitation für das Fach Innere Medizin, Technische Universität München
seit 10/2008	Junior-Faculty Member, International Max Planck Research School for Molecular and Cellular Life Sciences (IMPRS-LS)

Präventionspreis 2010

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) verleiht durch die Deutsche Stiftung Innere Medizin jährlich den bisher mit 5000 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 116. Kongresses für Innere Medizin in Wiesbaden statt.

Identifizierung eines neuen Herzinfarkt-Gens auf Chromosom 3q22

J. Erdmann

Medizinische Klinik II, Campus Lübeck, Universität Schleswig-Holstein



J. Erdmann

Der Herzinfarkt ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung des Herzens und die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Anzunehmen ist im Fall des Herzinfarktes, dass mehrere prä-

disponierende genetische Faktoren in einem oder mehreren Genen interagieren und im Zusammenspiel mit den entsprechenden Umweltfaktoren in einem schleichenden Prozess zur Manifestation der Erkrankung führen. Damit handelt es sich beim Herzinfarkt um eine komplexe Erkrankung. Die Herausforderung der vergangenen Jahre war es, die zugrunde liegenden genetischen Faktoren zu identifizieren.

In der mit dem Präventionspreis ausgezeichneten Arbeit wurde nun ein neues Herzinfarkt-Gen identifiziert. Hierzu wurden eine Million genetischer Marker bei 1200 Patienten mit Herzinfarkt untersucht. Dabei zeigte sich in der Auswertung auf dem langen Arm von Chromosom 3 ein zusätzlicher Genort, der mit dem Herzinfarkt assoziiert ist (**Abb. 1**). Hier befindet sich das MRAS-Gen, welches eine wichtige Rolle in der Gefäßbiologie einnimmt. So erhöht das seltenere Allel das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, um 13 %, das Vorhandensein beider Allele sogar um 26 %. Speziell dieses Gen und die zugrunde liegenden Mechanismen bieten völlig neue Ansätze, die Vererbungsmuster beim Herzinfarkt zu verstehen und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Die rasante Weiterentwicklung der molekulargenetischen und epidemiologischen Methoden hat in den vergangenen Jahren entscheidend zur Aufklärung der genetischen Ursachen des Herzinfarktes beigetragen. Der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand erlaubt derzeit aber noch keinen

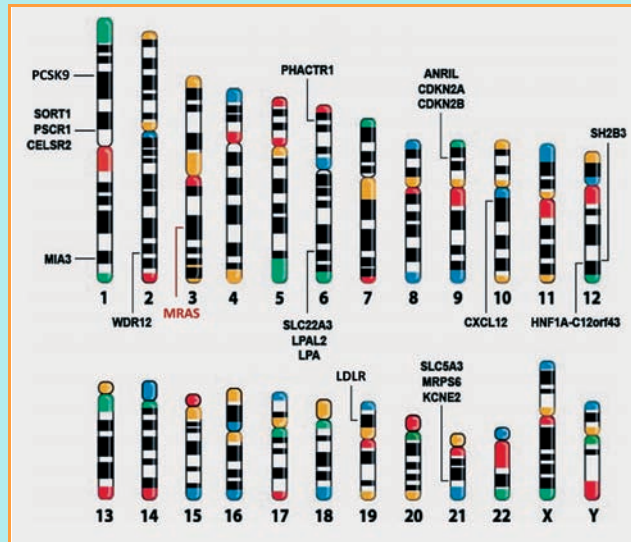


Abb.1 Übersicht über die bislang bekannten 13 Herzinfarktgene. Das MRAS-Gen ist rot eingezeichnet.

routinemäßigen Einsatz von genetischen Testverfahren zur Risikovorhersage. Derartige vor Jahren noch als visionär eingestufte Testverfahren erscheinen jedoch, auch basierend auf den aktuellen Ergebnissen der Preisträgerin, für die nahe Zukunft greifbar.

Mittelfristig besteht durch die neuen Erkenntnisse die Chance, rechtzeitig ein erhöhtes Infarktisiko zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten. Langfristig geben die Ergebnisse Anlass zu der Hoffnung, dass neue Entstehungsmechanismen

für den Herzinfarkt gefunden werden und damit zukünftig Medikamente entwickelt werden können, die die Entstehung der Krankheit verhindern.

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann
Medizinische Klinik II
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel. 0451/500-4857
Fax 0451/500-6437
eMail j.erdmann@cardiogenics.eu

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann, geboren am 21.11.1965 in Köln

1985 – 1990	Studium der Biologie an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Univ. Köln
1991	Diplom in Biologie an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Univ. Köln
1996	Promotion in Biologie an der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Köln
1996–2000	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Deutschen Herzzentrum Berlin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. V. Regitz-Zagrosek (AG Experimentelle Kardiologie)
2001–2003	Wissenschaftliche Assistentin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Regensburg, Direktor: Prof. Dr. G. Riegger, AG von Prof. Dr. H. Schunkert
2003	Habilitation im Fach Molekulare Kardiologie an der Universität Regensburg
seit 11/2003	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Innere Medizin II der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert, Leiterin der AG Kardiovaskuläre Genetik
2005	Umhabilitation im Fach Molekulare Kardiologie an der Universität zu Lübeck
2008	Ernennung zur apl. Professorin an der Universität zu Lübeck

Präventionspreis 2010

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) verleiht jährlich durch die Deutsche Stiftung Innere Medizin den mit 5000 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 116. Kongresses für Innere Medizin in Wiesbaden statt.



Schlafmangel – ein Störfaktor der menschlichen Energiehomöostase

S. M. Schmid

Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein



S. M. Schmid

Große epidemiologische Studien belegen eine U-förmige Assoziation von Schlafdauer und dem Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas. Die aktuelle Arbeit untersuchte bei 15 normalgewichtigen Männern erstmals den Einfluss moderater Schlafzeitverkürzung (4h vs. 8h) für 2 Tage auf das spontane Nahrungsaufnahme- und Bewegungsverhalten, sowie die Regulation des Glukosestoffwechsel als Hauptkomponenten der menschlichen Energiehomöostase.

Nach Schlafrestriktion bewegten sich die Probanden insgesamt deutlich weniger als nach regulärem Schlaf. Akzelerometrisch war eine deutliche Verminderung von Episoden mit hoher Bewegungsintensität bei gleichzeitig mehr Episoden mit niedriger Intensität zu registrieren (**Abb. 1**). Überraschenderweise zeigte sich nach Schlafrestriktion weder in der hormonellen orexigenen/anorexigenen Balance, noch bei der Nahrungsaufnahme ein Unterschied zur Kontrollbedingung, was auf den – im Gegensatz zu anderen Studien – synchronen Aufwachzeitpunkt bei Schlafrestriktion in der ersten Nachthälfte und eine überhöhte Nahrungsaufnahme im Buffett-Setting zurückzuführen sein könnte. Schlafrestriktion führte weiterhin zu einer Reduktion der Insulinsensitivität mit deutlich erhöhtem Blutzuckeranstieg bei gleichzeitig erhöhten Insulinkonzentrationen als Antwort auf eine Mahlzeitenbelastung.

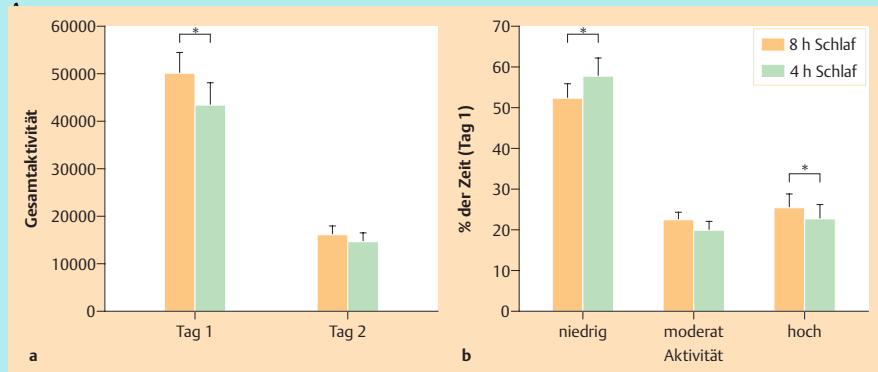


Abb. 1 a) Spontane körperliche Gesamtaktivität (in Activity counts, registriert durch triaxiales Accelerometer) von 15 gesunden Probanden unter Alltags- (Tag 1) und Laborbedingungen (Tag 2). **b)** Bewegungsintensität nach 2 Nächten mit verkürzter bzw. regulärer nächtlicher Schlafdauer. * $p < 0,05$.

Auch wenn weitere Studien den potenziellen Einfluss prolongierter Wachheit und zirkadianer Rhythmik vs. Effekten von Schlaf per se auf die Regulation des Nahrungsaufnahmeverhaltens näher differenzieren müssen, unterstreicht die aktuelle Arbeit durch eine Reduktion von körperlicher Aktivität und Insulinsensitivität nach moderater Schlafrestriktion die Notwendigkeit eines ausgeglichenen Schlaf-Wach-Rhythmus für eine ausgeglichene Energiehomöostase.

Dr. med. Sebastian M. Schmid
Medizinische Klinik I
Campus Lübeck
Universität Schleswig Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel. 0451/500-3683
Fax 0451/500-3339
eMail sebastian.schmid@uk-sh.de

Dr. med. Sebastian M. Schmid, geboren am 25.10.1977 in Deggendorf

1999 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Frankfurt/Main
2002 – 2005	Studium der Humanmedizin an der Universität Lübeck
2005	Approbation als Arzt
seit 2006	Fachkunde Ernährungsmedizin
2003 – 2007	Doktorand, Neuroendokrines Labor, Medizinische Klinik I, Universität Lübeck
2004 – 2005	wissenschaftliche Hilfskraft klinische Forschergruppe „Schlaf und Gedächtnis“
seit 2006	Board Member von „Young Active Research in Endocrinology“
2007	Promotion, Universität Lübeck
2006 – 2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der klinischen Forschergruppe KFO 126 „Selfish Brain“ und dem SFB 654 „Plasticity & Sleep“, Universität Lübeck, Medizinische Klinik I
seit 2009	Projektleiter im SFB 654 „Plasticity & Sleep“, Sprecher: Prof. Dr. Jan Born

Young Investigator Award 2010

Die zum Kongress eingereichten Poster wurden durch drei Gutachter beurteilt, die von jeder Schwerpunktgesellschaft der Inneren Medizin benannt worden waren. 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 dem Auditorium in einer eigenen Sitzung über 10 Minuten zu präsentieren und sich im Anschluss der Diskussion zu stellen. Den Vorsitz dieses Symposiums hatte eine Jury bestehend aus Mitgliedern aller Schwerpunktbereiche.



1. Preis (Klinische Infektiologie)

Untersuchungen zur Funktion des zytotoxischen Mykobakteriophagen-Proteins WhiBTM4 – ein Inhibitor des essentiellen Proteins WhiB2 von Mycobacterium tuberculosis

J. Rybniker¹, E. van Gumpel¹, N. Nissen¹, G. Plum², P. Hartmann¹

¹Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Köln

²Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Köln



J. Rybniker

Die Inzidenz resistenter und multi-resistenter Mycobacterium-tuberculosis-Isolate nimmt weltweit zu und erfordert die Entwicklung dringend benötigter antimykobakterieller Medikamente.

Hier steht die Identifikation geeigneter Drug-Targets als erster essentieller Schritt im Fordergrund der Forschung. Hierfür nutzen wir regulatorische Proteine von Mykobakteriophagen, die den Stoffwechsel ihres Wirtes auf die für die Replikation einer neuen Bakteriophagen-Generation notwendigen Prozesse reduzieren können. Die Charakterisierung der Zielstrukturen dieser „host shut-off“-Proteine ermöglicht die Identifikation potentieller Drug-Targets. Im Fokus steht hierbei die funktionelle Analyse des von uns isolierten Proteins WhiBTM4 des Mykobakteriophagen TM4 hinsichtlich seiner Interaktion mit dem Wirt *M. tuberculosis*.

