122.

Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Internist 2016 · [Suppl 1] 57:S1–S78
DOI 10.1007/s00108-016-0053-7
Online publiziert: 16. März 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Wissenschaftliche Organisation

Kongress-Präsident

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß

DGIM-Kongress-Team 2016

PD Dr. med. Claudius Jacobshagen
PD Dr. med. Miriam Puls
Prof. Dr. med. Samuel Sossalla
Dr. med. Anja Vogelgesang
Prof. Dr. med. Michael Zeisberg

Kongress-Sekretariat

Silvia Kamangar
Universitätsmedizin Göttingen (UMG)
Georg-August-Universität Göttingen
Klinik für Kardiologie und Pneumologie
Herzzentrum Göttingen
Robert-Koch-Str. 40 | 37075 Göttingen
Telefon: +49 551 39 8768
Telefax: +49 551 39 66389
silvia.kamangar@med.uni-goettingen.de

DGIM-Geschäftsstelle

Irenenstraße 1
65189 Wiesbaden

Geschäftsführung

RA Maximilian Broglie

Stellvertretende Geschäftsführerin

Dipl.-Kffr. Ourania Menelaou

Managementassistentin

Nicole Safenauer

Kongress-Sekretärin der DGIM

Katharina Wick

Verantwortlich für Patiententag

Dr. med. Norbert Schütz

Telefon: +49 611 - 2058040 - 0
Telefax: +49 611 - 2058040 - 46
info@dgim.de - www.dgim.de

Kongress Agentur (PCO)

m:con – mannheim:congress GmbH
Thilo Hübner
Rosengartenplatz 2
D-68161 Mannheim
www.mcon-mannheim.de

Abstract-Gutachter DGIM 2016

Angiologie

Prof. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt

Diagn. und Intervent. Radiologie

Prof. Dr. med. Joachim Lotz, Göttingen

Endokrinologie und Diabetologie

PD Dr. med. Erhard Siegel, Heidelberg

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger, München

Ernährungsmedizin

Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff, Stuttgart

Gastroenterologie

Prof. Dr. med. Herbert Tilg, Innsbruck

Prof. Dr. med. Volker Ellenrieder, Göttingen

Geriatric

Dr. med. Katrin Singler, Erlangen

Prof. Dr. med. Hans Heppner, Schwelm

Dr. med. Michael Denking, Ulm

Hämatologie/Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Göttingen

Infektiologie

Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger, Regensburg

PD Dr. med. Norma Jung, Köln

Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Aachen

Kardiologie

Prof. Dr. med. Georg Ertl, Würzburg

PD Dr. med. Miriam Puls, Göttingen

Dr. med. Anja Vogelgesang, Göttingen

PD Dr. med. Claudius Jacobshagen, Göttingen

Prof. Dr. med. Samuel Sossalla, Göttingen

Nephrologie

Prof. Dr. med. Manfred Weber, Köln

PD Dr. med. Christian Haas, Lübeck

Nephrologie/Rheumatologie

Prof. Dr. med. Gerhard A. Müller, Göttingen

Prof. Dr. med. Michael Zeisberg, Göttingen

Pneumologie

Prof. Dr. med. Michael Pfeifer, Donaustauf

Psychosomatik

Prof. Dr. med. Martina de Zwaan, Hannover

Rheumatologie

Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden

Programmkomitee DGIM 2016

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Göttingen (Vorsitzender)

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs, Hannover

Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff, Stuttgart

Prof. Dr. med. Reinhard Brunkhorst, Hannover

Prof. Dr. med. Michael Buerke, Siegen

Prof. Dr. med. Martina de Zwaan, Hannover

Dr. med. Michael Denking, Ulm

Prof. Dr. med. Volker Ellenrieder, Göttingen

Prof. Dr. med. Georg Ertl, Würzburg

Prof. Dr. med. Michael Hallek, Köln

Prof. Dr. med. Hans Heppner, Schwelm

Prof. Dr. med. Bernd Hertenstein, Bremen

Thilo Hübner, Mannheim

PD Dr. med. Claudius Jacobshagen, Göttingen

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg

Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, Lübeck

Prof. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt

Prof. Dr. med. Joachim Lotz, Göttingen

Prof. Dr. med. Elisabeth Märker-Hermann, Wiesbaden

Prof. Dr. med. Gerhard A. Müller, Göttingen

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Donaustauf

Prof. Dr. med. Michael Pfeifer, Donaustauf

PD Dr. med. Miriam Puls, Göttingen

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger, Regensburg

Prof. Dr. med. Sebastian Schellong, Dresden

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger, München

PD Dr. med. Erhard Siegel, Heidelberg

Dr. med. Katrin Singler, Erlangen

Prof. Dr. med. Samuel Sossalla, Göttingen

Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin

Prof. Dr. med. Herbert Tilg, Innsbruck

Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Aachen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Göttingen

Prof. Dr. med. J.-Christian Virchow, Rostock

Dr. med. Anja Vogelgesang, Göttingen

Prof. Dr. med. Manfred Weber, Köln

Prof. Dr. med. Michael Zeisberg, Göttingen

Young Investigator Award

Systemmedizin

YIA01

High Phosphate Induces Endothelial-Mesenchymal Transition of Human Coronary Endothelial Cells by Epigenetic Regulation of DNMT1: a Link from Chronic Kidney to Cardiovascular Disease

X. Tan¹, X. Xu², E. Zeisberg², M. Zeisberg¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Goerg-August Universität Göttingen, Nephrology und Rheumatology, Goettingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Goerg-August Universität Göttingen, Cardiology und Pneumology, Göttingen, Deutschland

Introduction: Elevated serum phosphate levels are associated with increased cardiovascular risk of death. In chronic kidney disease (CKD) reduced phosphate excretion leads to hyperphosphatemia, and loss of endothelial integrins have been observed on coronary endothelial cells upon exposure to high phosphate. In this regard, several studies highlighted the susceptibility of coronary endothelial cells to undergo an endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) as mechanistic link to cardiovascular disease progression. Studies performed here aimed to test the central hypothesis that high phosphate directly causes adverse cardiovascular effects by inducing EndMT of human coronary artery endothelial cells (HCAEC).

Method: We first tested the effect of high inorganic phosphate (3mM, a level commonly found in CKD patients) on HCAEC with respect to EndMT: phosphate (just as the common EndMT inducer TGFβ₁, but not vehicle treatment) induced loss of endothelial and gain of fibroblast characteristics along with RAS hyperactivity. We further identified RASAL1, a RAS-GTPase activator to be significantly downregulated (thereby activating RAS), and addition of the RAS-inhibitor farnesylthiosalicylic acid not only inhibited but also inversed EndMT. By methylated DNA immunoprecipitation assay, we further demonstrated that downregulation of RASAL1 is due to promoter hypermethylation, mediated by DNMT1 which is induced by TGFβ as well as high phosphate. In order to unveil a common mechanism how high phosphate and TGFβ₁ induce DNMT1-mediated RASAL1 hypermethylation, we performed co-immunoprecipitation of DNMT1 followed by mass spectrometry after independent treatment of HCAEC with TGFβ₁ and high phosphate. Histone deacetylase HDAC2, among differentially captured proteins, was identified as the top candidate to bind DNMT1 in both TGFβ₁- and phosphate- induced EndMT. A time course experiment further provided evidence that HDAC2-binding to RASAL promoter precedes recruitment of DNMT1.

Results: In summary, our study provides evidence that high extracellular phosphate induces EndMT in cultured HCAEC via epigenetic regulation including DNMT1 and HDAC2, which could serve as a causal link between increased cardiovascular mortality and increased phosphate levels of CKD patients.

Multimorbidität

YIA02

Erlaubt die geschätzte Albuminausscheidung („estimated albumin excretion rate“) bei chronisch nierenkranken Menschen eine bessere Prädiktion kardiovaskulärer und renaler Ereignisse als der Albumin-Kreatinin-Quotient?

L. Bauer¹, I. Emrich¹, J. Pickering², K. Untersteller¹, F. Sandermann¹, K. Rogacev¹, S. Seiler-Mußler¹, D. Fliser¹, G. Heine¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik Innere Medizin IV für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

²University of Otago, Christchurch, New Zealand

Fragestellung: Bei chronisch nierenkranken Menschen ist für die Steuerung der nephroprotektiven Therapie eine Quantifikation der Albuminurie essentiell. Obgleich die 24h Albuminurie als Referenzstandard betrachtet wird, präferieren aktuelle Leitlinien internationaler Fachgesellschaften aus pragmatischen Gründen für den klinischen Alltag eine Untersuchung des Spontanurins mit Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten („albumin-creatinine-ratio“; ACR). In rezenten Querschnittsanalysen erlaubte jedoch eine Abschätzung der Albuminausscheidung („estimated albumin excretion rate“; eAER) aus dem Spontanurin mittels vordefinierter Formeln eine genauere Abschätzung der 24h Albuminurie als die Bestimmung der ACR. In der CARE FOR HOME Studie soll deshalb überprüft werden, ob die eAER für die Prognose zukünftiger kardiovaskulärer und renaler Ereignisse der ACR überlegen ist.

Methodik: Als fortlaufende prospektive Kohortenstudie rekrutiert die CARE FOR HOME Studie Patienten im Stadium der chronischen Nierenerkrankung G2–G4. Bei allen Patienten erfolgte zu Studienbeginn die Bestimmung der Albuminurie und der Kreatininurie aus einer morgendlichen Spontanurinprobe. Die dimensionslose ACR wurde als Quotient von Albuminurie und Kreatininurie bestimmt, die eAER wurde mittels der Ellam Formel aus ACR, Geschlecht, Alter und Ethnizität geschätzt. Primärer Endpunkt für die kardiovaskuläre Analyse

war das Auftreten eines atherosklerotischen Ereignisses und / oder Tod jedweder Genese innerhalb von drei Jahren nach Studieneinschluss. Als renale Ereignisse wurden eine Halbierung der GFR im Vergleich zur GFR bei Einschluss, der Beginn einer Nierenersatztherapie und / oder Tod jedweder Genese, gewertet. Der Vergleich beider Schätzformeln zur Vorhersage kardiovaskulärer und renaler Ereignisse erfolgte mittels NRI (Net reclassification improvement) Analyse.

Ergebnisse: In die aktuelle Analyse wurden 443 Patienten mit kompletten drei Jahres Follow-Up eingeschlossen. In diesem Zeitraum erlitten insgesamt 85 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis. 13 dieser 85 Patienten wurden mittels eAER gegenüber der ACR in eine weiter fortgeschrittene Albuminurie-Kategorie, ein Patient in eine weniger fortgeschrittene Albuminurie-Kategorie reklassifiziert (NRlevent: 14,1% (CI: 5,8%–22,4%)). Bei den übrigen 71 Teilnehmern erfolgte keine Reklassifizierung. Bei 358 Patienten mit ereignisfreiem Überleben wurden mittels eAER 17 Patienten in weiter fortgeschrittene und zwei Patienten in weniger weit fortgeschrittene Albuminurie-Kategorien reklassifiziert (NRIno events: -4,2% (CI: -8,5%–1,8%)).