Das zytotoxische Protein WhiBTM4 des Mykobakteriophagen TM4 wurde zunächst in Mykobakterien exprimiert. Der hierbei beobachtete Phänotyp (**Abb. 1**) führte zur Identifikation möglicher Targets des Proteins. Über Expressionsanalysen konnten wir zeigen, dass das Bakteriophagen-Protein WhiBTM4 zu einer Herunterregulierung des essentiellen mykobakteriellen Proteins WhiB2 führt. WhiBTM4 und das Target-Protein wurden über Affinitätschromatographie aufgereinigt. Beide Proteine konnten als Metallo-

proteine charakterisiert werden, die nach dem oxidativen Verlust eines Eisen-Schwefel-Clusters hochspezifisch mykobakterielle Promotor-DNS binden.

Wir konnten somit erstmals zeigen, dass Bakteriophagen Eisen-Schwefel-Proteine als Transkriptionsfaktoren verwenden, um regulierend in den Stoffwechsel ihres Wirtes einzugreifen. Hierbei nutzen sie

ein strukturell wirtshomologes Protein mit ähnlichen Eigenschaften. Um die Inhibition von WhiB2 als therapeutisches Wirkprinzip umzusetzen, kann die von uns identifizierte DNS-Interaktion des essentiellen Wirtsproteins WhiB2 nun als Matrix genutzt werden, um antimikrobielle Molekülbanken zu screenen.

Dr. med. Jan Rybniker
Universitätsklinikum Köln
Medizinische Klinik 1
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel. 0221/478 88836
eMail jan.rybniker@uk-koeln.de

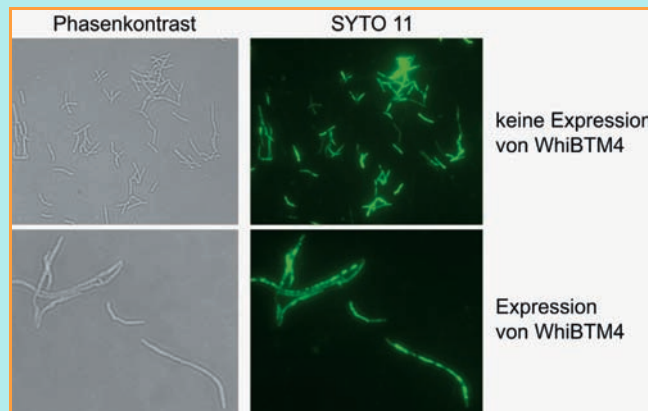


Abb. 1 WhiBTM4 wurde in *Mycobacterium smegmatis* konditionell exprimiert. Die Expression führt im Phasenkontrast zu filamentösem Wachstum. SYTO11 färbt spezifisch DNS, man erkennt multiple Chromosomen in den Bakterien. Die Expression von WhiBTM4 führt somit zu einem Zellteilungsdefekt ähnlich einem WhiB2-knock-out-Phänotyp.

Dr. med. Jan Rybniker, geboren am 23.5.1975 in Karlsruhe

1995–2004	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln
2002–2003	Visiting scientist, Dept. of Microbiology, University of Tennessee, USA, Prof. Pamela Small
2004	Promotion, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene; Universitätsklinikum Köln, PD Dr. Georg Plum
2004–2006	Assistenzarzt am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg
seit 2006	Assistenzarzt, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Köln Postdoktorand im Labor für Experimentelle Infektiologie, Universitätsklinikum Köln, PD Dr. Pia Hartmann

2. Preis (Rheumatologie)

Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase-M: Ein bisher unbekanntes Risikogen des Systemischen Lupus erythematoses

C. Kantner¹, M. Lech¹, K. Kobayashi², R. Flavell², H.-J. Anders¹

¹Medizinische Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München

²Howard Hughes Medical Institute, Yale University, New Haven, Connecticut, USA



C. Kantner

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch entzündliche Veränderungen an Haut, Niere und Gelenken, aber auch allen anderen Organsystemen wie ZNS, Herz und Lunge charakterisiert ist. IL-1R-assoziierte Kinase-M (IRAK-M) ist ein Negativregulator der Toll-like-Rezeptor (TLR)/IL-1-Rezeptor-Signalwege. Wir vermuteten, dass IRAK-M auch TLR-Signalling beim SLE unterdrückt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Phänotyp von IRAK-M-defizienten und Wildtyp-C57BL/6^{lpr/lpr}-Mäusen verglichen, die einen milden SLE entwickeln.

Dabei zeigte sich, dass sowohl die Milz als auch die Lymphknoten bei IRAK-M-defizienten Mäusen im Alter von 6 Monaten massiv vergrößert waren. Histologisch zeigten sich eine autoimmune Gewebsschädigung der Lunge und eine schwere Lupusnephritis. Das Fehlen von IRAK-M führte zu einer vermehrten Aktivierung von dendritischen Zellen sowie einer vermehrten Expression multipler anti-apoptotischer Mediatoren und proinflammatorischer Zytokine wie Interferone, TNF- α und Interleukine in der Milz. Zudem wiesen IRAK-M-defiziente Mäuse eine erhöhte Zahl von CD4⁺, CD8⁺ und insbesondere von autoreaktiven CD4-CD8-T-Zellen in der Milz auf. Nicht erhöht war hingegen die Zellzahl aller B-Zell-Populationen mit Ausnahme der Plasmazellen. Dementsprechend zeigte sich eine vermehrte Produktion von Autoantikörpern gegen verschiedene Lupus-Autoantigene wie Anti-dsDNA und Anti-Sm. In einer über 12 Monate ver-

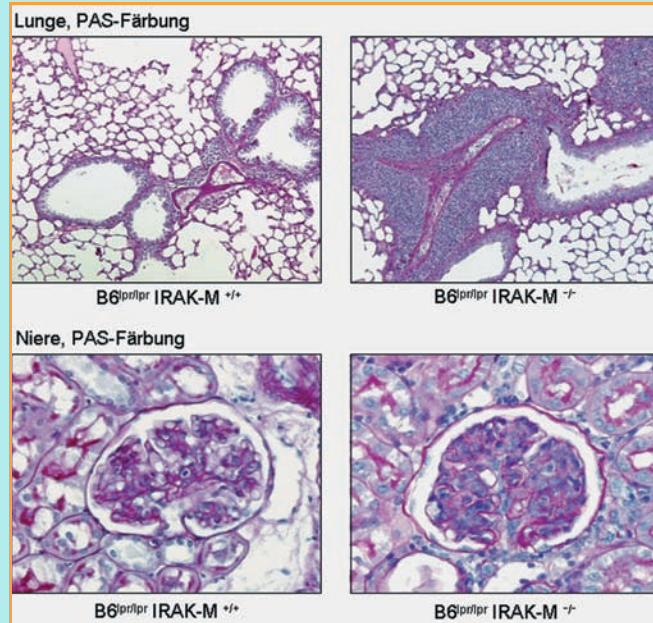


Abb.1 PAS-Färbung von Lunge und Niere. Bei IRAK-M-defizienten lpr-Mäusen zeigte sich eine Peribronchitis und eine schwere Lupus-Nephritis.

folgten Überlebenskurve hatten IRAK-M-defiziente lpr-Mäuse eine deutlich höhere Sterberate. Nach Blockade von TLR7 entwickelten sich hingegen keinerlei Organläsionen. IRAK-M inhibiert die Expansion von autoreaktiven T- und Plasmazellen und die Produktion von Autoantikörpern. IRAK-M unterdrückt Lupus durch Blockade von TLR7 und ist daher ein neuer genetischer Risikofaktor für SLE.

Claudia Kantner
Institut für Klinische Biochemie der
Medizinischen Poliklinik Innenstadt
Ludwig-Maximilians-Universität
München
Schillerstraße 42
80336 München
Tel. 089/2180-75855
eMail
claudia.kantner@med.uni-muenchen.de

Claudia Kantner, geboren am 27.7.1986 in München

seit 10/2005	Studium Humanmedizin an der LMU München
seit 11/2008	Promotion am Institut für Klinische Biochemie der Medizinischen Poliklinik Innenstadt. Thema: „Die Rolle der Interleukin-1-Rezeptor assoziierten Kinase-M im Systemischen Lupus erythematoses“.



3. Preis (Hepatology)

Ursodeoxycholy-Lysophosphatidylethanolamid: Ein experimenteller Phospholipid-basierter Ansatz zur Behandlung der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung

A. Pathil¹, A. Warth², W. Chamulitrat¹, W. Stremmel¹

¹Medizinische Klinik, Abt. IV, Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Heidelberg

²Institut für Pathologie, Universität Heidelberg



A. Pathil

Störungen des hepatischen Lipidmetabolismus mit übermäßiger Fettakkumulation und veränderter Lipidkomposition sind pathognomonische Charakteristika der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD).

Zur Wiederherstellung der Lipidhomöostase haben wir das Gallensäure-Phospholipid-Konjugat Ursodeoxycholy-Lysophosphatidylethanolamid (UDCA-LPE) synthetisiert. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von UDCA-LPE in zwei Modellen der NAFLD untersucht, welche die verschiedenen Stadien, Steatose und nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), repräsentieren.

C57BL/6-Mäuse erhielten für 6 Monate eine fettreiche Diät (HFD), diese führte zu Transaminasenanstieg, hepatischer Steatose und zu weiteren Kennzeichen des metabolischen Syndroms. In einem zweiten Modell wurden die Mäuse 11 Wochen lang mit einer Methionin-Cholin-defizienten (MCD) Diät gefüttert, welche eine Steatohepatitis induzierte. Die nachfolgende Behandlung der Tiere mit UDCA-LPE reduzierte den HFD- und MCD-induzierten Leberschaden mit nahezu vollständiger Normalisierung der ALT-Werte und verminderte die Steatose in beiden Modellen. Das Konjugat führte zur geringeren Sensitivität gegenüber extrinsischer Apoptose und inhibierte die Bildung von Lipidhydroperoxiden. Zusätzlich reduzierte UDCA-LPE pro-inflammatorisches Lysophosphatidylcholin (LPC) in den Lebern der Mäuse und führte zur Herunterregulierung pro-inflammatorische Gene wie CCL2 und VCAM1.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass UDCA-LPE durch Reduktion der hepatischen Fettüberladung und Verminderung der Suszeptibilität von Hepatozyten gegenüber inflammatorischen Stimuli

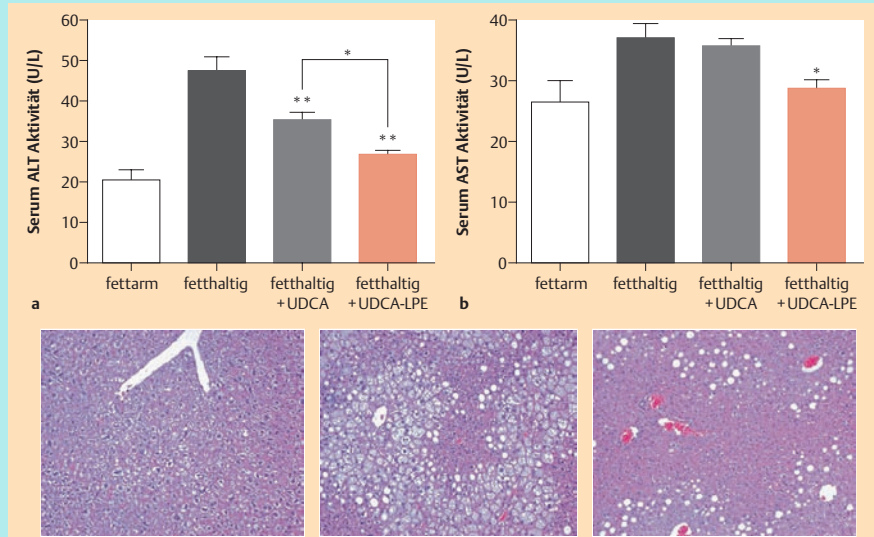


Abb. 1 Wirkung von UDCA-LPE bei der Nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung. Serum (A) ALT- und (B) AST-Werte (ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase) von Mäusen mit fettreicher Diät nach Behandlung mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) oder UDCA-LPE. (C) Hämotoxylin-Eosin-Färbung von Leberschnitten. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

die Leberschädigung in verschiedenen Stadien der NAFLD entscheidend verringern kann.

Diese Arbeit wurde z.T. durch die Förderung im Rahmen des Emmy-Noether-Programmes der DFG ermöglicht.

Dr. med. Anita Pathil

Assistenzärztin der Medizinischen Klinik IV

Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel. 06221/56-38102

eMail

Anita.Pathil-Warth@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Anita Pathil, geboren am 24.9.1981 in Stuttgart

2000 – 2006	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
11/2006	Promotion, Medizinische Klinik, Abteilung I, Universität Tübingen, Thema: „Epigenetische Modulation durch Histondeacetylase Inhibition als innovatives Therapieprinzip beim Hepatozellulären Karzinom“
2007	Wissenschaftliche Assistentin, Medizinische Klinik, Abteilung IV, Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Heidelberg

Posterpreise 2010

Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) prämierte beim 116. Internistenkongress in Wiesbaden die besten Poster. Als Hauptkriterien galten neben Originalität und Qualität auch die Aktualität der Arbeiten.



Der Notch-Ligand Delta-like 1 reguliert die Struktur des arteriellen Gefäßbaumes

L. C. Napp

Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover



L. C. Napp

Die Grundlage effizienter Organdurchblutung ist ein komplexes arterielles Netzwerk aus großen und kleinen Gefäßen. Angiogenese bildet ein primäres vasculäres Netzwerk, jedoch führen erst

die Reifung (Arteriogenese) und Verzweigung („branching“) zu einem ausreichend diversifizierten Gefäßbaum. Während das Verständnis der Arteriogenese in den letzten Jahren rasch gewachsen ist, sind die verantwortlichen Gene, die Branching steuern, bisher weitgehend unbekannt. In der Embryonalentwicklung sind der Notch-Signalweg und seine Liganden Delta-like 1 (Dll1) und Dll4 essentiell für arterielle Identität und Entwicklung. Daher postulierten wir eine Rolle dieses Systems auch für arterielle Verzweigungsbildung. Dll4 ist ein kürzlich identifizierter negativer Regulator der Bildung des primären vasculären Netzwerks. In der vorliegenden Arbeit gelang es uns, Dll1 als positiven, instruktiven Regulator endothelialer Verzweigungsbildung zu identifizieren, der *in vivo* essentiell ist für ein voll etabliertes arterielles Netzwerk.

Hierzu untersuchten wir das Gefäßwachstum in der Netzhaut neugeborener Mäuse. Tiere, die heterozygot für den Notch-Liganden Dll1, sind wurden mit entsprechenden Wildtyptieren verglichen. Während die Bildung des primären Gefäßnetzwerks in Dll1^{+/-} Mäusen weitgehend ungestört ablief, zeigte sich in den tieferen Retinaschichten ein stark verzögertes und gestörtes arterielles Branching, was zu einem unvollständig ausgebildeten arteriellen Gefäßbaum führte. Auch die Entwicklung der Herzkranzgefäße war gestört, da eine Rarefizierung kleiner,

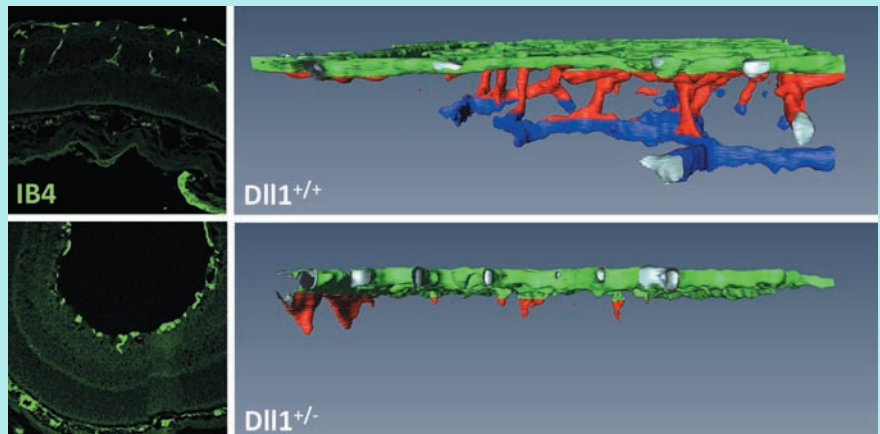


Abb. 1 Wachsender Gefäßbaum in der Netzhaut neugeborener Mäuse. Links: Schnittbilder (Grün: Endothel, Isolectin B4), rechts: 3-D-Rekonstruktion. Dll1-heterozygote Mäuse (unten) haben eine erheblich verzögerte und gestörte Verzweigungsbildung im Vergleich zum Wildtyp (oben). Dll = Delta-like.

mittlerer und großer Koronararterien in adulten Dll1^{+/-} Mäusen zu beobachten war, wogegen die Zahl der kleinsten Arterien stark zunahm. In einer Evans-Blue-Perfusion zeigte sich ein signifikant reduziertes Perfusionsgebiet der linken Koronararterie in Dll1^{+/-} Mäusen, übereinstimmend mit einer Regulation der Arterienverzweigung und -extension durch Dll1. Bei normaler Körpergröße und -gewicht der Mäuse waren Herzgewicht und Dimensionen des linken Ventrikels reduziert. Durch kompensatorisch erhöhte Ejektionsfraktion waren Schlag- und Herzzeitvolumen jedoch unter Basalbedingungen normal.

Schlußfolgerung: Dll1 reguliert arterielle Verzweigungsbildung, ist essentiell für die Entstehung eines voll ausgebildeten arteriellen Gefäßbaumes und ein vielversprechender Kandidat für zukünftige therapeutische Ansätze zur Wiederherstellung mangelhafter Blutversorgung.

Dr. med. L. Christian Napp
Klinik für Kardiologie und Angiologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel. 0511/532-3841
Fax 0511/532-5412
eMail napp.christian@mh-hannover.de

Dr. med. L. Christian Napp, geboren am 25.10.1975 in Wuppertal

1996 – 2003	Studium der Humanmedizin in Düsseldorf, Tübingen und München
2005	Promotion zum Dr.med., Christian-Albrechts-Universität Kiel, mit der Arbeit: „CD40L and IL-4 induce immunoglobulin class switch in mantle cell lymphoma cell lines“.
2005 – 2006	Assistenzarzt, Klinik für Hämato-Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Direktor: Prof. Dr. med. L. Trümper.
2007	Postdoc, DFG Exzellenzcluster REBIRTH, Molekulare Kardiologie, Medizinische Hochschule Hannover (AG Limbourg).
2007	Assistenzarzt, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Direktor: Prof. Dr. med. H. Drexler † 2009.

Prävention von Osteoporose und Gefäßkalzifizierung durch RANKL-Blockade mittels Denosumab in einem Mausmodell der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose

S. Helas¹, C. Göttisch¹, M. Schoppet², U. Hempel³, U. Zeitz⁴, H. Morawietz⁵, P. J. Kostenuik⁶, R. G. Erben⁴, L. C. Hofbauer¹

¹Medizinische Klinik III, Bereich Endokrinologie, Diabetes und metabolische Knochenkrankungen, Universitätsklinikum Dresden

²Klinik für Innere Medizin und Kardiologie, Philipps-Universität Marburg

³Institut für Physiologische Chemie, Technische Universität Dresden

⁴Institut für Pathophysiologie, Veterinärmedizinische Universität Wien

⁵Medizinische Klinik III, Bereich Gefäßendothel und Mikrozirkulation, Universitätsklinikum Dresden

⁶Amgen, Thousand Oaks, California, USA



S. Helas

Klinisch besteht eine hohe Koinzidenz zwischen Osteoporose und Gefäßkalzifizierung. In kalzifizierten Gefäßarealen wurden knochenähnliche Zellen nachgewiesen, was auf gemeinsame Mechanismen der Ossifikation hindeutet. Dabei sind RANKL, sein Rezeptor RANK und der Rezeptorantagonist OPG gemeinsame Mediatoren für die Interaktionen zwischen dem Knochenstoffwechsel und der Gefäßintegrität. Wir überprüften daher die Hypothese, ob eine RANKL-Blockade mittels Denosumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen RANKL, gleichzeitig Mäuse vor Glukokortikoid-induziertem Knochenverlust und vaskulärer Kalziumeinlagerung schützt.

Da Denosumab murines RANKL-Protein nicht binden kann, wurde eine humane RANKL-Knock-In-Maus mit chimärem RANKL verwendet. Prednisolon führte in diesen Mäusen zu vertebralem Knochenverlust (Abb. 1c), der mit einer erhöhten Knochenresorption und einer erhöhten Zahl von Osteoklasten (Abb. 1a) assoziiert war. Denosumab verhinderte effektiv den Verlust der Knochenmasse und der Knochenstabilität. In der Aortenwand waren makroskopisch keine Veränderungen nachweisbar, allerdings reduzierte die Gabe von Denosumab in Prednisolon behandelten huRANKL-KI-Mäusen die erhöhte Kalziumeinlagerung (Abb. 1b+d).

Die Blockade von RANKL durch Denosumab verhindert im präklinischen Modell die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose und reduzierte den vaskulären Kalziumeinbau. Eine Hemmung der Knochenresorption durch dieses potente und mittlerweile zugelassene Osteoporosemedikament Denosumab könnte somit auch vor Gefäßkalzifizierung schützen.

Die Blockade von RANKL durch Denosumab verhindert im präklinischen Modell die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose und reduzierte den vaskulären Kalziumeinbau. Eine Hemmung der Knochenresorption durch dieses potente und mittlerweile zugelassene Osteoporosemedikament Denosumab könnte somit auch vor Gefäßkalzifizierung schützen.

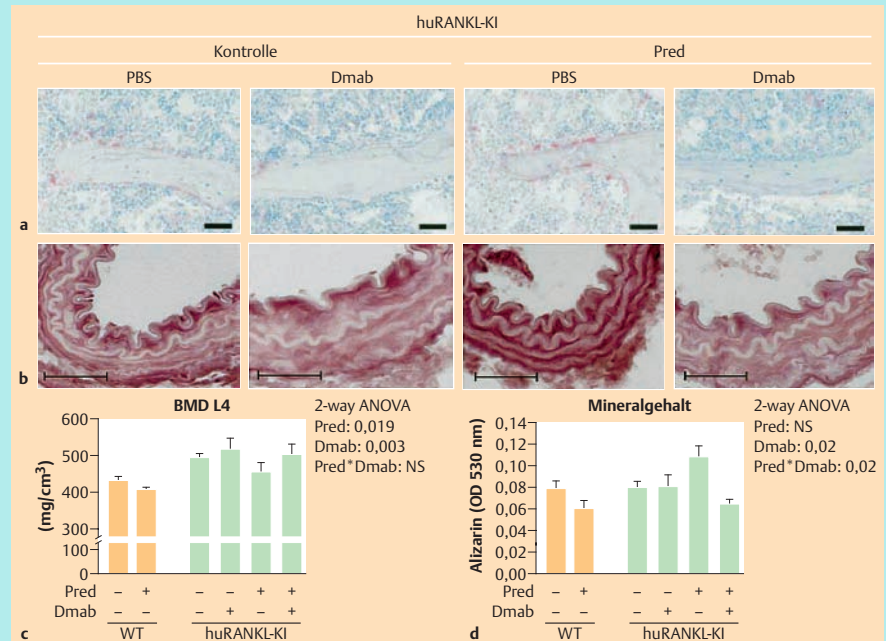


Abb. 1 Reduktion der Prednisolon-induzierten (Pred) Knochenresorption und vaskulären Kalziumdeposition mittels Denosumab-Gabe (Dmab) bei humanen RANKL-Knock-In (huRANKL-KI)-Mäusen. **a)** Osteoklastenfärbung mittels TRAP-Färbung mit Mayer's Hemalaun-Gegenfärbung des 1. Lendenwirbelkörpers; Balken = 50 µm. **b)** Mineralfärbung von thorakalen Aortenschnitten mittels Alizarinrot S-Färbung. Balken = 25 µm. **c)** Gesamt-Knochendichte (BMD)-Messung des 4. Lendenwirbels mittels pQCT. **d)** Semi-quantitative Bestimmung des Mineralgehalts der Aorta durch Alizarinrot S.

chenresorption durch dieses potente und mittlerweile zugelassene Osteoporosemedikament Denosumab könnte somit auch vor Gefäßkalzifizierung schützen.