Ergebnisse: Insgesamt 60 Patienten erlitten ein renales Ereignis und 383 Patienten hatten ein ereignisfreies Überleben. Daraus errechnet sich ein NRlevent von 6,7% (CI: -1,2%–14,5%) und ein NRIno event von -6,0% (CI: -10,6% – 3,4%).

Diskussion: Die Abschätzung der eAER aus dem Spontanurin durch die Ellam Formel ist der alleinigen Bestimmung der ACR zur Prädiktion kardiovaskulärer, nicht aber renaler Ereignisse überlegen

Molekulare Mechanismen der Krankheitsentstehung

YIA03

Renaler Knockout des Calciumabhängigen Chloridkanals TMEM16A führt im Mausmodell zu einer Albuminurie

L. Schenk¹, S. Henke¹, D. Heitzmann¹, U. Schulze¹, H. Pavenstädt¹

¹Universitätsklinik Münster, Medizinische Klinik D, Münster, Deutschland

Einleitung: Der Calciumabhängige Chloridkanal TMEM16A ist in epithelialen Organen wie etwa der Lunge, dem Pankreas, den Speicheldrüsen aber auch den Nieren hoch exprimiert. Mäuse, denen TMEM16A in allen Geweben fehlt, sterben wenige Tage nach der Geburt an einem Atemnotsyndrom und Multiorganversagen mit großer Proteinurie. In der humanen Niere wird TMEM16A in Tubuluszellen, Glomerula und im Endothel exprimiert. Um die Rolle von TMEM16A in der Niere zu untersuchen, züchteten wir mittels Cre-lox Technologie Mäuse mit Nephron-spezifischer TMEM16A-Defizienz (TMEM16A(lox/lox)-Six2Cre). Im Allgemeinen entwickelten sich diese Tiere über eine Lebensdauer von 14 Monaten wie ihre Artgenossen, litten jedoch unter einer isolierten Albuminurie ohne relevante Erhöhung des Gesamtproteins im Urin. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten bei TMEM16A(lox/lox)-Six2Cre Tieren intakte podozytäre Fußfortsätze sowie eine unveränderte glomeruläre Basalmembran. Die Glomerulazahl war bei diesen Tieren jedoch signifikant reduziert und die Glomerula fielen durch mesangiale Matrixvermehrung und einfach cuboidales, verbreitertes parietales Epithel auf. Im proximalen Tubulus war vermehrt Zelltod nachweisbar, renale Schädigungsmarker waren auf mRNA Ebene hochreguliert. Mittels verschiedener zell- und molekularbiologischer Analysen charakterisierten wir den Phänotyp ausführlich.

Ergebnisse: Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass TMEM16A eine Funktion in der Nephrogenese sowie für die physiologische Tubuluszellfunktion, zu welcher auch die Rückresorption filtrierten Albumins gehört, spielt.

Personalisierte Therapie

YIA04

Wahre Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Kalium-Homöostase der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren in placebokontrollierten Studien: Eine Meta-Analyse

D. Vukadinovic¹, D. Laval¹, S. Wagenpfeil², M. Böhm¹

¹Universitätsklinikum Homburg, Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

²Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, Homburg, Homburg/Saar, Deutschland

Hintergrund: Ärzte beenden häufig kardiovaskuläre Medikamente (Med), welche nachweislich das Überleben verbessern, aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). In einer beträchtlichen Anzahl von Patienten, treten die gleichen unerwünschten Wirkungen (UW) auch nach Placebogabe (Pla) auf. Ziel dieser Studie war es, die Rate der wahren Medikamenten-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen aller klinischen Studien, die in der europäischen Richtlinien für Kardiologie für Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz aufgeführt sind, zu untersuchen.

Methoden: Wir führten eine Meta-Analyse einschließlich der randomisierten, placebokontrollierten Studien mit berichteter Hyperkaliämie als UAW der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) sowie Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) durch. Wir untersuchten die Rate der unerwünschten Wirkungen auf Medikamente, welche durch die Rate von unerwünschten Wirkungen durch Placebo gemäß der Gleichung wahre MedUAW (%) = 1- PlaUW (%) / MedUAW(%) korrigiert wurde.

Ergebnisse:

Hyperkaliämie	Studienzahl	Odds Ratio	PlaUW	Med UAW	Wahre MedUAW
ACE-Hemmer	3	2,28, p<0,0001	2,57%	5,71%	55%
ARB	7	2,30, p=0,0005	0,50%	1,08%	54%
MRA	7	2,31, p<0,0001	4,29%	9,29%	54%
Eplerenone	4	1,96, p<0,0001	2,61%	4,99%	48%
Spironolactone	3	2,74, p<0,0001	7,5%	17,66%	57%

Schlussfolgerung: Inzidenzraten von medikamenten-assoziierten Hyperkaliämien in Studien überschätzen die Wahrscheinlichkeit einer Hyperkaliämie als wirklich im Zusammenhang mit der Medikation stehend. Nach Korrektur um Hyperkaliämie unter Placebo reduzierte sich die Rate von Hyperkaliämie als UAW um 45% in ACE-Hemmer-Studien, 46% in ARB-Studien und 46% in MRA Studien. Folglich sind nur 55% der Hyperkaliämien als UAW in der ACE-Hemmer-Studien, 54% in ARB-Studien und 54% in MRA-Studien Hyperkaliämie spezifisch Medikamenten-assoziiert. Bei Patienten mit Hyperkaliämie unter Medikation mit ACE-Hemmern, ARB oder MRA müssen andere Ursachen der Hyperkaliämie eruiert und geprüft werden.

Versorgungsforschung

YIA05

Ärztebefragung zur medizinischen Versorgung mit oralen Antikoagulantien – Ergebnisse des thrombEVAL-Studienprogramms

L. Eggebrecht¹, L. Schleuter², S. Göbel³, M. Nagler², H. Lamparter², C. Bickel⁴, R. Hardt⁵, T. Münzel⁶, J. Prochaska⁷, P. Wild⁸

¹Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

²Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

³Zentrum für Kardiologie- Kardiologie I, Universitätsmedizin Mainz/ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) Rhein-Main, Mainz, Deutschland

⁴Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Abteilung Innere Medizin, Koblenz, Deutschland

⁵St. Hildegardis-Krankenhaus, Geriatrie Klinik, Mainz, Deutschland

⁶Zentrum für Kardiologie- Kardiologie I, Universitätsmedizin Mainz/ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) Rhein-Main, Mainz, Deutschland

⁷Zentrum für Kardiologie- Kardiologie I, Universitätsmedizin Mainz/ Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz/ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) Rhein-Main, Mainz, Deutschland

⁸Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention, Zentrum für Kardiologie, Universitätsmedizin Mainz/ Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz/ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) Rhein-Main, Mainz, Deutschland

Einleitung: Der demographische Wandel und die medizinische Fortentwicklung im Fach Hämostaseologie führen zu hohen Anforderungen an die behandelnden Ärzte/-innen. In den letzten Jahren ist ein kontinuierlicher Anstieg der Verordnungszahlen von oralen Antikoagulantien (OAK) zu verzeichnen. Ziel dieser Untersuchung war es, ein Meinungsbild der Ärzteschaft zur allgemeinen gerinnungsmedizinischen Versorgung mit OAK und ihrer Optimierung zu erstellen.

Methoden: In 2014 wurden 11.700 praktizierende Ärzte/-innen in Rheinland-Pfalz zur Teilnahme an einer Umfrage zum Thema „Medizinische Versorgung mit OAK“ im Rahmen des thrombEVAL-Studienprogramms per Briefkontakt eingeladen. Die Umfrage erfolgte über eine Web-basierte elektronische Befragung. Die Angaben der teilnehmenden Ärzte/-innen wurden den Versorgungsdaten der medizinischen Regelversorgung mit OAK aus der thrombEVAL-Studie gegenüber gestellt.

Ergebnisse: Insgesamt nahmen 512 Ärzte/-innen an der Befragung teil. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 48,0±9,6 Jahre und 74,0% waren Männer. Das Gesamtkollektiv umfasste 14,8% (N=73) hausärztlich tätige und 39,7% (N=196) fachärztlich tätige Mediziner, die regelmäßig Patienten mit OAK behandeln und insgesamt 45,4% (N=224) Ärzte, die nicht mit OAK behandeln. Die Ärzte/-innen schätzten den Anteil der Patienten, die eine Therapie benötigen und OAK auch erhalten mit 15,0% ein. Die Qualität der Versorgung mit OAK wurde im Durchschnitt mit der Note 2,9±0,9 bewertet. Ein Vergleich mit Daten aus der medizinischen Regelversorgung mit OAK in Rheinland-Pfalz (N=1.558) zeigte Unterschiede hinsichtlich der ärztlichen Einschätzung sowie der tatsächlichen Versorgungsrealität bei der Zeit im therapeutischen Bereich (71,2±16,3 vs. 66,9±23,9%), der Dauer von Kontrollabständen (14,3±10,3 vs. 22,0±13,0 Tage) sowie Komplikationsraten (11,0 vs. 6,8%/Jahr). 72,4% der fachärztlich tätigen und 36,6% der hausärztlich tätigen Ärzte, die Patienten mit OAK betreuen, zeigten eine hohe Bereitschaft, neue OAK im klinischen Alltag einzusetzen. Insgesamt empfanden 56,9% der Ärzte/-innen (N=258) die Entwicklung der Hämostaseologie als zunehmend komplexer. Die Etablierung spezialisierter Gerinnungsdienste wurde von der Mehr-

heit befürwortet (67,3%; N=298). Als Hauptaufgaben für diese Dienste wurden die Information und Beratung von Ärzten und Patienten, die Hilfestellung bei der Gestaltung individualisierten OAK-Schemata sowie die Durchführung von Schulungen zum OAK-Selbstmanagement gewünscht.

Schlussfolgerung: Aus Sicht der teilnehmenden Ärzte/-innen besteht für die Therapie mit OAK im klinischen Alltag weiterhin ein hohes Optimierungspotential hinsichtlich der Qualität der medizinischen Versorgung. Die Hämostaseologie wird aus Sicht von über der Hälfte der Ärzte/-innen zunehmend komplexer und von der Mehrheit das Vorhalten von Hämostaseologie-spezialisierten Diensten zur Unterstützung der medizinischen Versorgung befürwortet.

Infektiologie/Mikrobiom

YIA06

Ist eine Koloskopie bei Enterokokken-Endokarditis indiziert?