M. Sc. Susann Helas

Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer

Bereich Endokrinologie, Diabetes und metabolische Knochenkrankungen

Medizinische Klinik III

Universitätsklinikum Dresden

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

Tel. 0351/4583173

Fax 0351/4584309

eMail

Susann.Helas@uniklinikum-dresden.de

M. Sc. Susann Helas, geboren am 30.10.1981 in Dresden

2000 – 2004 Studium der Molekularen Biotechnologie an der Technischen Universität Dresden (Bachelor of Science)

2004 – 2006 Studium der Biomedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Master of Science)

2006 – 2007 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Universitätsklinikum Erlangen

seit 2007 Promotion an der Technischen Universität Dresden

Lysophosphatidsäure ist ein potentieller Mediator des cholestatischen Juckreizes

A. E. Kremer¹, J. J. Martens¹, W. Kulik², C. Williamson³, W. H. Moolenaar⁴, J. Kondrackiene⁵, U. Beuers¹, R. P. J. Oude Elferink¹

¹ Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

² Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands

³ Maternal and Fetal Disease Group, Institute of Reproductive and Developmental Biology, Imperial College London, United Kingdom

⁴ Division of Cellular Biochemistry, Centre for Biochemical Genetics, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

⁵ Department of Gastroenterology, Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lithuania



A. Kremer

Viele cholestatische Lebererkrankungen sind mit teils schwerem Juckreiz assoziiert. Die dafür verantwortlichen Pruritogene sind nicht bekannt. Wir postulieren, dass Pruritogene in der

Zirkulation cholestatischer Patienten akkumulieren und sensorische Neuronen aktivieren. Um dies zu testen, wurden Seren von Patienten mit cholestatischem Juckreiz in verschiedenen Zelllinien auf die Kapazität untersucht, neuronale Zellen zu aktivieren.

Seren von Patienten mit chronischen cholestatischen Erkrankungen mit Juckreiz lösten größere transiente (Ca^{2+})-Anstiege in SH-SY5Y-Zellen aus als die Kontrollseren. Als auslösende Substanz konnte das Phospholipid Lysophosphatidsäure (LPA) identifiziert werden. LPA-Konzentrationen im Serum cholestatischer Patienten, die an Juckreiz litten, waren erhöht. Intradermal injiziertes LPA induzierte Kratzverhalten in Mäusen. Autotaxin (ATX), das Enzym welches LPA aus Lysophosphatidylcholin freisetzt, war deutlich erhöht in Seren cholestatischer Patienten mit gegenüber solchen ohne Juckreiz (**Abb. 1**). Dabei bestand eine starke Korrelation zwischen der ATX-Serumaktivität und der Juckreizintensität. Die nasobiliäre Drainage stellt eine experimentelle Behandlungsform bei refraktärem Juckreiz dar. Hierbei fiel bei PBC-Patienten sowohl Juckreizintensität als auch ATX-Aktivität ab; beide Parameter stiegen erneut nach Sondenentfernung (**Abb. 2**). Andere postulierte Pruritogene wie Gallensalze, Histamin und μ -Opiode korrelierten nicht mit der Intensität des Juckreizes.

ATX und seinem Produkt LPA scheint eine Schlüsselrolle in der Pathogenese

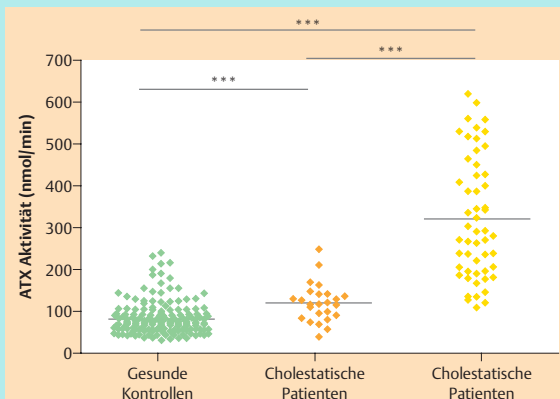


Abb. 1 Die Autotaxin (ATX)-Aktivität war deutlich erhöht in cholestatischen Patienten mit Juckreiz gegenüber cholestatischen Patienten ohne Juckreiz und gesunden Kontrollen. *** $p < 0,0001$.

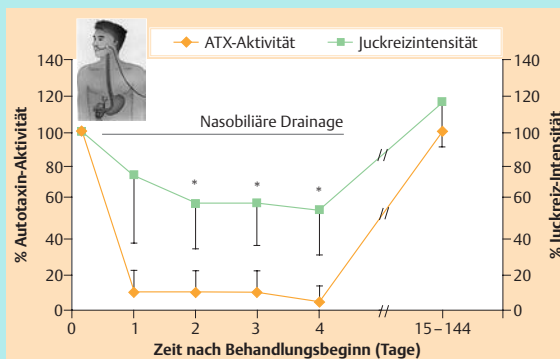


Abb. 2 Nasobiliäre Drainage senkte bei Patienten mit primär biliärer Leberzirrhose simultan zur Juckreizintensität auch die ATX-Aktivität. Nach Sondenentfernung stieg die Enzymaktivität mit der Rückkehr des Juckreizes (Tag 15–144) wieder auf die Ausgangswerte an. Beide Parameter wurden als prozentuale Veränderung des Ausgangswertes von vier Patienten dargestellt. * $p < 0,05$.

des cholestatischen Juckreizes zuzukommen. Die pharmakologische Hemmung der ATX-Aktivität und LPA-Rezeptorbindung bei cholestatischem Juckreiz erscheint attraktiv.

Dr. med. Andreas Kremer
Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research

Academic Medical Center, S1-164
University of Amsterdam
Meibergdreef 69-71
NL-1105 BK Amsterdam
The Netherlands
Tel. +31-20-5668780
Fax +31-20-5669190
eMail A.E.Kremer@amc.nl

Dr. med. Andreas Kremer, geboren am 3.3.1978 in München

1998 – 2006	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU), München
2006 – 2007	Assistenzarzt an der Ludwig-Maximilians-Universität, München, II. Medizinische Klinik, Direktor: Prof. Dr. med. B. Göke
2007	Promotion zum Thema: „Experimentelle und klinische Bedeutung von Nukleosomen im Serum von Tumorpatienten unter Radiochemotherapie“ (Institut für Klinische Chemie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Prof. Dr. med. Dr. h.c. D. Seidel)
seit 2007	Post-doctoral fellow an der University of Amsterdam, The Netherlands, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Academic Medical Center, Prof. R. Oude Elferink, PhD, Prof. Dr. med. U. Beuers, MD

Das Frailty-Syndrom in der hausärztlichen Praxis

M. Drey¹, H. Wehr³, G. Wehr³, W. Uter^{2,4}, F. Lang^{3,4}, R. Rupprecht^{3,4}, C. C. Sieber^{1,4}, J. M. Bauer^{1,4}

¹Medizinische Klinik 2, Schwerpunkt Geriatrie, Klinikum Nürnberg

²Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Erlangen-Nürnberg

³Institut für Psychogerontologie, Universität Erlangen-Nürnberg

⁴Interdisziplinäres Zentrum für Gerontologie, Universität Erlangen-Nürnberg



M. Drey

Das Frailty-Syndrom ist durch eine verminderte Fähigkeit des älteren Organismus zur Homöostase und durch eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressoren gekennzeichnet. Betroffene Personen weisen ein hohes Risiko für eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes und eine Insitutionalisierung auf.

Über die Häufigkeit dieses Syndroms und Anwendbarkeit der Frailty-Definition nach Fried in einer hausärztlichen Praxis ist wenig bekannt. Die 119 an der Studie teilnehmenden Patienten (über 65 Jahre) einer ländlichen hausärztlichen Praxis wurden deshalb anhand der Frailty-Kriterien nach Fried (Gewichtsverlust, niedrige Ganggeschwindigkeit, subjektive Erschöpfung, geringe Handkraft und körperliche Aktivität) den Stadien Frailty, Prefrailty oder keine Frailty zugeordnet. 14 % der Teilnehmer waren demnach dem Stadium der Frailty und 52 % dem Stadium der Prefrailty zuzuordnen. 34 % der Teilnehmer wiesen keine Zeichen einer Frailty auf. Patienten im Stadium der Frailty nahmen im Vergleich zu Patienten ohne Frailty signifikant mehr Medikamente ein ($p=0,007$) und litten an signifikant mehr Erkrankungen ($p=0,006$). Arthrose und Herzinsuffizienz fanden sich bei Patienten im Stadium der Frailty signifikant häufiger ($p=0,000$ bzw. $p=0,030$;

Abb. 1). Patienten mit Frailty klagten ferner häufiger über eine depressive Stimmung und hatten eine schlechtere Lebensqualität. Die Wahrscheinlichkeit, im Stadium der Frailty zu stürzen, war gegenüber Personen ohne Frailty um den Faktor 5,04 erhöht (Odds Ratio 5,04; 95 %-Konfidenzintervall 1,39–18,3). Die hohe Prävalenz von Frailty mit ihren klaren Assoziationen zu Multimorbidität, Polypharmazie und Sturzhäufigkeit belegt die Notwendigkeit eines Frailty-Assessments in der hausärztlichen Praxis.

J. M. Bauer und M. Drey wurden im Rahmen des Forschungskollegs Geriatrie der Robert Bosch Stiftung, Stuttgart, gefördert.

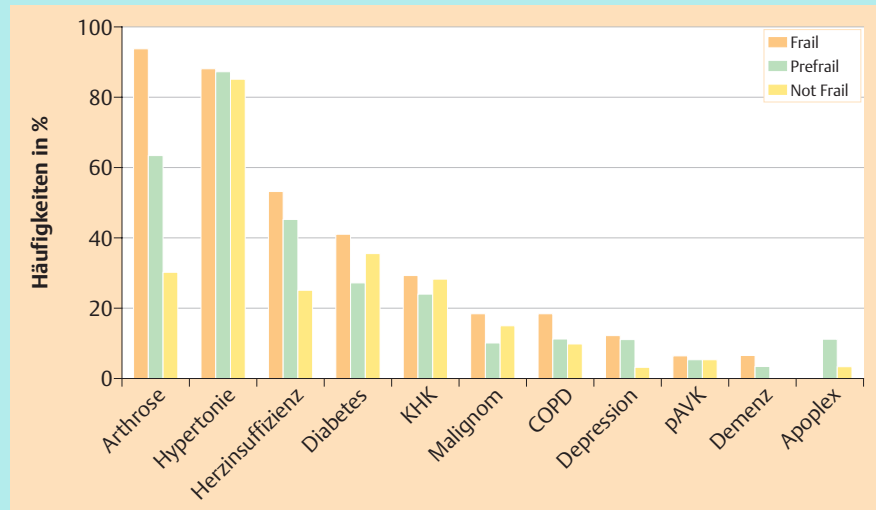


Abb. 1 Häufigkeiten einzelner Erkrankungen in den verschiedenen Frailty-Kategorien. Signifikante Gruppenunterschiede (Pearson Chi-Quadrat-Test) für Arthrose ($p=0,000$) und Herzinsuffizienz ($p=0,030$). KHK=Koronare Herzkrankheit, COPD=chronisch obstruktive Lungenerkrankung, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Dr. med. Michael Drey
 Institut für Biomedizin des Alterns
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen-Nürnberg
 Heimerichstr. 58
 90419 Nürnberg
 Tel. 0911/30005-12
 Fax 0911/30005-25
 eMail michael.drey@gmx.de

Dr. med. Michael Drey, geboren am 12.4.1973 in Nürnberg

1997 – 2003	Studium der Medizin an der Universität Leipzig und LMU München
2005	Promotion an der Universität Leipzig
2004 – 2006	Assistenzarzt Klinikum Ingolstadt (Kardiologie)
2006 – 2007	Assistenzarzt KH Barmherzige Brüder München (Gastroenterologie)
seit 2008	Assistenzarzt Klinikum Nürnberg (Innere Medizin - Geriatrie)

Identifikation und molekulare Charakterisierung von Resistenzmechanismen gegenüber Antikörpertherapien beim kolorektalen Karzinom

S. Kasper, F. Breitenbücher, A. Even, B. Markova, S. Hoffarth, T. Trarbach und M. Schuler

Innere Klinik (Tumorforschung), Labor für Molekulare Onkologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen

Unterstützt durch die Wilhelm Sander-Stiftung (2005.136.2, M.S.) und ein CESAR Research Fellowship (S.K.)



S. Kasper

Die anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und Panitumumab sind bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC), Kopf/Hals-Tumoren und weiteren Tumorentitäten in breiter klinischer Anwendung. Objektives Ansprechen auf eine alleinige Antikörpertherapie werden jedoch nur bei etwa 20 % der Patienten beobachtet. Insbesondere Patienten mit Mutationen im KRAS-Gen scheinen nicht von anti-EGFR-Antikörpern zu profitieren. Aber auch Tumoren ohne KRAS-Mutation zeigen häufig eine primäre oder erworbene Antikörperresistenz. Ziel unserer Arbeit war die Identifikation und molekulare Charakterisierung neuer resistenzvermittelnder Faktoren gegenüber Cetuximab. Hierfür exprimierten wir konstitutiv aktive Mutanten von RAS, RAF und AKT, die HPV16-Onkogene E6 und E7 sowie den Apoptoseregulator BCL-XL mittels retroviralem Gentransfer in Cetuximab-sensible CRC-Zellen. Anschließend wurde die Konsequenz auf Zellproliferation, Apoptose, klonogenes Überleben und Tumorstadium in NOD/SCID-Mäusen in An- und Abwesenheit von anti-EGFR-Antikörpern untersucht.

RAS, RAF, AKT sowie E6 und E7 schützen Cetuximab-sensible CRC-Zellen gegenüber Antikörper-induzierter Proliferationshemmung und Apoptose in vitro und in vivo (exemplarisch **Abb. 1**). Ursächlich hierfür zeigte sich eine konstitutive Aktivierung der MAPK- und AKT-Signalkaskaden. BCL-XL hatte keinen Einfluss auf die Cetuximab-induzierte Proliferationshemmung, schützte jedoch gegenüber Antikörper-induzierter Apoptose (**Tab. 1**). Eine differenziertere Indikationsstellung, basierend auf gezielten mo-

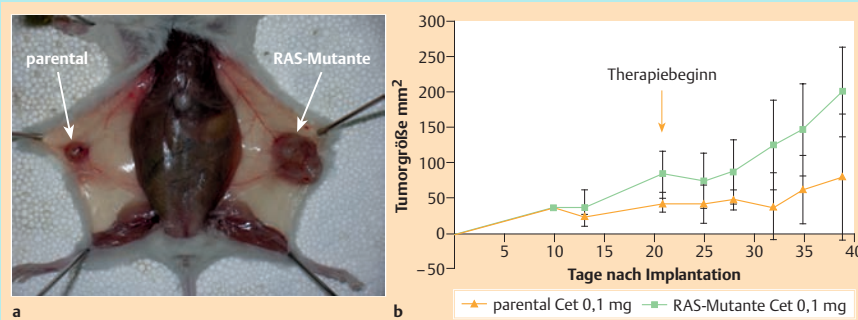


Abb. 1 RAS-mutierte Tumoren zeigen eine Cetuximab (Cet)-Resistenz in vivo. **a)** NOD/SCID-Maus mit CRC-Zelllinie mit (rechts) und ohne (links) RAS-Mutation nach Therapie mit Cetuximab 1 mg 2 x wöchentlich i.p. **b)** Graphischer Verlauf der Tumorstadium (je n=5) der beiden Zelllinien unter Therapie mit Cetuximab.

lekularpathologischen Analysen, kann die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens steigern.

Tab. 1 Zusammenfassung der transduzierten Onkogene mit deren Einfluss auf die Sensitivität gegenüber Cetuximab und Panitumumab.

Onkogen	Proliferation	Apoptose
RAS	+	+
RAF	+	+
PI3K/AKT	+	+
BCL-XL	-	+
HPV16_E7	+	+
HPV16_E6	n.d.	+

*Dr. med. Stefan Kasper
Westdeutsche Tumorzentrum
Innere Klinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel. 0201/723-2000
Fax 0201/723-5924
eMail Stefan.Kasper@uk-essen.de*

Dr. med. Stefan Kasper, geboren am 22.02.1978 in Rüsselsheim

1998 – 2004	Studium der Humanmedizin; Johannes Gutenberg-Universität Mainz
11/2004 – 6/2008	Assistenzarzt in der III. Medizinischen Klinik, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Rotation in die I. Medizinische Klinik, Abteilung für Gastroenterologie/Hepatology/Nephrologie und Intensivmedizin und in die II. Medizinische Klinik, Abteilung für Kardiologie/Angiologie im Rahmen der Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
10/2001 – 6/2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Labor „Oncogene Signaltransduktion“ der III. Medizinischen Klinik, Abteilung für Hämatologie/Onkologie, AG Univ.-Prof. Dr. T. Fischer Johannes Gutenberg-Universität Mainz
2008	Promotion zum Thema „Die FLT3-Rezeptortyrosinkinase als therapeutische Zielstruktur bei der Akuten myeloischen Leukämie“
seit 7/2008	Assistenzarzt in der Inneren Klinik (Tumorforschung) des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) des Universitätsklinikums Essen
seit 7/2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Labor „Molekulare Onkologie“ der Inneren Klinik (Tumorforschung), AG Univ.-Prof. Dr. M. Schuler/Dr. rer. nat. F. Breitenbücher, Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ) des Universitätsklinikums Essen

Immunologisches Therapieversagen unter antiretroviraler Therapie: Die Akkumulation terminal differenzierter CD7⁻ Zellen ist ein pathogenetischer Faktor für die persistierende CD4⁺ T-Zell-Depletion

E. K. Meuer, C. Lehmann, N. Jung, S. Winter, G. Fätkenheuer und P. Hartmann

Klinische Infektiologie, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln



E. K. Meuer

Etwa 16% aller HIV-infizierten Patienten unter antiretroviraler Therapie (ART) zeigen eine inkomplette CD4⁺ Zellrekonstitution trotz effektiver HIV-RNA-Suppression unter die Nachweisgrenze. Diese sogenannten „immunologischen non-Responder“ (InRs) haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen und rasche Krankheitsprogression. Die Ursachen der ausbleibenden CD4⁺ Zellerholung sind bislang ungeklärt. Wir postulieren, dass die Akkumulation terminal differenzierter CD7⁻ Zellen ein Grund für die ausbleibende Immunrekonstitution ist. Diese Zellen nehmen in Konditionen chronischer Immunstimulation zu und sind gekennzeichnet durch defiziente Effektor-, Homing- (CCR7⁻) und Proliferationseigenschaften.

Der Immunphänotyp und die Häufigkeit distinkter CD4⁺ T-Zellpopulationen wurde im peripheren Blut von 12 InRs, 16 Patienten mit kompletten Therapieansprechen (CRs) und 17 gesunden Kontrollen (HDs) basierend auf der Expression von CD4, CD45RA, CD25, CD7, CCR7 und CCR5 durchflusszytometrisch analysiert (**Abb. 1**). Die per se erniedrigte CD4⁺ T-Zellpopulation in InRs ist, verglichen mit CRs und HDs, durch einen signifikant höheren Anteil terminal differenzierter CD4⁺CD7⁻Zellen gekennzeichnet. Auch CCR7⁻ Zellen sind bei InRs bezogen auf die Gesamt CD4⁺ Population anteilmäßig erhöht. Interessanterweise konnte bei InRs auch ein größerer Anteil von CCR7⁻CD7⁻Zellen innerhalb der CD4⁺CD25^{high} regulatorischen T-Zellpopulation nachgewiesen werden. Die ausbleibende Rekonstitution der CD4⁺ Zellen wie auch die rasche Krankheitsprogression bei InRs sind konsistent mit dieser unvorteilhaften Verteilung der CD4⁺ T-Zellen (**Abb. 2**), die möglicherweise durch eine frühere Einleitung der ART verhindert werden könnte.

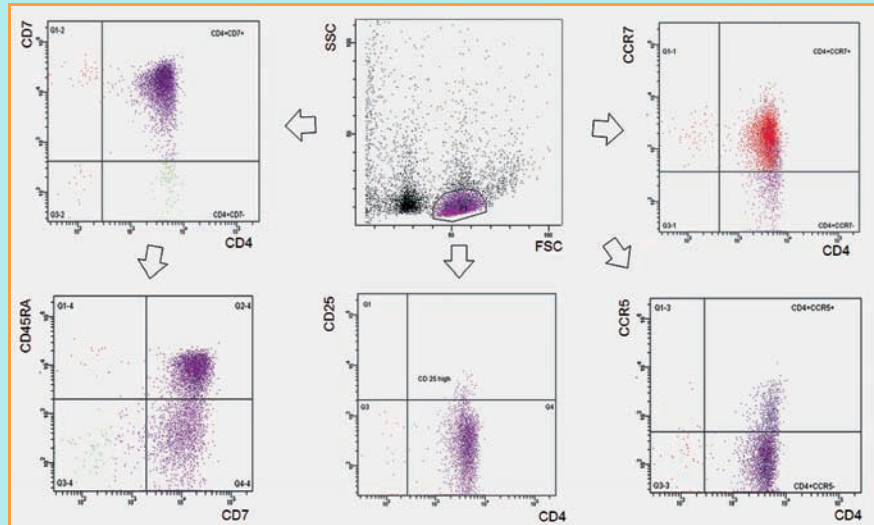


Abb. 1 Durchflusszytometrische Herangehensweise: Aus EDTA-Vollblut isolierte CD4⁺ T-Zellen wurden simultan mit monoklonalen CD4, CD45RA, CD25, CD7, CCR7, CCR5 Antikörpern sowie Isotypenkontrollen gefärbt und durchflusszytometrisch gemessen.

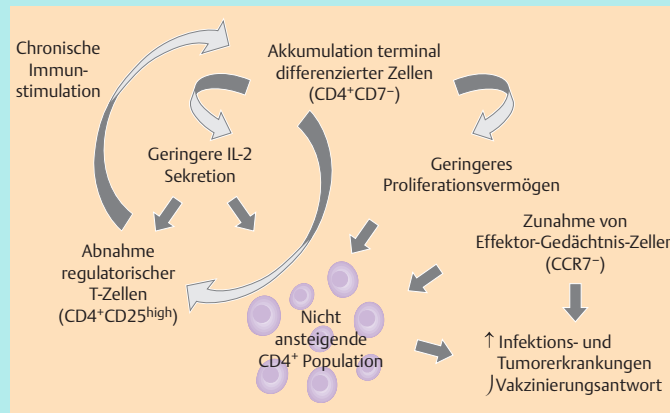


Abb. 2 Hypothese: Pathomechanismus der persistierenden CD4⁺ Zelldepletion in InRs.