L. Blanke¹, K. Heyn², K. Sedatzki¹, G. Fätkenheuer¹, A. Huth¹, N. Madershahian³, A. Kaasch⁴, R. Pfister², G. Michels², N. Jung¹

¹Universitätsklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Deutschland

²Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

³Uniklinik Köln, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Köln, Deutschland

⁴Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene; Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Enterokokken stellen nach den Staphylokokken und Streptokokken die dritthäufigsten Erreger der Endokarditis dar. Sie sind fakultativ pathogene Erreger und sind Bestandteil der normalen Darmflora. Bei Endokarditiden verursacht durch *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* ist eine Assoziation mit Kolonadenomen und -karzinomen beschrieben. Daher wird beim Nachweis dieser Erreger eine Koloskopie empfohlen. Ob bei ambulant erworbenen Enterokokken eine Assoziation mit Darmpathologien besteht ist unklar. Denkbar wäre ein Zusammenhang im Sinne einer Eintrittspforte der Enterokokken ins Blut durch bestehende Darmläsionen. Die Datenlage ist hierzu allerdings bisher unzureichend. Ziel unserer Untersuchung war es daher die Häufigkeit pathologischer Veränderungen des Darms bei Enterokokken-Endokarditiden zu untersuchen.

Methoden: Im Januar 2013 wurde an der Uniklinik Köln ein standardisiertes interdisziplinäres Management der Endokarditis eingeführt, und die Patienten in ein prospektives Register aufgenommen. Daten von allen Patienten mit Enterokokken-Endokarditis wurden unter besonderer Berücksichtigung vorliegender Koloskopie-Befunde analysiert.

Ergebnisse: Im Zeitraum von Juli 2013 bis November 2015 wurden insgesamt 172 Patienten mit einer gesicherten oder möglichen Endokarditis nach Duke in der Uniklinik Köln behandelt. In 28 Fällen (16%) wurden Enterokokken (*E. faecalis*: n= 21 (75%), *E. faecium*: n= 7 (25%)) als ursächliche Erreger identifiziert. Das mediane Alter der Patienten betrug 72,5 (IQR 13,5) Jahre. Die Erkrankung trat bei mehr männlichen als weiblichen Patienten auf (3,5:1). In 13 Fällen (46%) war die Aortenklappe, in 8 Fällen (28%) die Mitralklappe, in 2 Fällen (9%) die Trikuspidalklappe und in einem Fall (4%) die Aortenklappe und die Mitralklappe betroffen. In 3 Fällen (11%) lag eine Schrittmachersondeninfektion vor; in einem Fall konnten keine echokardiographischen Auffälligkeiten gefunden werden. In 64% der Fälle (n=18) der betroffenen Herzklappen waren Nativ- und in 36% der Fälle (n=10) Kunstklappen befallen. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 14% (4 Patienten). Bei 10 Patienten (36%) wurde eine Koloskopie durchgeführt. In 8 dieser Fälle (80%) wurden folgende Veränderungen des Kolons nachgewiesen:

benigne Polypen (n=5, 62%), Divertikel (n=2, 25%) sowie eine Ulzeration (13%).

Schlussfolgerung: Die hohe Rate der pathologischen Koloskopien suggeriert einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Darmerkrankungen und dem Auftreten von Endokarditiden durch Enterokokken. Unter Einbeziehung des hohen Durchschnittsalters der Patienten und der insgesamt geringen Anzahl der durchgeführten Koloskopien ist eine relevante Aussage zur Kausalität allerdings nicht zu treffen. Eine konsequente Sichtung von Koloskopie-Befunden bei Nachweis einer Endokarditis durch Enterokokken ist empfehlenswert, um eine genauere Einschätzung der Relevanz von Darmpathologien bezüglich einer möglichen Eintrittspforte und eine Korrelation mit dem Auftreten von Neoplasien zu ermöglichen.

Poster

Posterbegehung Systemmedizin

P001

Ist eine Verbesserung der Lymphadenektomie durch die intraoperative Darstellung der Sentinel Lymphknoten bei Rektumkarzinompatienten unter Verwendung von Indocyaningrün möglich? - Eine prospektive Studie

S. Shah¹, S. Usta², I. Stricker³, J. Stern², A. Tannapfel⁴, R. Viebahn⁵

¹Universitätsklinik Knappschafts Krankenhaus Bochum, Allgemein-Viszeral-Transplantationschirurgie, Bochum, Deutschland

²St. Josefs Hospital Dortmund, Chirurgie, Dortmund, Deutschland

³Georgius Agricola Stiftung Ruhr - Institut für Pathologie - der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

⁴Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil, Institut für Pathologie, Bochum, Deutschland

⁵Ruhr-Universität Bochum, Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus, Chirurgische Klinik, Bochum, Deutschland

n=30			NonSLN		Insgesamt
			Metastase	Keine Metastase	
SLN	Metastase	Pat. (%)	8 (26.7%)	0 (0%)	8 (26.7%)
	Keine Metastase	Pat. (%)	3 (10%)*	19 (63.3%)	22 (73.3%)
Insgesamt		Pat. (%)	11 (36.7%)	19 (63.3%)	30 (100%)

Tabelle 2: Kreuztabelle SLN vs. Non SLN bezüglich des metastatischen Befalls

Einleitung: Der Lymphknotenstatus bei Patienten mit Rektumkarzinom (RC) beeinflusst die Überlebenszeit. Der Einfluss der Zahl entnommener Lymphknoten (LK) korreliert jedoch stärker mit der Überlebenszeit als die pN Kategorie. Es resultiert das Ziel, insbesondere die primären, den Tumor drainierenden LK, die Sentinellymphknoten (SLN), im Rahmen der Operation komplett zu entfernen. Das Ziel der Studie war es, die SLN unter Zuhilfenahme von Indocyaningrün (ICG) darzustellen.

Methodik: Am narkotisierten und intubierten Patienten wurde präoperativ endoskopisch peritumoral am Rektum ICG (max. 2 ml) streng submucosal appliziert. In situ und ex situ wurden mit der Infrarotlichtkamera die LK visualisiert. Anschließend wurden vor Übergabe des Präparates an die Pathologie ex situ die visualisierten peritumoralen LK Fadenmarkiert und als SLN deklariert. Der Situs wurde nach erfolgreicher Rektumresektion mit der Infrarotlicht Kamera ausgeleuchtet. Befallene LK wurden, soweit vorhanden, entfernt.

Ergebnisse: Von eingeschlossenen 30 Pat. erhielten 14 vorweg eine kombinierte CRT. 4 Patienten wurden neoadjuvant Kurzzeitbestrahlt (5x5 Gy). Obligat wurde eine Rektumresektion mit TME Grad 1 durchgeführt. Mindestens 1, im Maximum 8 SLN (Median 4) wurden je Pat. dargestellt. Insgesamt wurden 122 SLN in 30 Patienten detektiert (Tabelle 1). In der pathohistologischen Aufarbeitung konnten insgesamt 1004 LK (SLN inklusive) aufgearbeitet werden (Median 31 LK, range 16-68 LK). Im Vergleich zu den nicht markierten LK (NoSLN), zeigte sich in 3 Fällen ein negatives Verhältnis zwischen SLN und NoSLN, d.h. in diesen Fällen waren die SLN nicht maligne, während die NoSLN maligne Zellen aufwiesen (Tabelle 2). 2 dieser Pat. hatten vorweg eine CRT erhalten. Die Sensitivität für die SLN - Identifikation (SensSLN) war 90% (Konfidenzintervall (KI) 78% - 97%). Für die Gruppe ohne Langzeitbestrahlung (NoCRT group) war die SensSLN 94% (KI 81%, 99,8%), die Patienten mit Kurzzeitbestrahlung eingeschlossen. Die Gruppe der Langzeitbestrahlten (CRT group) hatte eine SensSLN von 85% (KI 66%, 95%) aufzuweisen.

Schlussfolgerung: ICG war erfolgreich in der Identifizierung von SLN bei RC -Pat. Die SensSLN war mit 90 % hoch; bei nicht vorbehandelten Patienten lag die Sensitivität sogar bei 94%. Die Gesamtzahl der entnommen LK lag selbst bei den neoadjuvant vorbehandelten Patienten oberhalb des empfohlenen Minimums. Ein Einfluss der CRT auf die entfernte Gesamt-LK-Zahl ist bei geringerer LK-Ausbeute im Präparat anzunehmen. In 3 von 30 Fällen waren die SLN hinsichtlich ihrer Dignität falsch negativ. 2 dieser Pat. hatten eine CRT erhalten, sodass ein Einfluss auf die Lymphabflusswege postuliert werden kann. Das ICG konnte den ursprünglichen Lymphabflussweg des Tumors wahrscheinlich nicht mehr nachzeichnen. Die Anwendung des SLN Konzeptes mit ICG war einfach in der Anwendung und schnell durchführbar. Weitergehende Studien müssen überprüfen, inwieweit diese Methode in der Routine bei RC-Pat. Anwendung findet.

			NoCRT group		CRT group	
N	30		16		14	
	TLN	SLN	TLN	SLN	TLN	SLN
Mean	33.5	4.1	38.6	4.3	27.7	3.8
Median	31	4	35.5	4.5	26	3.5
Minimum	16	1	20	1	16	1
Maximum	68	8	68	8	53	7
Insgesamt	1004	122	616	69	388	53

Tabelle 1: SLN und TLN (inclusive SLN) insgesamt entfernt

Abb.: 1 SLN Mesorektum ex situ

Abb.: 2 SLN Mesorektum

P002

Kardiovaskuläre Befunde und Risikomanagement bei Autoimmunerkrankungen im Kindesalter sowie Kasuistik zu gravierenden Folgen später Detektion und Intervention einer schweren primären Vaskulitis

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: Rheumatische Erkrankungen werden heute zunehmend als weiter wichtiger interventionsbedürftiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen.

Methodik: Kasuistik zu den gravierenden Folgen später Detektion und Therapieeinsatz einer schweren primären Vaskulitis und EbM-Literaturrecherche

Ergebnis: Juvenile idiopathische Arthritis, JIA: Bei Kindern mit JIA: erhöhte Pulswellengeschwindigkeit und reduzierte Aortendehnbarkeit. Bei Subgruppe **Oligoarthritis**: Perikarditis, Myokarditis möglich. Bei Subgruppe **Systemischer Arthritis (M. Still)**: Perikarditis. **Systemische Sklerodermie, SSC**: Arterielle Hypertonie und Lungenerkrankung mit pulmonal-vaskulären Veränderungen (PAH) sowie

Herzerkrankungen mit Reiz-Leitungsstörungen, Myokardfibrose, KHK und autonome Dysfunktion. **Primäre Vaskulitiden**: Betroffene Gefäße bei **Kawasaki-Erkrankung** Koronararterien (Aneurysmata); bei **Purpura Schoenlein-Henoch** u. **Hypersensitivitäts-Angiitis** jeweils Arteriolen und Venolen; bei **Wegener-Granulomatose**, **allergischer Granulomatose Churg-Strauss** und bei **Behcet-Erkrankung** jeweils kleine Arterien und Venen sowie bei **Vaskulitis des ZNS** kleine/mittlere Arterien oder Venen. **Takayasu-Arteriitis**: chronische Großgefäßvaskulitis mit vor allem Befall von Aorta und proximalen Arterien (Kopf, Hals) sowie proximalen Pulmonalarterien. Folge Verdickung und Fibrose Arterienwand und Stenose mit Thrombusformation. **Polyarteriitis nodosa**: vaskulitisches Syndrom mit Befall kleiner und mittlerer Arterien. Folge murale Gefäßnekrose, Fibrose, Thrombose und Mikroaneurysmaformation. Myokarditis und Myokardinfarkt möglich. **Systemischer Lupus Erythematoses, SLE**: Bei **SLE** gesteigerte Karotidensteife mit Assoziation LVH und subklinischer LV-Dysfunktion. Perikarditis, Myokarditis, Endokarditis Libman-Sacks; führen zu valvulären Stenosen, Insuffizienzen, Reiz-Leitungsstörungen, KHK, Hypertension und Pulmonaler Hypertonie. Kongestive Herzinsuffizienz möglich. **Neonataler Lupus**: Kongenitaler AV-Block III; QT-Verlängerung, Sinusbradykardie, niedriggradiger AV-Block. DCM möglich.

Konklusion: Inflammation spielt eine Hauptrolle in Pathogenese von Atherosklerose u. HKL-Erkrankungen. Rheumatische Erkrankungen heute zunehmend als weiter wichtiger interventionsbedürftiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen. Studiendaten belegen erhöhtes relatives Risiko für Myokardinfarkt u. Schlaganfall bei Rheumatoider Arthritis vs. Normalbevölkerung (2,0 – 4,0 bzw. 1,7). Risikomanagement besteht v.a. in Früherkennung u. konsequenter Krankheitsaktivitätskontrolle (immunmodulatorische Therapie u. weitere Risikofaktorenintervention). Die Rolle von Statinen u. Thrombozytenaggregationshemmern wird geprüft. Die Kasuistik zur primären Vaskulitis, einer KAWASAKI-Erkrankung bei einem Kind mit höchstgradigem MCLS, bei zu später Diagnosestellung, belegt die zwingende Notwendigkeit von Früherkennung u. früher leitliniengerechter Intervention mit i.v. Immunglobulinen u. ASS. Der Benefit von Steroiden wird international (v.a. Studien USA kein - /Japan Benefit) kontrovers beurteilt.

P003

Fallbericht: Darmtuberkulose bei einem 23-Jährigen: Diagnostik und Therapie

H. Nietsch¹, G. Schinköthe²

¹Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Med Klinik ¹, Halle, Deutschland

²MVZ Elisabeth Ambulant GmbH Halle/Saale, Halle, Deutschland

Hintergrund: Nach Schätzungen der WHO gibt es jährlich ca. 9 Millionen TB-Neuinfektionen. Hochprävalenzländer sind Indien, China, Afrika, Indonesien, Philippinen und Afghanistan. 20% der Lungentuberkulose-Patienten haben auch extrapulmonale Manifestationen und vice versa 15-20% der Bauchtuberkulose-Patienten Lungeninfektionen.

Pathophysiologie der Darmtuberkulose: Oral aufgenommene Tuberkelbazillen werden von den Peyer-Plaques im Darm resorbiert und zu mesenterialen Lymphknoten transportiert und können sich so disseminiert im Bauchraum ausbreiten. Endoluminal ist die Ileozökalregion am häufigsten betroffen (hohe lymphatische Dichte, relative Stase).

Fallvorstellung: Wir berichten über einen 23-jährigen Afghanen, der sich mit massivem Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit und rechtsseitigen Unterbauchschmerzen vorstellte. HIV und Hepatitis-Serologie waren negativ. Im Ultraschall und CT imponierten eine massiv verdickte Darmwand des C. ascendens und des terminalen Ileums, dominante Lymphadenopathie, sowie reichlich Ascites. Das lympho-

zytäre Ascitespunktat mit einem Eiweißgehalt von 59.4 g/l war bereits suspekt auf das Vorliegen einer intra-abdominellen Tuberkulose. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme war unauffällig.

Endoskopischer Befund: Am 2. stationären Tag erfolgte die vollständige Koloskopie mit Probenentnahme. Die Mukosa des rechtsseitigen Colons war erythematös, kontaktvulnerabel und übersät mit multiplen tiefen Ulzerationen (ähnliche Veränderungen wie bei M. Crohn).

Colon Histologie: Hier bestätigte sich eine floride ulzerierende Colitis mit epitheloidzelliger Granulomatose. Säurefeste Stäbchen konnten in der Ziehl-Neelsen-Färbung nicht nachgewiesen werden.

Ergänzende Untersuchungen: Ein veranlasster Quantiferontest war mit 2.06 IE/ml hoch positiv. Eine Anzuchtung der Tuberkelbazillen aus dem Präparat gelang nicht.

Therapie und Verlauf: Am dritten stationären Tag wurde bereits mit einer Quadrupeltherapie, bestehend aus Rifampicin, INH, Pyrazinamid und Ethambutol, begonnen. Der Patient tolerierte die Therapie gut. Nach 2 Monaten konnte die Therapie geplant de-eskaliert und mit INH und Rifampicin für weitere 7 Monate fortgeführt werden. Eine Kontroll-Coloskopie zum Therapieende zeigte eine Restitutio ad integrum.

Schlussfolgerung: Die Tuberkulosebeteiligung des Darmes ist in Deutschland selten geworden, stellt jedoch eine wichtige Differentialdiagnose bei Verdacht auf M. Crohn dar, da die makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen sehr ähnlich sind. Bedingt durch die Krisenmigration erwarten wir hierzulande in Zukunft eine Inzidenzzunahme auch der extra-pulmonalen Tuberkulosefälle. Bei unklaren abdominalen Symptomen, lymphozytärem Ascites und obigen Schleimhautveränderungen sollte die Tuberkuloseinfektion immer in der Differentialdiagnose mit bedacht werden!

P004 Psychokardiologie – Wichtige praxisrelevante Aspekte bei angeborenen Herzfehlern(AHF) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: Die Evidenz für die Bedeutung psychosozialer Aspekte in Entstehung u. Therapieverlauf von HKL-Erkrankungen wächst. Aber häufig sind Therapieansätze noch zu einseitig, meist rein klinischen geprägt.

Methode: EbM-basierte Literaturrecherche, Erfahrungen, Praxis-Fazit.

Ergebnis: 1. Aufwachsen u. leben mit AHF: Frühe Korrektur-OP signalisiert Eltern meist vitalbedrohliche Krankheit des Kindes. Geburt u. Begleitung bei schwerem AHF stellen für Eltern massiven Einschnitt in ihre Lebensplanung dar: Folge oft anhaltende, real begründete, aber z.T. auch neurotisch überlagerte Ängste. Selbstzweifel u. Selbstvorwürfe der Eltern, äußern sich in der Betrachtung von Zeugung/Geburt als persönliches Versagen, als genetische „Minderwertigkeit“, als Strafe des Schicksals. Häufig haben Patienten mit AHF als Adulte auch psychische Probleme, entwickeln Ängste, neurokognitive Defizite, gestörtes Körperbild u. Beziehungsprobleme. Overprotektion ist häufig u. behindert viele Kinder in progressiver Reifung deutlich. Jüngste Daten internationaler Studien, aktueller Befragung Adulten mit AHF (EMAH) nach ihren Kindheitserinnerungen u. Untersuchungen zur Relation elterlicher Overprotektion, - definiert als Einmischung, überzogene Kontakte, Infantilisierung u. Behinderung der Unabhän-

gigkeit -, und Angstzuständen, die mit der Erkrankung in Relation stehen, liegen vor: Nach Beurteilung der Schwere des AHF, Ausmaßes der Angstzustände u. der während der Kindheit wahrgenommenen Overprotektion zeigen Ängste eine enge Relation zum Maß an elterlicher Overprotektion u. zur Schwere des AHF. Überraschend korreliert das Maß elterlicher Fürsorge nicht mit der klinischen Schwere des AHF. In Partnerschaften besteht Neigung zur Krankheitsbagatellisierung oder bei fürsorglichem Partner zu erneuter Entwicklung asymmetrischer Beziehungen: Folgen Abhängigkeit u. unselbständiges Leben. Weitere Probleme zeigen sich oft bei Berufswahl u. eigener Familiengründung. **2. Besonderheiten Arzt-Patient-Beziehung:** Manifestationsalter, ärztliche Begleitung der Eltern, Ablösungsschritte bei jungen EMAH, interdisziplinäre Zusammenarbeit bei Familienplanung, Entscheidungsdilemma bei differentiellen Therapieoptionen (z.B. bei Valvulopathie: Kunst-/Bioklappe, Klappenrekonstruktion, Katheterintervention, Hybrideingriff). **3. Therapie-Überlegungen: Routinescreening:** Bei Jugendlichen u. Erwachsenen (Patienten oder Eltern) mittels gezielter Anamnesebefragungen oder standardisierter Fragebögen; für Kinder spezielle Selbst- u. Fremdbeurteilungsverfahren. Behandlung interdisziplinär, auch durch KJPP. Bei EMAH sind die durch AHF geprägte Kindheitsentwicklung u. typische Folgeprobleme zu beachten.

Konklusion: Erkennung u. Behandlung krankheitswertiger psychischer bzw. psychosomatischer Störungen sind wegen des Einflusses auf Lebensqualität u. Krankheitsverhalten incl. Adhärenz auch bei Patienten mit AHF erforderlich. Förderung von Unabhängigkeit u. damit psychosozialer Anpassung Heranwachsender u. EMAH ist wichtige interdisziplinäre Aufgabe.

P005

Medikamentöse Endokarditisprophylaxe(EP) und Umsetzung – Versorgungsforschung (EPIO-Studie) und weitere neue klinische Daten: Sollte unser Therapieregime geändert werden?

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: 2007 erfolgte wesentliche Revision der EP-Guidelines der AHA u. Adaptation durch europäische Fachgesellschaften: EP nur noch für Patienten mit erwartungsgemäß schwerem IE-Verlauf empfohlen. Demgegenüber hatte NICE/UK 3/2008 die EP total abgeschafft. Welche Auswirkungen hat die EP-Restriktion u. wie erfolgt die Umsetzung der EP?

Methodik: Eigene Versorgungsforschung bei Zahnärzten (Endocarditis Prophylaxis in Interventions in Oropharynx/EPIO-Study). EbM-Literaturrecherche u. Praxis-Fazit.