Dr. med. Eva Katharina Meuer
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Tel. 0221/478-88835
Fax 0221/478-5915
eMail eva.meuer@uk-koeln.de

Dr. med. Eva Katharina Meuer, geboren am 7.6.1980 in Köln

1999 – 2006	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Köln; Medical College, Trivandrum, Kerala, Indien; Tulane University, New Orleans, Louisiana, USA
2002 – 2007	Labor für Tumorgenetik, Prof. Dr. med. H. Abken
2008	Promotion zum Thema „CD7 ⁻ T-Zellen akkumulieren im Alter sowie bei chronisch-entzündlichen und malignen Erkrankungen“, Prof. Dr. med. H. Abken
seit 2007	Facharztausbildung, Innere Medizin, Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinikum Köln, Prof. Dr. med. M. Hallek, Postdoktorandin, Labor für Experimentelle Infektiologie, PD Dr. P. Hartmann

BAFF: Ein neuer Marker für Entzündung und schweren Verlauf bei akuter Pankreatitis

T. Brännler, H. Hochrinner, S. Lang, J. Schölmerich, G. Pongratz

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg



T. Brännler

„B cell activating factor belonging to the TNF family“ (BAFF) wurde erstmalig im Kontext B-Zell-abhängiger, chronischer Entzündungen, wie beispielsweise bei Lupus erythematodes,

beschrieben. In diesem Zusammenhang wurde BAFF zunächst als Überlebensfaktor für sog. transitorische B-Zellen genannt, die als Folge zu einer Zunahme autoreaktiver B-Zellen führen. Hingegen ist die Rolle von BAFF bei einem akuten Entzündungsgeschehen nicht klar. Das Ziel dieser Studie war es deshalb, die Rolle von BAFF während der akuten Pankreatitis als Modell für eine akute Entzündung zu untersuchen.

Über die ersten 10 Tage nach Aufnahme ins Krankenhaus wurden bei 15 Patienten mit akuter Pankreatitis Werte für BAFF, Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und PCT (Procalcitonin) sowie die Leukozytenzahl im peripheren Blut bestimmt. Zusätzlich wurde der Schweregrad der Erkrankung mittels Ranson-, APACHE II-, SAPS II- und SAPS III-Scores abgeschätzt. Beziehungen zwischen den Parametern wurden mittels Korrelations- und Regressionsanalysen untersucht.

Eine erste Analyse zeigte, dass BAFF, IL-6, und CRP einen ähnlichen Zeitverlauf über die 10 Beobachtungstage zeigen. Wir bestimmten deshalb die Korrelation zwischen den etablierten Entzündungsparametern CRP, IL-6, PCT und BAFF. Es konnte gezeigt werden, dass BAFF im

Vergleich zu IL-6 eine bessere Korrelation zu CRP ($r^2=0,35$; $p<0,00001$) und eine äquivalente Korrelation zum PCT ($r^2=0,22$; $p<0,00001$) aufweist. Zusätzlich konnte mittels linearer Regressionsanalyse gezeigt werden, dass Werte für IL-6 und BAFF gemessen am Aufnahmetag ausreichen, um den Ranson-Score als Prognoseparameter bei der Pankreatitis vorherzusagen ($r^2=0,709$; $p=0,06$), wohingegen APACHE II, SAPS II, SAPS III, Leukozyten, CRP und PCT nicht wesentlich zur Vorhersage beitragen. Eine weitere Analyse zeigte, dass die Messung der Serum-BAFF-Spiegel am Aufnahmetag ausreicht, um den Ranson-Score ($r^2=0,367$; $p=0,03$) und damit Prognose und Schweregrad der Pankreatitis abzuschätzen.

Somit erweist sich BAFF in unserem Modell als neuer, vielversprechender Entzündungsmarker bei akuter Pankreatitis gleichwertig zu CRP, PCT und IL-6.

Dr. med. Tanja Brännler
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg
Tel. 0941/944-7010
Fax 0941/944-7365
eMail Tanja.Bruennler@klinik.uni-regensburg.de

Dr. med. Tanja Brännler, geboren am 4.8.1976 in Regensburg

1995 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg und der University of Chicago Hospitals, USA
2002	Promotion zum Thema „p53-induzierte Apoptose bei bcl-2 exprimierenden Kolonkarzinomzelllinien“, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universität Regensburg, Prof. Dr. med. K.W. Jauch
7/2002 – 11/2003	Aufnahme der Tätigkeit als Ärztin im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums der Universität Regensburg, Prof. Dr. med. J. Schölmerich
12/2003	Erlangung der Vollapprobation, Beschäftigung als Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums der Universität Regensburg, Prof. Dr. med. J. Schölmerich
11/2008	Facharztanerkennung im Fachgebiet Innere Medizin
seit 4/2009	Ernennung zur Funktionsoberärztin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums der Universität Regensburg, Prof. Dr. med. J. Schölmerich, zuständig für den Bereich internistische Intensivmedizin und Notaufnahme

Vergleich zwischen serologischem und endomyokardialem Virusnachweis bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis

F. Mahfoud¹, B. Gärtner², M. Kindermann¹, C. Ukena¹, K. Klingel³, R. Kandolf³, K. Gadomski¹, M. Böhm¹, I. Kindermann¹

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

²Abteilung für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

³Abteilung für Molekulare Pathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen



F. Mahfoud

Häufig wird bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis eine sehr aufwendige und kostenintensive serologische Diagnostik auf kardiotope Viren durchgeführt. Daten zur diagnostischen Wertigkeit der Virusserologie fehlen bislang. Wir untersuchten die Übereinstimmung serologischer Testergebnisse mit dem Virusgenomnachweis in den Endomyokardbiopsien (EMB) von Patienten mit Verdacht auf Myokarditis.

Bei 124 Patienten (mittleres Alter $39,7 \pm 15$ Jahre, 82 Männer), bei denen im Zeitraum von 1997 bis 2009 bei klinischem Verdacht auf Myokarditis eine EMB durchgeführt wurde, erfolgte eine serologische Untersuchung mittels Antikörper-Assays auf Vorliegen einer Infektion mit Entero- (EV), Adeno- (ADV), Parvo-B-19- (PVB19), Cytomegalie- (CMV), Humanes-Herpes-Virus-6 (HHV-6) und Epstein-Barr-Virus (EBV). Die EMB wurden histologisch, immunhistologisch und molekularbiologisch untersucht. Der Nachweis von Virusgenom im Biopsat erfolgte mittels PCR und In-situ-Hybridisierung.

In der EMB von 54 Patienten (44 %) ließ sich histologisch und immunhistologisch eine Inflammation im Sinne einer Myokarditis nachweisen. Virusgenom im Myokard konnte bei 58 Patienten (47 %) detektiert werden: bei 5 Patienten EV (4 %), 3 Patienten ADV (2 %), 33 Patienten PVB-19 (27 %), 10 Patienten HHV-6 (8 %) und 7 Patienten EBV (6 %). Bei 13 der Patienten (10 %) konnten ≥ 2 Viren in der EMB nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen zeigten keine Übereinstimmung mit dem Virusgenomnachweis im Myokard. Während sich serologisch bei 20 Patienten (16 %) eine akute Virusinfektion nachweisen ließ (10

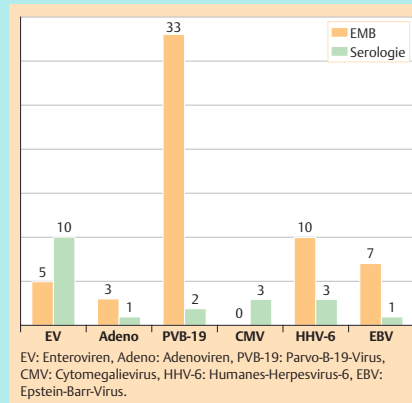


Abb. 1 Prävalenz von RNA- und DNA-Virusnachweis in den endomyokardialen Biopsien (EMB) und in der Serologie.

Patienten mit EV, ein Patient mit ADV, 2 Patienten mit PVB-19, je 3 Patienten mit CMV und HHV-6 und ein Patient mit EBV, **Abb. 1** zeigte sich lediglich bei 5 Patienten (4 %) eine Übereinstimmung des serologischen Ergebnisses mit dem myokardialen Virusgenomnachweis ($p=0,04$, **Tab. 1**). Auch in der Subgruppe der Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis stimmte die Serologie und der myokardiale Virusgenomnachweis nicht überein ($p=0,17$). Die Virusserologie wies eine Sensitivität und Spezifität von 9 % bzw. 77 % auf, mit einem positiven prädiktiven Wert von 25 % und einem negativen prädiktiven Wert von 49 % für den Nachweis des identischen Virus in der Myokardbiopsie.

Bei Patienten mit Verdacht auf Myokarditis stimmt der direkte Virusnachweis im Myokard nicht mit dem serologischen



Tab. 1 Übereinstimmung des Virusnachweises zwischen Serologie und Endomyokardbiopsien (EMB).

	EMB negativ	EMP positiv	p
alle Patienten (n = 124)			
Serologie negativ	51	53	
Serologie positiv	15	5	0,04
IHC positiv (n=54)			
Serologie negativ	18	30	
Serologie positiv	4	2	0,17

Befund überein. Somit erscheint die Durchführung einer Virusserologie in der Diagnostik der Myokarditis nicht sinnvoll.

Das Forschungsprojekt wurde vom Ministerium für Wirtschaft und Wissenschaft des Saarlandes und durch das Homburger Forschungsförderungsprogramm gefördert.

Dr. med. Felix Mahfoud
 Klinik für Innere Medizin III,
 Kardiologie, Angiologie und
 Internistische Intensivmedizin
 Universitätsklinikum des Saarlandes
 Kirrberger Straße
 66421 Homburg/Saar
 Tel. 06841/16-23000
 eMail
 Felix.Mahfoud@uniklinikum-saarland.de

Dr. med. Felix Mahfoud, geboren am 8.3.1981 in Köln

2001 – 2007	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main
2007	Approbation als Arzt
2004 – 2008	Promotion im Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universitätsklinik, Prof. Dr. med. A. Raabe
seit 2008	Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Direktor Prof. Dr. M. Böhm, Universitätsklinikum des Saarlandes

Durchflusszytometrische Charakterisierung glomerulärer dendritischer Zellen in der Maus

M. Schwarz, A. Taubitz, V. Vielhauer

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



M. Schwarz

Bei dem vorgestellten Projekt wurden durch Kompartiment-spezifische Durchflusszytometrie tubulointerstitielle und glomeruläre dendritische Zellen (DC) identifiziert, quantifiziert und charakterisiert.

Unter Verwendung eines paramagnetischen Isolationsverfahrens erfolgte die Isolation von glomerulärem und interstitiellem Nierengewebe der Maus, das anschließend durchflusszytometrisch untersucht werden konnte. Die Auftrennung der beiden Kompartimente wurde durch den Expressionsnachweis glomerulärer (Nephrin) und tubulointerstitieller (Fxyd2) Markergene überprüft. Aus den aufgetrennten Gewebeproben hergestellte Einzelzellsuspension wurden mit Fluoreszenz-markierten Antikörpern gefärbt. Durchflusszytometrisch konnten so verschiedene Leukozytenpopulationen anhand ihrer Oberflächenexpressionsmuster analysiert werden. Hierbei wurden CD45+ Leukozyten, Ly-6G+ Granulozyten, CD11c+/ F4/80- und CD11c+/ F4/80+ dendritische Zellen sowie T-Lymphozyten in beiden Kompartimenten identifiziert und quantifiziert.