Ergebnisse: 1) EPIO-Studie: 384 Zahnärzte geprüft, 240 m., 144 w., Alter 25-64 J., 23 Kliniker, 361 Praktiker mittels standardisierter Befragungsbögen: Δ Wissen um EP bei dentalen Eingriffen nur ca. 38,6%, min.18,75% u. max. 82,82%, Δ Unwissen 61,4%. Kliniker nicht besser als Niedergelassene. Kenntnisse v.a. in Indikationen zur EP, kaum in Praxisumsetzung bei Risikostratifizierung von Herzpatienten. Kaum Wissen um LL-gerechte Präparate u. Dosierungen bei Kindern aber auch Erwachsenen, bei Penizillinunverträglichkeit. Meist Vermischung EP u. Therapie dentaler Infektionen u. EP auch bei KHK-Reperfusion, PM u. ICD. Allg. Anamnese meist nur schriftlich. **2) Vorstellung von Populationsstatistiken zum Einfluss totaler EP-Restriktion in UK.** Methodisch erfasst: alle 1x Verschreibungen Amoxicillin 3g/Clindamycin 600mg u. Hospitalisierungen mit IE 1/2004-3/2013, total 19804 Fälle. Verschreibungsdaten Antibiotika: vor NICE 3/2008: 10900, nach NICE 6 Monate: 1307, Einsparung 88% h.s.. Datenanalyse der IE-Inzidenz (Krankheitsausfälle) u. Todesfälle/10 Mio./Monat nach NICE h.s. Anstieg der IE-Fälle/Monat über früheren Trend (0,11 Fälle/Mio./Monat, CI

0,05-0,16); 3/2013 extra beziffert 35 IE-Fälle/Monat. InPatient-Mortality potenzieller, n.s. Anstieg mit Extraberechnung von 1,5 IE-Tode/Monat bzw. 18 IE/Tode/Jahr. Hoch- u. Niedrig-Risikopatienten gleichermaßen betroffen. 5 Jahre nach NICE großer, h.s. Abfall der AB-Verschreibungen, aber auch sig. Anstieg der IE-Inzidenz. Betroffen Hoch- wie Niedrig-Risikopersonen. Diskussion: Trotz temporärer Assoziation keine Ursachen-Effekt-Beziehung zu konkludieren, prospektiver RCT notwendig. **3)** EMAH-Studien aus UK u. **4)** ALKK-Register aus D zeigen bislang kein Anstieg der IE-Inzidenz als Auswirkung auf die EP-Restriktion, aber auch kein Rückgang der Morbidität u. Mortalität der IE - weiter eine sehr ernstzunehmende Erkrankung. **5)** Daten zur EP bei Zahnärzten aus HZ NRW (ESC 2013) belegen mangelhafte Umsetzung der EP trotz Vereinfachung/Restriktion der EP.

Konklusion: Neue Daten aus UK u. USA suggerieren Zunahme der IE nach restriktiver EP-Empfehlungen. Vorsicht geboten (administrative Datenbanken, viele verfälschende Faktoren). Insgesamt kein Effizienznachweis der EP, keine RCT. Neue ESC-Leitlinie 2015 zur IE behält bisherige, restriktive EP-Empfehlungen bei. ESC-EP-Guidelines müssen konsequenter umgesetzt werden, incl. guter Mundhygiene. Aufklärungsbedarf u. Notwendigkeit von Schulungen zur Akzeptanz u. leitliniengerechten Durchführung besteht v.a. auch bei Zahnärzten.

P006

Aktuelle evidenzbasierte Therapie der arteriellen Hypertonie (HTN) im Kindes- und Jugendalter

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: Hoher RR bewirkt bereits bei Kindern kardiovaskuläre Schäden: LVH, frühe KHK u. erhöhte IMT.

Methodik: Erarbeitung EbM-Empfehlungen.

Ergebnis: Häufigkeit juv. HTN 4-5%. Therapie bei ps u./o. pd dauerhaft (>3 Messungen an verschiedenen Tagen) >95. PC.. Primär nicht-medikamentöse Maßnahmen: Lifestyleänderung mit Reduktion von KG durch Nahrungsmodifikation (Senkung NaCl- u. Fettaufnahme u. Steigerung Frucht- u. Gemüsezufuhr) sowie Steigerung körperlicher Aktivität (Ausdauersport) 30 min., besser 60 min. oder länger/Tag u. Senkung TV-u. PC-Konsum. Bei Nichtausreichen Pharmaka indiziert: meist mit ACE-Hemmern begonnen (aktuell Enalapril ab 6 J. zugelassen). β -Blocker nur noch zurückhaltend eingesetzt, letzte Wahl, wirken diabetogen (Risiko weiterer BMI-Zunahme u. negative Stoffwechseleffekte) u. physisch leistungslimitierend. Thiazide beeinflussen in hohen Dosen negativ Lipidprofil. Aktuelle Listung pädiatrischer Antihypertensiva für ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril, Ramipril), Kalziumantagonisten (Amlodipin, Nifedipin ER), Diuretika (HCT, Furosemid), β -Blocker (Atenolol, Metoprolol, Propranolol).

Ziel-RR-Werte: Generell: <90. RR-Pc.; Renale Erkrankungen ohne Proteinurie 50-75. RR-Pc./mit Proteinurie <50. RR-Pc.; jeweils n. Geschlecht, Alter u. KL (RR-Pc.- bzw. 24h-Werte n. International Pediatric Hypertension Association bzw. nach European Hypertension Guidelines, in D auch n. KIGGS-Daten).

Praktisches Procedere: Primär langwirksame ACE-Hemmer (z.B. Enalapril 2,5-20 mg/d), bei Unverträglichkeit AT₁-Blocker.

Kombinationstherapie: bei Nichterreichen der Therapieziele unter adäquater Monotherapie; ACE-Hemmer + niedrigdosiertes HCT (12,5-25 mg/d) oder +Kalziumantagonist, z.B. Amlodipin 2,5-5 mg/d). Low-dose long-acting Kombinationen in RR-Senkung der Monotherapie überlegen.

Differenzialtherapie: Reno-parenchymatöse HTN: Furosemid, ACE-Inhibitoren, vermeiden Thiazide. Erhöhte Renin-Aktivität: β -Blocker, ACE-Inhibitoren, Spironolacton. Obstruktive Atemwegserkrankungen: keine β -Blocker. Diabetes: ACE-Inhibitoren, vermeiden β -Blocker, Thiazide. Neugeborene: Thiazide, Furosemid, Propranolol.

Kontrolle: Ambulant, Selbstmessung Eltern/Jugendliche, 24h-Langzeit-RR-Messung. Ergometrie.

Zukunftsparameter Zentraler Blutdruck/Aortendruck: Je höher die Pulswellengeschwindigkeit, desto steifer die Blutgefäße. Zentraler RR für Einschätzung des HKL-Risikos zunehmend von Bedeutung. Junge Erwachsene benötigen keine medikamentöse Therapie bei normalen zentralen RR-Werten (ESH-Leitlinien 2013). Seit 2015 aktuell Referenzwerte für zentrale RR-Werte auch bei Kindern.

Konklusion: Juveniler Hypertonus ist von hoher Praxisrelevanz. Interventionsoptionen sind Lifestyleänderungen u. Pharmaka unter Beachtung von Komorbiditäten. Therapieresistenz ist oft ein Adhärenzproblem. Neue therapeutische Optionen bei Therapieresistenz Barorezeptorstimulation u. (experimentell in Studien) nichtinvasive Nierendenergieumleitung mit Ultraschall bislang nur bei Erwachsenen.

P007

Antiarrhythmische Effekte von Dantrolen in der humanen Herzinsuffizienz und im Vorhofflimmern

S. Pabel¹, N. Hartmann¹, J. Herting¹, T. Fischer¹, N. Frey², G. Hasenfuss¹, S. Sossalla¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Abt. Kardiologie & Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Kiel, Deutschland

Einleitung: Eine erhöhte diastolische sarkoplasmatische (SR) Kalziumfreisetzung, aufgrund instabiler kardialer Ryanodinrezeptoren (RyR₂), wird als ein grundlegender Pathomechanismus der Herzinsuffizienz (HI) und kardialer Arrhythmien wie dem Vorhofflimmern (VHF) angesehen. Dantrolen, das zur Therapie der malignen Hyperthermie eingesetzt wird, scheint den kardialen RyR₂ zu stabilisieren. Ziel dieser Studie ist daher die Untersuchung der Effekte von Dantrolen auf die zelluläre Elektrophysiologie und die Kontraktilität in der humanen HI und im humanen VHF.

Methoden/Ergebnisse: Humane linksventrikuläre (lv) Kardiomyozyten (KM) wurden aus 7 explantierten insuffizienten Herzen und linksatriale Zellen aus 7 Vorhofkathetern von Patienten mit permanentem VHF isoliert. Zur Messungen spontaner diastolischer Kalziumfreisetzungen (Kalziumsparks) wurde die Konfokalmikroskopie unter Verwendung von Fluo-3 AM benutzt. In lv HI KM zeigte sich durch Dantrolen (10 μ M) eine signifikante Reduktion der Spark-Frequenz um $33 \pm 16\%$ ($p < 0.05$, $n=83$ Zellen / 6 Patienten Dantrolen vs. 94 Zellen / 6 Patienten Kontrolle) und des errechneten gesamten diastolischen Kalziumlecks (Spark-Frequenz x Breite x Dauer x Amplitude) um $76 \pm 21\%$ ($p < 0.05$, $n=83/6$ vs. $94/6$). Weiterhin war die Frequenz spontaner Kalziumtransienten und Kalziumwellen um $52 \pm 24\%$ ($p < 0.05$, $n=102/6$ vs. $109/6$) verringert. Auch im VHF fand sich eine durch Dantrolen verringerte Sparkfrequenz (um $50 \pm 19\%$ $p < 0.05$, $n=122/7$ vs. $120/7$) und ein signifikant reduziertes Kalziumleck (um $56 \pm 21\%$ $p < 0.05$, $122/7$ vs. $120/7$). Mittels Patch-Clamp Experimenten wurde außerdem gezeigt, dass durch Dantrolen, im Vergleich zur Kontrolle, späte Nachdepolarisationen in der HI ($p < 0.05$ $n=16/7$ vs. $19/7$) und im VHF ($p < 0.05$ $n=12/6$ vs. $14/6$) signifikant vermindert waren, während die Aktionspotentialdauer (APD) gemessener KM im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert war. Bei der Untersuchung möglicher Effekte von Dantrolen auf die Kontraktilität von 5 HI Muskelstreifen zeigten sich keine Veränderungen der systolischen Kraft. Mittelwerte der systolischen Kraft nach Inkuba-

tion waren $5,6 \pm 1,7$ mN/mm² für Dantrolen und $6,4 \pm 2,8$ mN/mm² für Kontrolle (n.s., n=5/5 jeweils).

Zusammenfassung: Dantrolen zeigte einen antiarrhythmischen Einfluss durch Normalisierung der gestörten diastolischen SR Kalziumfreisetzung in der humanen HI und im VHF. Dantrolen hat keinen relevanten Einfluss auf die APD und Kontraktilität. Somit scheint Dantrolen, das bereits in klinischer Verwendung ist, eine potentielle antiarrhythmische Therapieoption für Patienten mit HI und VHF zu sein und bedarf klinischer Evaluation.

008

Ustekinumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IL-12/23P40, in Patienten mit mäßig- bis schwergradig aktivem Morbus Crohn, die naiv oder ohne Versagen gegenüber Anti-TNF-a-Antikörper sind: UNITI-21

B. Feagan¹, C. Gasink², Y. Lang², J. Friedman², J. Johannis², L. Gao², B. Sands³, S. Hanauer⁴, P. Rutgeerts⁵, S. Targan⁶, S. Ghosh⁷, W. de Villiers⁸, J. Colombel⁹, Z. Tulasay¹⁰, U. Seidler¹¹, W. Sandborn¹²

¹Robarts Research Institute, London, Kanada

²Janssen R&D, Spring House, USA

³The Mount Sinai Hospital, New York, USA

⁴Northwestern University, Chicago, USA

⁵UZ Leuven, Gastroenterologie, Leuven, Belgien

⁶Cedars-Sinai Medical Centre, Los Angeles, CA, USA

⁷University of Calgary, Calgary, Kanada

⁸University of Cape Town, Kapstadt, Südafrika

⁹Mount Sinai Medical Centre, New York, USA

¹⁰Semmelweis University, Budapest, Ungarn

¹¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

¹²University of California, San Diego, La Jolla, USA

Introduction: Die Sicherheit und Wirksamkeit einer i.v. Einmalgabe von Ustekinumab(UST) als Induktionsbehandlung in Patienten(Pat.) mit einem Morbus Crohn(MC) und vorhergehendem Anti-TNF-a-Antikörperversagen wurde in der Phase 2b Studie CERTIFI nachgewiesen. Wirksamkeitsdaten in Pat. mit einem ausschließlichen Versagen auf eine konventionelle Therapie liegen bisher nicht vor. Wir untersuchten daher 2 unterschiedliche Induktionsdosierungen von UST in Pat. mit einem MC ohne vorhergehendes Anti-TNF-a-Antikörperversagen.

Aims & Methods: Pat. mit einem mäßig- bis schwergradig aktivem MC (CDAI 220-450), mit einem Versagen auf eine konventionelle Therapie aber ohne Versagen auf eine Anti-TNF-a-Antikörpertherapie wurden randomisiert eine i.v. Einmalgabe Placebo(PBO), 130mg UST oder körperlsgewichtsadaptiertes UST (~6mg/kg) zu erhalten. Prim. Endpunkt war das klinische Ansprechen (Reduktion CDAI Score=-100Punkte) in Woche 6. In Woche 8 konnten die Pat. anschließend in die IM-UNITI Studie wechseln, die eine Erhaltungstherapie mit UST untersucht, oder erhielten ein Safety Follow-Up bis in Woche 20.

Results: Insgesamt wurden 628Pat. mit einer medianen Erkrankungsdauer von 6,4Jahren sowie einem mittleren Baseline CDAI von 303 randomisiert. Von diesen erhielten 39bzw.35% zu Beginn der Studie entweder Steroide oder Immunmodulatoren. 69% der Pat. waren naiv gegenüber Anti-TNF-a-Antikörpern. Zu Woche 6 erreichten 55,5bzw.51,7% der Pat. ein klinisches Ansprechen in der ~6mg/kg bzw. 130mg UST Gruppe, im Vergleich zu 28,7% in der PBO Gruppe (p<0,001). In Woche 8 waren 40,2bzw.30,6% der Pat. in der ~6mg/kg bzw. 130mg UST Gruppe in klinischer Remission, im Vergleich zu 19,6% in der PBO Gruppe (p<0,009). Beide UST Dosierungen zeigten gegenüber PBO eine signifikante Verbesserung in CDAI, IBDQ, CRP, & fLac & fCal. Der Anteil an AEs, SAEs und Infektionen (inkl. schwere Infektionen) war vergleichbar in den UST und der PBO Gruppe. Es wurden kei-

ne malignen Tumore, Todesfälle, opportunistische Infektionen oder Fälle von Tuberkulose in den mit UST behandelten Pat. beobachtet.

	PBO (n=209)	UST 130mg (n=209)	UST ~6mg/kg ^c (n=209)
Klinisches Ansprechen ^a			
*Woche 6	60(28,7)	108(51,7) p<0,001	116(55,5) p<0,001
Woche 8	67(32,1)	99(47,4) p<0,001	121(57,9) p<0,001
Klinische Remission ^b			
Woche 6	37(17,7)	60(28,7) p=0,007	73(34,9) p<0,001
Woche 8	41(19,6)	64(30,6) p=0,009	84(40,2) p<0,001
N(%); ^a ≥100 Punkte Reduktion in CDAI; ^b CDAI<150 Punkte; ^c gewichtsadaptierte UST Dosierungen ~6mg/kg; 260mg(Körpergewicht=55kg), 390mg(Körpergewicht>55kg und <85kg), 520mg(Körpergewicht>85kg); * primärer Endpunkt			

Conclusion: Intravenös appliziertes UST induziert in Pat. mit einem mäßig- bis schwergradig aktivem MC ohne vorhergehendes Versagen auf eine Anti-TNF-a-Antikörpertherapie ein klinisches Ansprechen sowie eine klinische Remission und wurde gut vertragen.

¹Feagan B et al. oral presentation UEGWeek 2015. Barcelona. UEG15-LB-5668

²Sandborn WJ et al. N Engl J Med 2012; 367:1519-1528

P009

Extreme Rektumpolypen - was geht endoskopisch? Single-Center Erfahrung mit EMR und ESD

H. Nietsch¹, W. Asperger²

¹Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Med Klinik ¹, Halle, Deutschland

²KH St. Elisabeth, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Halle, Deutschland

Hintergrund: Mit Einführung der Vorsorgekoloskopie werden nun vermehrt asymptomatische, ausgedehnte Rektumadenome diagnostiziert. Vor Einführung der modernen endoskopischen Resektionstechniken, wie Endoskopische Mukosa-Resektion (EMR) und Endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD), konnten Polypen über 2-3 cm nur chirurgisch reseziert werden. Die neuen Verfahren ermöglichen es nun auch dem Endoskopiker ausgedehnte Läsionen komplett und sicher zu entfernen.

Fallserie: Wir berichten über 46 Patienten (45-84 Jahre) mit Rektumadenomen >5cm, die wir in den letzten 5 Jahren endoskopisch therapieren konnten. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Patientenselektion, das Resektionsverfahren, Komplikationsmanagement und die adäquate Nachsorge gelegt.

Methode: Piecemeal EMR nach Unterspritzung, en-bloc Resektion mittels ESD oder Hybridverfahren.

Komplikationsmanagement: Auf Grund der guten arteriellen Vaskularisation sind Blutungen während und nach der Resektion häufig. Während der Präparation erfolgt die Hämostase primär über elektrochirurgische Verfahren. Am Ende der Resektion können größere Gefäße in der Submukosa selektiv geclippt werden. Die post-interventionellen Blutstillungsmethoden sind identisch zu den bei Post-Polypektomieblutungen eingesetzten Verfahren.

Nachsorge und langfristige Ergebnisse: Alle Patienten sollten 3-6 Monate nach endoskopischer Resektion mittels Sigmoidoskopie kontrolliert werden, um ein Lokalrezidiv auszuschließen, oder ggf. nach-

zuresezieren. Bei 4 Patienten trat ein Rezidiv auf (alle Z. n. piecemeal EMR), welches sich problemlos endoskopisch therapieren ließ.

Schlussfolgerung: Die modernen endoskopischen Resektionstechniken ermöglichen die sichere minimal invasive Entfernung von ausgedehnten Rektumpolypen. Die geeignete Patientenselektion in enger Abstimmung mit den chirurgischen Kollegen, Beherrschung der endoskopischen Hämostasetechniken und eine lückenlose Nachkontrolle sind hierbei unverzichtbar.

P010

Recurrent Pyogenic Cholangitis (RPC) - Zwei Fallberichte

H. Nietsch¹

¹Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Med Klinik ¹, Halle, Deutschland

Hintergrund: Die Recurrent Pyogenic Cholangitis (RPC), im älteren Schrifttum auch als orientalische Cholangiohepatitis bezeichnet, ist im Westen ein noch kaum bekanntes Krankheitsbild. Durch die Zuwanderung aus dem nicht-europäischen Ausland ist jedoch auch bei uns mit einer zunehmenden Prävalenz zu rechnen. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch rezidivierende intrahepatische Steinbildung mit purulenter Entzündung. Das linksseitige intrahepatische Gallengangsegment ist hierbei besonders häufig betroffen. Die Ätiopathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Parasitäre Erkrankungen und der sozio-ökonomische Status scheinen jedoch eine Rolle zu spielen.

Fallvorstellung: Wir berichten über zwei Patienten aus Vietnam mit typischem Krankheitsbild; Patient #1: 35 Jahre alt, Z. n. Choledochotomie bei rezidivierendem Steinleiden in Vietnam vor über 10 Jahren, stellt sich vor mit rechtsseitigen OB-Beschwerden, Fieber und mildem Sklerenikterus; die direkte Cholangioskopie über die Choledochotomie zeigt multiple intrahepatische Steine und eine relative Atrophie des linken Leberlappens. Patient #2: 46 Jahre mit rechtsseitigen OB-Schmerzen und erhöhter alkalischer Phosphatase; MRCP: Atrophie des linken Leberlappens und multiple Steine im DHC und intrahepatisch rechts. Auch hier erfolgte die komplette Steinextraktion mittels direkter Cholangioskopie.

Weiterer Verlauf: Beide Patienten konnten am 3. post-interventionellen Tag entlassen werden und waren während der Nachbeobachtungszeit eines Jahres beschwerdefrei.

Pathophysiologie: Die RPC ist in China, Korea, Japan, Malaysia, Indonesien und Vietnam endemisch. Sie betrifft Männer und Frauen gleichermaßen mit einer Hauptprävalenz zwischen 20 und 40 Jahren. Es besteht ein Zusammenhang mit dem sozio-ökonomischen Status, Mangelernährung und parasitären Erkrankungen wie Clonorchis sinensis.

Schlussfolgerung: Die RPC ist in unseren Breiten ein noch seltenes Krankheitsbild. Bei Patienten aus den klassischen Endemiegebieten mit komplizierter Choledocholithiasis und vor allem bei Vorliegen einer Hepatolithiasis, sollte sie differential-diagnostisch erwogen werden. Die Therapie der Wahl ist die komplette endoskopische Steinextraktion. In ausgewählten komplizierten Fällen eventuell auch eine Leberlinksresektion.

Posterbegehung Multimorbidität

P011

Fibroblast Growth Factor 21 als Prädiktor für kardiovaskuläre und renale Ereignisse bei chronisch nierenkranken Menschen

L. Bauer¹, K. Rogacev¹, A. Zawada¹, S. Seiler-Mueller¹, I. Emrich¹, K. Duffin², J. Voelker², M. Breyer², D. Laska², D. Fliser¹, G. Heine¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik Innere Medizin IV für

Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

²Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA

Einleitung: Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung weisen diverse Veränderungen im Glukose- und Fettstoffwechsel auf, die eine erhöhte Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie und Hypo-HDL-Cholesterinämie umfassen. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF 21) ist ein kürzlich entdecktes Hormon, das zentrale regulatorische Aufgaben im Glukose- und Fettstoffwechsel übernimmt. Der Einfluss der chronischen Nierenerkrankung auf FGF 21 Plasmaspiegel und die Assoziation von FGF 21 Plasmaspiegeln mit kardiovaskulären Erkrankungen bei chronisch nierenkranken Menschen sind bisher ungeklärt.