Eine intravenöse Bolusinjektion von Tumornekrosefaktor (TNF) (200 ng) erhöhte die Zahl glomerulärer, aber nicht tubulointerstitieller CD45+ Leukozyten und dendritischer Zellen. Längere TNF-Exposition nach intraperitonealer Gabe (5 µg) bewirkte eine Leukozyteninfiltration in beide Kompartimente. Durch Verwendung von TNF-Rezeptor-defizienten Mäusen konnte gezeigt werden, dass die glomeruläre Leukozyteninfiltration in

TNF-Rezeptor1 (Tnfr1)- und Tnfr1/Tnfr2-defizienten Mäusen signifikant vermindert war. Tnfr2-Defizienz hatte keinen Effekt auf die glomeruläre Gesamtleukozytenzahl, reduzierte jedoch die glomeruläre Infiltration von CD11c+ dendritischen Zellen.

In weiteren durchflusszytometrischen Versuchen konnte nach intraperitonealer TNF-Gabe der Aktivierungsgrad von CD11c+ dendritischen Zellen analysiert werden. Es wurden Aktivitätsmarker wie MHC-II, CD54, CD80 und CD86 untersucht und deren Expressionsniveau auf dendritischen Zellen anhand der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) und der jeweils positiven Zellfraktion bestimmt. Hierbei zeigte sich nach TNF-Exposition eine Aktivierung tubulointerstitieller, vor allem aber auch glomerulärer dendritischer Zellen.

Zusammenfassend konnten in dem vorgestellten Projekt durch Kompartiment-spezifische Durchflusszytometrie glomeruläre dendritische Zellen in der Mausnieren identifiziert und darüber hinaus ge-

zeigt werden, dass TNF-Exposition zu einer Akkumulation und Aktivierung nicht nur interstitieller, sondern auch glomerulärer dendritischer Zellen führt.

*Martin Schwarz
Nephrologisches Zentrum
Medizinische Poliklinik
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstr. 8a
80336 München
Tel. 089/5160-3325
eMail
Martin.Schwarz@med.uni-muenchen.de*

Martin Schwarz, geboren am 12.3.1983 in München

2003 – 2010	Studium der Humanmedizin in München
2005	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2009 – 2010	Praktisches Jahr – Wahlfach Radiologie: Krankenhaus München-Pasing und Mount Sinai Hospital Toronto, Kanada; Chirurgie: Krankenhaus München Harlaching; Innere Medizin: Hôpital de Sierre, Schweiz und Regionalspital Thun, Schweiz
2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 2006	Doktorand in der Nephrologischen Forschungsabteilung der Medizinischen Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Einfluss des Gasvolumens auf Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumen-Messung mittels Inertgas-Rückatmung bei Patienten mit Lungenerkrankungen

F. Trinkmann, F. Kraus, U. Hoffmann, K. Hamm, M. Borggrefe, J. J. Kaden, J. Saur

I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim



F. Trinkmann

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist ein wichtiger kardialer Funktionsparameter, dessen Bestimmung im klinischen Alltag jedoch schwierig ist. Die bisherigen Standardmethoden sind entwe-

der invasiv (Thermodilution), aufwändig und teuer (Magnetresonanztomographie) oder untersucherabhängig (Echokardiographie). Eine neue Methode zur Bestimmung des HZV müsste daher nicht nur genau und einfach anzuwenden sondern idealerweise auch preisgünstig, nicht-invasiv und gut reproduzierbar sein.

Die Inertgas-Rückatmung (**Abb. 1**) liefert vielversprechende Ergebnisse mit verschiedenen Referenztechniken in großen, heterogenen Patientenkollektiven. Der Methode liegt das Fick'sche Prinzip mit Rückatmung von Schwefelhexafluorid und Lachgas (N_2O) zu Grunde, dessen Absorptionsrate proportional zum Herzzeitvolumen ist. Das Volumen des verwendeten Rückatmungsbeutels wird in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körpergröße vorgeschlagen und stellt einen wichtigen Einflussfaktor vor allem bei repetitiven Messungen dar. Bei Patienten mit eingeschränkter Ventilation – einer häufigen Komorbidität internistischer Patienten – könnte die Messung ungünstig beeinflusst werden. Wir bestimmten das HZV bei Patienten mit Obstruktion, Restriktion sowie gesunden Kontrollen für verschiedene Beutelvolumina sowie die Lungenfunktion mittels Ganzkörperplethysmographie. Das HZV unterschied sich weder für die verschiedenen Beutelvolumina noch zwischen den einzelnen Patientengruppen statistisch signifikant. Die Reproduzierbarkeit der Inertgas-

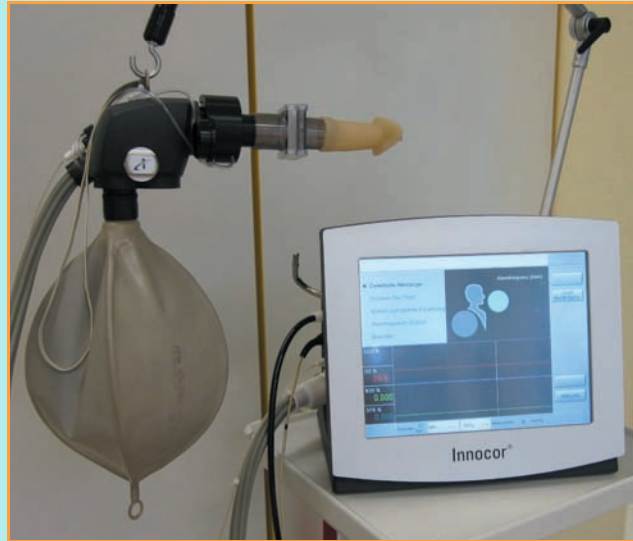


Abb. 1 Inertgas-Rückatmungssystem zur nicht-invasiven Bestimmung des Herzzeitvolumens.

Rückatmung wird nicht durch die Größe des Beutelvolumens beeinflusst. Dies ist vor allem dann bedeutsam, wenn eine Volumenreduktion auf Grund nicht vollständiger Entleerung des vorgegebenen Volumens erfolgen muss.

Die Methode stellt einen attraktiven Ansatz zur nicht-invasiven Bestimmung der kardialen Funktion dar. Zur Klärung des zukünftigen Stellenwertes und potentieller Einsatzgebiete sind weiterführende Untersuchungen erforderlich, insbesondere hinsichtlich klinischer Endpunkte sowie dem Vergleich mit etablierten Surrogatparametern zur Beurteilung der kardialen Funktion.

Dr. med. Frederik Trinkmann
I. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel. 0621/383-2204
eMail frederik.trinkmann@umm.de

Dr. med. Frederik Trinkmann, geboren am 4.10.1983 in Mannheim

2003 – 2009	Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg und Mannheim
2006 – 2009	Promotion zum Thema „Methoden zur nicht-invasiven Bestimmung des Herzzeitvolumens“ bei Prof. Dr. med. Jens J. Kaden
seit 2010	Assistenzarzt an der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim, Direktor Prof. Dr. med. Martin Borggrefe

Migrationsverhalten synovialer Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis und deren Potential zur Induktion von Neoangiogenese

B. Zimmermann

Abteilung Innere Medizin III, Rheumatologie, Justus-Liebig-Universität Gießen



B. Zimmermann

Rheumatoide Arthritis ist eine chronische Gelenkerkrankung, in deren Verlauf sich immer mehr Gelenke schmerzhaft entzünden und zerstört werden. Wie wir vor kurzem zeigen konnten,

sind neben Immunzellen auch Fibroblasten maßgeblich an der Gelenkzerstörung und der Übertragung der Inflammation beteiligt. Dabei wandern die Fibroblasten ins Blutgefäßsystem ein und können dieses auch gezielt verlassen, um bisher nicht betroffene Gelenke zu attackieren. Für unsere Untersuchung wählten wir das SCID-Mausmodell (**Abb. 1**). Das Tiermodell bietet die Möglichkeit, die Migration der Fibroblasten genauer zu untersuchen.

Wir konnten zeigen, dass die von den Fibroblasten induzierte Neoangiogenese sowie die Transmigration der Fibroblasten durch eine endotheliale Grenzschicht sehr schnellablaufende Prozesse sind: Schon nach 1,5 Tagen waren deutliche Gefäßeinsprossungen am Implantat zu sehen und nach 24 Tagen haben die humanen Fibroblasten den Knorpel auf der kontralateralen Seite invadiert. Bei In-vitro-Experimenten konnten wir zeigen, dass einige Fibroblasten eine Endothelzellschicht nach 4 Stunden durchquert hatten. Das lässt darauf schließen, dass synoviale Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht so gewebsständig sind wie bisher angenommen. Sie scheinen vielmehr in der Lage, ihr Milieu sehr schnell zu verlassen. Trotzdem behalten sie ihren aggressiven Phänotyp und greifen dann weit entfernte Gelenke an.

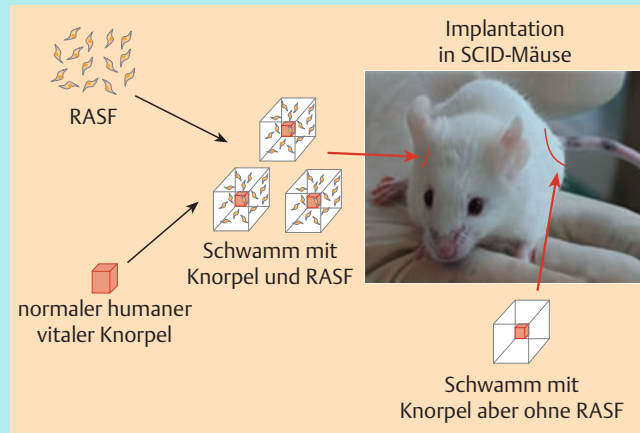


Abb. 1 SCID-Mausmodell: Implantation einer Trägermatrix mit gesundem humanem Knorpel und synovialen Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis in die linke Seite. In die rechte Seite wird nur gesunder Knorpel implantiert.

Birgit Zimmermann
 Abteilung für Innere Medizin
 Schwerpunkt Rheumatologie
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
 Benekestraße 2–8
 61231 Bad Nauheim
 Tel. 06032/9962804
 eMail b.zimmermann@kerckhoffklinik.de

Birgit Zimmermann, geb. am 21.9.1980 in Prenzlau

10/2000 – 9/2006	Biologie-Studium an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
seit 1/2008	wissenschaftliche Mitarbeiterin unter Prof. Müller-Ladner an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Fallbericht: Leukozytoklastische Vaskulitis gefolgt von einem akuten Koronarsyndrom bei einer 32-jährigen Patientin aufgrund einer bakteriellen Endokarditis durch *Granulicatella adiacens*

J. Pöss¹, H.-J. Schäfers², M. Herrmann³, L. von Müller³, M. Böhm¹, H. Kilter¹

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

²Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

³Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar



J. Pöss

Aufnahmegrund:

Im April 2009 stellte sich eine 32-jährige Patientin mit akuten thorakalen Schmerzen vor. Die Koronarangiographie zeigte einen thrombotischen Verschluss der mittleren LAD

(„Left anterior descending“) sowie eine flauere Läsion in einem schmalen Rdp (Ramus diagonalis posterior) bei ansonsten glattwandigen Gefäßen (**Abb. 1A**). Es erfolgte die direkte Stentimplantation in die mittlere LAD.

Vorgeschichte: 2006 erfolgte ein biologischer Aortenklappenersatz bei infektiöser Endokarditis (IE). Ende 2008 hatte sich die Patientin in einem externen Krankenhaus mit einer leukozytoklastischen Vaskulitis vorgestellt.