Methoden: Als fortlaufende prospektive Kohortenstudie rekrutiert die CARE FOR HOME Studie Patienten im Stadium der chronischen Nierenerkrankung G2 – G4. In der aktuellen Analyse wurde bei 467 Patienten FGF 21 Plasmaspiegel bestimmt. Dank jährlicher Follow-Up Untersuchungen erfolgte die Erfassung von kardiovaskulären (Herzinfarkt, Schlaganfall, Extremitätenamputation, interventionelle oder chirurgische koronare, cerebrovaskuläre oder peripher-arterielle Interventionen oder Tod jedweder Genese) und renalen (Halbierung der GFR im Vergleich zur GFR bei Einschluss, der Beginn einer Nierenersatztherapie und / oder Tod jedweder Genese) Ereignissen.

Ergebnisse: Das bei Studieneinschluss bestimmte Plasma FGF 21 korrelierte mit folgenden Parametern: GFR ($r = -0.253$; $p < 0.001$), BMI ($r = 0.195$; $p < 0.001$), HDL-Cholesterin ($r = -0.213$; $p < 0.001$) und Triglyceriden ($r = 0.442$, $p < 0.001$). In einer univariaten Kaplan-Meier-Analyse waren höhere FGF 21 Quartile mit zukünftigen renalen ($p = 0.025$), nicht jedoch mit kardiovaskulären ($p = 0.066$) Ereignissen assoziiert. Nach Korrektur für die GFR in multivariaten Cox-Regressionsanalysen war FGF-21 kein unabhängiger Prädiktor für renale oder kardiovaskuläre Ereignisse.

Diskussion: In unseren Analysen konnten wir zeigen, dass chronisch nierenkranke Menschen erhöhte FGF 21 Plasmaspiegel aufweisen. Allerdings ist FGF 21 kein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre und renale Ereignisse.

P012

Bedeutung von Metformin als kausaler Faktor einer Metformin-assoziierten Laktatazidose. Konsequenzen für Diagnostik, Therapie und Prävention.

K. Daul¹, A. Kribben¹, A. Daul²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

²Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

Fragestellung: Bei Patienten mit einer Metformin-assoziierten Laktatazidose (MALA) wurde untersucht, welche Ursachen zur Entwicklung der Laktatazidose (LA) beigetragen haben und ob sich Schwere und Verlauf der MALA bei Patienten mit erhöhter Metforminkonzentration ($> 5 \text{ mg/l}$) im Vergleich zu Patienten mit normaler Metforminkonzentration ($\leq 5 \text{ mg/l}$) unterscheiden. Zusätzlich wurde überprüft, ob eine Kumulation von Metformin als alleiniger kausaler Faktor eine LA induzieren kann, es somit eine Metformin-induzierte Laktatazidose (MILA) gibt und welche Konsequenzen sich aus den erhobenen Befunden für Diagnostik, Therapie und Prävention einer MALA ergeben.

Patienten und Methoden: Untersucht wurden 17 eigene und 163 in der Literatur beschriebene Fälle mit einer MALA, bei denen die Metforminkonzentration im Serum gemessen worden war. Anhand der Metforminkonzentration und Einnahmearbeit (therapeutisch versus Überdosierung in suizidaler Absicht) erfolgte die Einteilung in die Gruppen „Met > 5 mg/l“ (N = 120), „Met = 5 mg/l“ (N = 28), „Suizid“ (N = 15) und „eigene Patienten“ (N = 17). Bei den eigenen und den Suizidpatienten war die Metforminkonzentration > 5 mg/l.

Ergebnisse: Als Kontraindikation wurde häufig eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) im Stadium = III missachtet („eigene Patienten“ bei 13/17 (77 %) Patienten; „Met > 5 mg/l“ bei 50/73 (69 %) Patienten; Met = 5 mg/l bei 10/14 (71 %) Patienten. Die Kumulation von Metformin wurde aber bei den nicht suizidalen Patienten durch ein akutes Nierenversagen (ANV) und nur in Einzelfällen durch eine CKD verursacht. Trotz ähnlich schwerer LA war die Mortalität in den Gruppen mit einer Metforminkonzentration > 5 mg/l mit 23,5 – 28,3% auffällig niedriger als in der Gruppe „Met = 5 mg/l“ (60,7%). Bei 5/17 eigenen Patienten und 4/15 Suizidpatienten konnten alle Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, sodass eine MILA vorlag. Klinische Hinweise auf eine MILA sind gastro-enterologische und neurologische Symptome, eine Hypothermie und ein rasch progredienter Verlauf. Die häufigsten Differentialdiagnosen (DD) sind Sepsis und kardiorespiratorische Insuffizienz. Ein Thiaminmangel kann ebenfalls vorliegen, wurde bei den in der Literatur beschriebenen Patienten aber nur in zwei Fällen als DD berücksichtigt. Eine Hämodialysebehandlung senkt erhöhte Metforminkonzentrationen und bessert die Laktatazidose (Abb. 1+2).

Abb.: 1 Metforminkonzentration unter der ersten Hämodialysebehandlung
Abb.: 2 Blutlaktatkonzentration unter der ersten Hämodialysebehandlung

Schlussfolgerungen: Durch Kumulation kann Metformin eine schwerste LA induzieren. Ursache der Kumulation ist in der Regel ein ANV. Der Thiaminmangel ist als mögliche DD zu berücksichtigen. Bei umgehender Behandlung einschließlich Dialysebehandlung zur Elimination von Metformin ist die Mortalität einer MILA unter Berücksichtigung der Schwere der LA relativ gering. Besteht das Risiko eines ANV sollte Metformin abgesetzt werden. Bei einer MALA sollte zur Beurteilung der Ursache der LA stets die Metforminkonzentration bestimmt werden.

Posterbegehung Multimorbidität

P013

Endothelial Progenitor Cells and vascular stiffness in Psoriasis vulgaris and Psoriasis arthritis

N. Sugiarto¹, D. Patschan¹, E. Henze¹, G. Müller², S. Patschan¹

¹Universitätsklinikum Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Göttingen, Dir. Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Introduction: Psoriasis (Ps) may be complicated by disease-associated joint inflammation (Psoriasis arthritis – PsA) in up to 40%. PsA is characterized by neo-formation of bone and connective tissue in close proximity to affected joints. Patients with both, Ps and PsA have been reported to display higher cardiovascular risks (CVR) as opposed to healthy subjects. Endothelial Progenitor Cells (EPCs) are critically involved in vascular repair and reduced EPC numbers / competence have been associated with increased CVR. Aim of the study was to analyze the EPC system and vascular stiffness in Ps and PsA.

Methods: Twenty-seven PsA and 18 Ps patients were included into the study, 22 healthy subjects served as controls. EPC regeneration was evaluated by a colony-forming assay, peripheral EPC numbers were enumerated by cytometric analysis (CD133+/KDR+ cells). Vascular stiffness was quantified by tonometric analysis of Pulse Wave Velocity (PWV) and the vascular Augmentation Index (AIX).

Results: None of the analyzed parameters (EPC colony numbers, percentages of CD133+/KDR+ cells, PWV, and vascular AIX) differed between controls and patients with Ps and PsA. In addition, differences between Ps and PsA were also not significant.

Conclusion: Although Ps and PsA have been reported to coincide with higher CVR, indirect CVR parameters are not deteriorated. Thus, indirect procedures for CVR assessment may not be useful in certain types of autoimmune-mediated diseases such as Ps and PsA.

P014

Vena cava compression syndrome in obese patients presenting with edema and thrombosis

Y. Linicus¹, I. Kindermann¹, B. Cremers¹, C. Maack¹, M. Böhm¹

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

Background: Obesity is a risk factor for cardiovascular disease and dysfunction as well as venous thrombosis. A few studies have shown that in the late pregnancy a compression of the inferior vena cava in the supine position of the parturients leads to a hypotensive syndrome and hemodynamic disturbances. We aimed to explore the correlation between obesity and an elevated pressure in the vena cava inferior simulating obesity-induced vena cava compression syndrome with an inferior inflow congestion.

Methods: In patients referred to our hospital for work-up of heart failure signs and symptoms (n=29), we performed a left- and right heart catheterization. After right atrial pressure measurement, the Swan-Ganz catheter was pulled back through the inferior vena cava and in particular the pressure gradient between the thoracic and abdominal vena cava was measured and specified as a gradient. By Pearson's correlation coefficient, we determined the correlation between the body mass index and the pressure difference between the thoracic and abdominal vena cava.

Results: In 29 patients, a high body mass index was associated with an increased pressure gradient between the thoracic and abdominal vena cava ($r = 0.66$). This correlation was particularly close in patients with a body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.0008$). Two of the patients had complications such as recurrent thrombosis, with one of them having the highest pressure – gradient of 16 mmHg.

Conclusion: Because mechanical obstruction of the vena cava leads to an increased risk for venous thrombosis and pulmonary embolism in obese patients, this finding needs to be considered in the decision making for interventional treatments for obesity like bariatric surgery, which, however needs to be scrutinized in prospective trials.

Fig. 1: Correlation between BMI and pressure differences between the thoracic vena cava and abdominal vena cava.

P015

Der demographische Wandel erfordert Innovationen – Geeignete Patientenauswahl für kathetergestützte Herzklappeneingriffe in multimorbiden Patientenkollektiven mit hohem Durchschnittsalter

M. Puls¹, B. Sobisiak¹, K. von der Ehe¹, A. Bleckmann², M. Hünlich¹, C. Jacobshagen¹, W. Schillinger¹, G. Hasenfuß¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²UMG, Hämatologie und Onkologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Mit kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) und Mitralklappenreparatur mittels MitraClip stehen uns heute minimal-invasive Therapien für Hochrisikopatienten zur Verfügung. Infolgedessen sind wir mit einem Patientenspektrum konfrontiert, das durch hohes Lebensalter und multiple Komorbiditäten charakterisiert ist. Wir untersuchten daher den Einfluss von Gebrechlichkeit, welche wir mit Hilfe der geriatrischen Scores Katz-Index und Barthel-Index definierten, auf das Langzeitüberleben nach TAVI und MitraClip. Diese Scores erfassen die Unabhängigkeit in Aktivitäten des täglichen Lebens, wobei eine Person mit einem Katz-Index von 6 bzw. einem Barthel-Index von 100% selbständig ist.

Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden die ersten 300 bei uns behandelten TAVI-Patienten (8/2008-2/2012) sowie die ersten 170 MitraClip Patienten (4/2009-10/2012), die telefonisch im Herbst 2013 nachverfolgt wurden.