Diagnose und Therapie: Der Koronarbefund war verdächtig für ein embolisches Geschehen. Transösophageale Echokardiographien (TEE) zeigten keine endokarditischen Vegetationen, die Prothese war jedoch ausgeprägt degenerativ verändert. Blutkulturen waren mehrfach positiv für *Granulicatella adiacens*. Bei hochgradigem Verdacht einer IE wurde eine antibiotikogerechte antibiotische Therapie eingeleitet sowie eine dringliche Operation geplant. Es erfolgte ein Re-Aortenklappenersatz mit pulmonalem Autograft. Die Bioprothese war massiv degenerativ verändert (**Abb. 1B**), histologisch zeigte sich eine aktive, fibrinopurulente Entzündung (**Abb. 1C**). Im Klappengewebe wurde *G. adiacens*-DNA nachgewiesen. Die Patientin wurde für weitere 6 Wochen intravenös antibiotisch behandelt und ist seitdem wohlauf.

Schlussfolgerungen: Vaskulitische Symptome werden bei IE häufig beob-

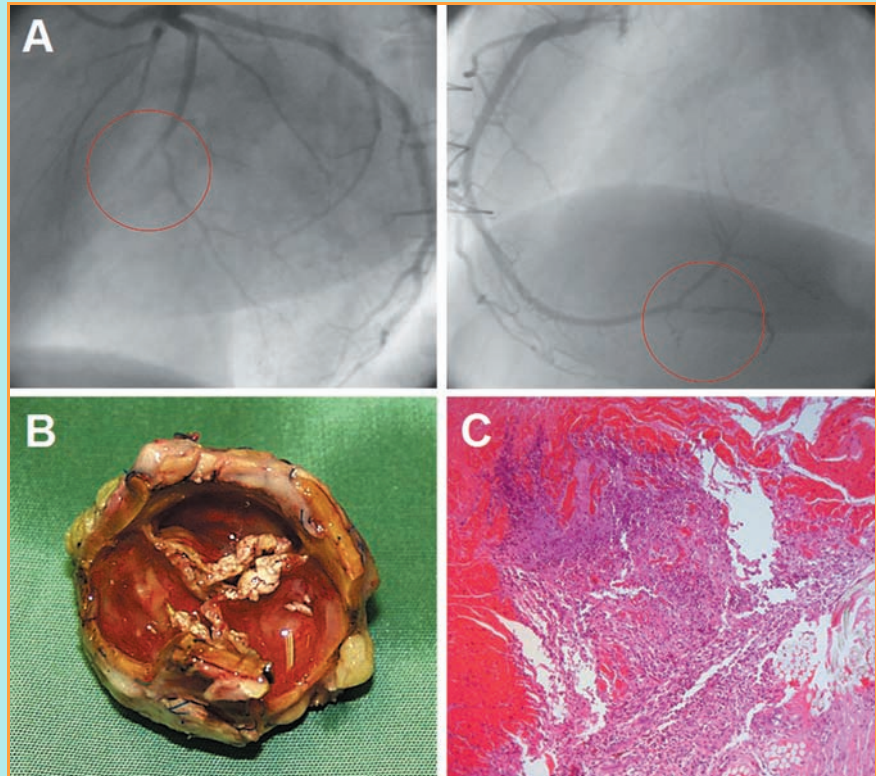


Abb. 1 A) links: Thrombotischer Verschluss der mittleren LAD als symptomgebende Läsion, rechts: flauere Läsion im Rdp. **B**) Explantierte, massiv degenerativ veränderte Aortenklappenbioprothese. **C**) Histologie der explantierten Aortenklappe. Fibrino-purulente Entzündung des Klappengewebes passend zu einer bakteriellen Endokarditis.

achtet und sollten immer an eine zugrundeliegende IE denken lassen. TEE können eine IE dokumentieren, sie aber nicht ausschließen. Entscheidend ist die Durchführung serieller Blutkulturen. *Granulicatella* ssp. verursachen 1–2 % aller IE. Bei kulturellem Nachweis dieses Erregers sollte immer an eine IE gedacht werden.

Dr. med. Janine Pöss
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin III,
Kardiologie, Angiologie und
internistische Intensivmedizin
Kirrbergerstraße
66421 Homburg/Saar
Tel. 06841-1623436
Fax 06841-1623434
eMail janine.poess@gmx.de

Dr. med. Janine Pöss, geboren am 22.05.1981 in Saarbrücken

2000 – 2007	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
9/2002 – 8/2003	Studium der Humanmedizin an der Università degli studi di Perugia (Italien) im Rahmen des ERASMUS-Programmes
2004 – 2008	Promotion zum Thema „TRPM3: Untersuchung von Protein-Protein-Interaktionen“, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes, Dr. Niemeyer
seit 2008	Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Direktor: Prof. Dr. med. Michael Böhm, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Impressum

Deutsche Medizinische Wochenschrift
135. Jahrgang

Schriftleitung

H. E. Blum, Freiburg
E. Erdmann, Köln
W. Hiddemann, München
H. Lehnert, Lübeck
J.F. Riemann, Ludwigshafen
P.C. Scriba, München
W. Siegenthaler, Zürich
A. Ziegler, Lübeck

Chefredaktion

M. Middeke, München

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 0711-8931-0, Fax: 0711-8931-298
<http://www.thieme.de>
<http://www.thieme.de/dmw>
<http://www.thieme-connect.de/ejournals>

Copyright

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts 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.

Allgemeine Informationen

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

Informationen für unsere Leser

Wir bitten unsere Abonnenten, Adressänderungen dem Abonentenservice mitzuteilen, um eine reibungslose Zustellung der Zeitschrift zu gewährleisten. Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

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 darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung

Jährliche Bezugspreise*	Abo	Versandkosten			Gesamtkosten		
		Inland	Europa	Weltweit	Inland	Europa	Weltweit
Normalpreis	223,00	56,00	148,00	180,00	279,00	371,00	403,00
Vorzugspreis für Studenten	85,00	56,00	148,00	180,00	141,00	233,00	265,00
Weiterbildungspreis	144,90	56,00	148,00	180,00	200,90	292,90	324,90
Vorzugspreis für Mitglieder der DGIM und der GDNA	144,90	56,00	148,00	180,00	200,90	292,90	324,90

* in € (D); unverbindlich empfohlene Preise. Preisänderungen vorbehalten. Preis für ein Einzelheft 7,90 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.

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 Beachtung 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 etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Informationen für unsere Autoren

Manuskripteinreichung unter:
<http://www.thieme.de/dmw>

Manuskriptrichtlinien und andere Informationen für Autoren entnehmen Sie bitte den Autorenhinweisen unter <http://www.thieme.de/dmw/service/autoren/autorenrichtlinien.html>

Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die vorher weder im Inland noch im Ausland (in vollem Umfang, in ähnlicher Form oder in jedweder anderen Medienform) veröffentlicht worden sind. Die Manuskripte dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Publikationsorganen zur Publikation angeboten werden. Mit der Annahme des Manuskripts zur Veröffentlichung überträgt der Verfasser dem Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§64 UrHG) das ausschließliche, räumliche und zeitlich unbeschränkte Recht für alle Auflagen/Updates zur auch auszugswisen Verwertung in gedruckter Form sowie in elektronischen Medien (Datenbanken, Online-Netzsysteme, Internet CD-Rom, DVD, PDA etc.) auch in geänderter Form oder in Form einer auszugswisen Verknüpfung mit anderen Werken einschließlich der Übersetzung in andere Sprachen sowie durch Übertragung von Nutzungsrechten auf Dritte.

Soweit Abbildungen aus anderen Veröffentlichungen entnommen sind, räumt der Verfasser dem Verlag lediglich das nicht ausschließliche Nutzungsrecht im Umfang des vorstehenden Absatzes ein. Der Verfasser ist für die vollständige Quellenangabe sowie die Einholung der schriftlichen Einwilligung des anderen Verlages zu den vorstehenden Rechtsräumen verantwortlich und weist diese dem Verlag nach. Dem korrespondierenden Autor stehen 20 Sonderdrucke seiner Arbeit kostenfrei zur Verfügung.

Online

Die wissenschaftlichen Arbeiten stehen online in Thieme-connect zur Verfügung (www.thieme-connect.de/ejournals). Der Zugang ist für persönliche Abonnenten im Preis enthalten. Über kostenpflichtige Zugangsmöglichkeiten und Lizenzen für Institutionen (Bibliotheken, Kliniken, Firmen etc.) informiert Sie gerne Carmen Krenz, E-Mail: sales@thieme-connect.de. Diese Zeitschrift bietet Autoren die Möglichkeit, ihre Artikel gegen Gebühr in Thieme-connect für die allgemeine Nutzung frei zugänglich zu machen. Bei Interesse wenden Sie sich bitte an E-Mail: dmw@thieme.de

Auflagenmeldung

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V. (IVW), Berlin.

For users in the USA

Authorization of 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; www.copyright.com. For reprint information in the USA, please contact: International Reprint Corporation, 287 East "H" St., Benicia, CA 94510, USA; phone: +1-707-746-8740, fax +1-707-746-1643; e-mail: irc@intreprints.com

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart New York 2010

IA-MED Mitglied der Arbeitsgemeinschaft IA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e.V.
geprüft Facharzt Studie 2008 Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e.V.



Ihre Ansprechpartner		Telefon 0711/8931-	Fax	E-Mail
Chefredakteur	Prof. Dr. med. Martin Middeke	232	235	Martin.Middeke@thieme.de
Stellv. Chefredakteur	Dr. med. Volker Hirschel	233	235	Volker.Hirschel@thieme.de
Aktuelles – kurz berichtet, Referiert – kommentiert, Editorials, Originalien, Kasuistiken, Arztrecht in der Praxis, Übersichten, Konsensus, Kommentare, Hinterfragt – nachgehakt, Serien, Forum der Industrie, Mitteilungen der DGIM und der GDNA, Supplemente, Mediquiz, Kongressberichte				
Redaktion				
Schwerpunktthemen	Dr. med. Ute Mader	255	235	Ute.Mader@thieme.de
CME, Aktuelle Diagnostik & Therapie, Prinzip & Perspektive, Arzneimittel & Pharmakotherapie, How to do	Daniela Umbreit	236	235	Daniela.Umbreit@thieme.de
Personalia/Lebensbilder, Veranstaltungen	Andrea Hartmann	539	235	Andrea.Hartmann@thieme.de
Redaktions-Assistenz	Jörg Düster	538	235	Joerg.Duester@thieme.de
Team-Assistenz	Felicita Mosthaf	537	235	Felicita.Mosthaf@thieme.de
Herstellung/Graphik	Roland Graf	234	235	Roland.Graf@thieme.de
Sekretariat, Lizenzen, Autoren-Sonderdrucke	Stephanie Steil	242	235	Stephanie.Steil@thieme.de
Abonnements/Bestellungen	Kundenservice DMW	321	422	aboservice@thieme.de
Verantwortlich für den Anzeigenteil , Industrie-Sonderdrucke Thieme.media, Pharmedia Anzeigen und Verlagsservice GmbH Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart	Manfred Marggraf	464	470	Manfred.Marggraf@pharmedia.de
Printed in Germany	Grafisches Centrum Cuno GmbH + Co. KG, 39240 Calbe			

Abstractdeadline 15.12.2010.
Einreichung online unter:
www.dgim2011.de

▶ dgim2011.de

▶ Wiesbaden

▶ Rhein-Main-Hallen

▶ 30. April - 3. Mai 2011



117.

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.



Kongress-Präsident - Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, FRCP, FACP
Direktor der Medizinischen Klinik I - Universitätsklinikum, Schleswig-Holstein Campus Lübeck

Leitthema der DGIM 2011
- **Lebensphasen**

Hauptthemen der DGIM 2011
- **Stoffwechselmedizin**
- **Personalisierte Therapie in der Onkologie**
- **Immunität und Entzündungen**
- **Klinische Epidemiologie**

Kongresshomepage: www.dgim2011.de