Ergebnisse: Die TAVI- und MitraClip-Patienten waren durch ein hohes Durchschnittsalter (82 ± 5 bzw. 75 ± 10 Jahre) charakterisiert. Vor dem Eingriff zeigten 144 TAVI-Patienten einen Katz Index <6 und wurden somit als gebrechlich klassifiziert. Unter den MitraClip-Patienten zeigten 50 einen Katz-Index <6 und 63 einen Barthel-Index $<100\%$. Nach

TAVI zeigten Pflegebedürftige eine signifikant höhere 30d-Mortalität als Selbständige (17% vs. 5,8%, $P=0,002$). Die auf gängigen chirurgischen Risikomodellen basierenden Schätzwerte spiegelten weder die tatsächliche 30d-Mortalität noch die 3fache Risikoerhöhung bei Gebrechlichen wider. Weiterhin konnte der Katz-Index <6 als wichtigster unabhängiger Prädiktor der Langzeitmortalität identifiziert werden (HR 2,67, $P<0,0001$; Abb. 1). Dagegen zeigten alle chirurgischen Risikomodelle ebenso wie viele aus der klassischen Herzchirurgie bekannte Risikofaktoren nach multivariater Analyse keinen unabhängigen Einfluss.

Abb.: 1

Auch nach MitraClip-Implantation erwiesen sich in der multivariaten Analyse nur noch das akute prozedurale Versagen (definiert als persistierende Mitralsuffizienz des Schweregrades 3 oder 4; HR 1,88, $P=0,048$) und der Barthel-Index $<100\%$ (HR 1,80; $P=0,02$) als unabhängige Prädiktoren der Langzeitmortalität. Während das mediane Überleben in der Gesamtkohorte 1470 Tage betrug, lag es bei den Personen mit Barthel-Index $<100\%$ nur bei 766 Tagen (vgl. Abb. 2).

Abb.: 2

Schlussfolgerungen: Die bisher zur Risikostratifizierung bei herzchirurgischen Patienten genutzten Kriterien greifen für die neuen Therapieverfahren nicht: Viele der für die klassische Herzchirurgie bekannten Risikofaktoren und -modelle erwiesen sich für beide Verfahren nicht als Mortalitätsprädiktoren. Dagegen konnten wir zeigen, dass Gebrechlichkeit (definiert über Katz- bzw. Barthel-Index) ein geeigneter Parameter zur Mortalitätsprädiktion ist. Es scheint in diesen Patientenkollektiven nicht primär die Summe der Komorbiditäten, sondern vielmehr deren Auswirkungen auf den funktionellen Status einer Person zu sein, die das Langzeitüberleben determinieren.

P016

Eine low-gradient Aortenstenose, aber nicht eine eingeschränkte Ejektionsfraktion per se ist ein Prädiktor erhöhter Mortalität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI)

K. Korte¹, A. Bleckmann², M. Hünlich¹, C. Jacobshagen¹, W. Schillinger¹, G. Hasenfuß¹, M. Puls¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²UMG, Hämatologie und Onkologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) stellt heute ein minimal-invasives Alternativverfahren zur Behandlung der symptomatischen Aortenklappenstenose (AS) bei chirurgischen Hochrisikopatienten dar. Eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ist ein bekannter Risikofaktor für erhöhte Mortalität im Rahmen der konventionellen Herzklappenchirurgie. Daher untersuchten wir den Einfluss der EF auf das Langzeitüberleben nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI).

Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden die ersten 300 konsekutiven Patienten (im Mittel 82±5 Jahre alt), die an unserem Zentrum mittels TAVI behandelt wurden (158 transapikale und 142 transfemorale Prozeduren). Alle Patienten wurden regelmäßig telefonisch kontaktiert, um erneute stationäre Aufnahmen, Todesfälle und Todesursachen erfassen zu können. Überlebenszeitanalysen erfolgten mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode.

Ergebnisse: Nach Stratifizierung in 4 Gruppen entsprechend der präoperativen EF (vgl. Abb. 1) zeigte sich zwar tendenziell eine höhere Mortalität bei Patienten mit schlechterer EF, dieser Befund war jedoch nicht signifikant ($P=0,08$). Daraufhin stratifizierten wir nach EF, transvalvulärem Fluss und Schlagvolumenindex in die folgenden 4 Subgruppen: **1. High-Gradient AS:** EF >40%, AÖF ≤1,0 cm², P mean ≥40 mmHg (n=138) **2. Paradoxical low-flow, low-gradient AS:** EF >40%, AÖF ≤1,0 cm², P mean <40 mmHg, Schlagvolumenindex <35 ml/m² (n=81) **3. High-Gradient AS bei signifikant reduzierter EF:** EF ≤40%, AÖF ≤1,0 cm², P mean ≥40 mmHg (n=25) **4. Klassische low-flow, low-gradient AS:** EF ≤40%, AÖF ≤1,0 cm², P mean <40 mmHg (n=37) 19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da nach diesen Definitionen keine hochgradige AS vorlag.

Abb. 1

In den so definierten 4 Subgruppen lag eine signifikant unterschiedliche Langzeitmortalität vor ($P=0,0002$, vgl. Abb. 2). In den beiden Gruppen mit EF >40% zeigten die Patienten mit paradoxical low-flow, low-gradient AS eine signifikant höhere Mortalität (HR 1,8, $P=0,01$) und insbesondere eine erhöhte Inzidenz plötzlicher Herztodesfälle (7,4% vs. 2,2%, $P=0,06$). Das schlechteste Überleben lag in der Gruppe der Patienten mit klassischer low-flow, low-gradient AS vor (HR 2,99/ $P<0,0001$ im Vergleich zur Gruppe 1, HR 1,7/ $P=0,049$ im Vergleich zur

Gruppe 2, und HR 2,0/ $P=0,06$ im Vergleich Gruppe 3). Während die frühe Mortalität in beiden Patientengruppen mit EF ≤40% signifikant reduziert war, hatten die Patienten mit High-Gradient AS bei signifikant reduzierter EF keine erhöhte späte Mortalität (HR 1,4/ $P=0,33$ im Vergleich zu Gruppe 1).

Abb. 2

Schlussfolgerungen: Im Gegensatz zur reduzierten EF ist das Vorliegen beider Typen von low-flow, low-gradient AS prädiktiv für erhöhte Langzeitmortalität nach TAVI. Insbesondere bei der klassischen low-flow, low-gradient AS liegt ein bemerkenswert schlechtes Langzeitüberleben mit einer medianen Überlebenszeit von unter einem Jahr vor.

P017

Endothelvorläuferzellen bei axialer Spondylarthropathie

S. Patschan¹, M. Vogt¹, D. Bakhtiari¹, E. Henze¹, G. Müller¹, D. Patschan¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Background: Seronegative spondylarthritides (SPA) may significantly affect sacroiliac, intervertebral, and peripheral joints. Articular inflammation is typically accompanied by increased neovascularization. In recent years, the Endothelial Progenitor Cells system has been shown to critically perpetuate vascular repair under pathological circumstances. Aim of the study was to evaluate circulating EPCs in SPA with special attention on parameters of disease activity and disease-associated joint damage.

Methods: Fifty SPA patients were recruited from the Clinic of Nephrology and Rheumatology of the University Hospital Göttingen. Disease activity and functional impairment were quantified by using standardized parameters (BASDAI, CRP, FFD - Finger Floor Distance, Ott' sign). Circulating EPCs were enumerated by FACS analysis and EPC regenerative activity was analyzed by using a Colony Forming Unit assay. Serum levels of vasomodulatory mediators were quantified by ELISA.

Results: EPC colony numbers were lower in SPA as compared to healthy controls and females displayed higher colony numbers than males. In addition, fewer colony numbers were observed in smokers, in patients with a BASDAI of below 4 and in those with hypertension. Circulating CD133+/KDR+ cells did not differ between the respective groups. Follow-up analysis, performed after a mean period of 33 months did not show any differences in gender, colony formation, CD133+/KDR+ cells, or serum levels of vasomodulatory mediators if related to the categories BASDAI, Ott' sign, or FFD.

Conclusion: EPC colony formation is significantly affected in SPA with particularly low levels in males. However, EPC-related parameters of vascular regeneration do not allow to predict outcomes of disease activity-related or functional parameters.

P018

Lungenembolie: Reduzierte Lyse-dosis effektiv und sicher

H. Sauer¹, A. Wöhrle¹, M. Leschke¹

¹Klinikum Esslingen, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Esslingen, Deutschland

Hintergrund: Lungenembolien sind die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung. Bei einer Letalität von ca. 10% in der Akutphase führen sie zu ca. 50.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland und 370.000 Todesfällen in Europa. Nach den aktuellen Leitlinien der ESC, DGK und AWMF werden Patienten mit akuten Lungenembolien nach klinischen Scores (PESI, sPESI) in die Schweregrade niedriges, intermediäres und hohes Risiko unterschieden. Patienten mit hohem Risiko erhalten wenn möglich eine Thrombolyse. Bisher ist jedoch nicht sicher geklärt, wie die Patienten mit intermediärem Risiko zu behandeln sind. Eine aktuelle Studie mit „Full-dose“ Tenecteplase bei Patienten mit intermediärem Risiko reduzierte zwar deutlich das Risiko für ein Rechtsherzversagen, allerdings auf Kosten eines nahezu ebenso deutlich erhöhten Risikos für tödliche Blutungen. Ca. 40-50% der Patienten haben ein intermediär-hohes oder hohes Risiko und ein beachtlicher Anteil dieser Patienten (in unserem Register 69%) weist relative und absolute Kontraindikationen für eine Lyse auf. Aus diesem Dilemma heraus haben wir uns nach sorgfältiger Aufklärung von Patienten und Angehörigen in einzelnen Akutsituationen als Ultima-ratio für die Lyse mit einer reduzierten Alteplasegabe von 25-50% der Standarddosis entschieden. Die Ratio hierbei war, die erste Hälfte der Gesamtdosis als einen moderaten Bolus mit zeitnahe Wirkeintritt zu geben, und die zweite Hälfte auf vier Stunden zu strecken, um ggfs. auftretende Komplikationen beherrschen zu können.

Methoden: Vom 25.02.2013 bis zum 10.08.2015 wurden 39 konsekutive Patienten (mittleres Alter 69 Jahre) mit Lungenembolie und mindestens intermediär-hohem Risiko identifiziert und auf der Intensivstation lysiert.

Ergebnisse: 2 der Patienten erhielten unter bereits laufender Reanimation die Standarddosis von 100mg Alteplase, verstarben jedoch im akuten Rechtsherzversagen. Bei 3 von 4 weiteren Patienten mit zunächst fehlendem Therapieerfolg wurde jeweils am Folgetag eine weitere Dosis Alteplase gegeben, dies war bei 2 Patienten sekundär erfolgreich, die anderen verstarben im protrahierten Rechtsherzversagen. 33 Patienten erlebten rasch eine deutliche klinische Besserung. Es traten 11 leichte extrakranielle Blutungen auf, Operationen oder Transfusionen mussten in keinem Fall erfolgen. Bei einer Patientin zeigte sich für wenige Stunden eine inkomplette Hemisymptomatik infolge gekreuzter Embolien mit diskreter hämorrhagischer Transformation. Die Mittelwerte ausgewählter Kreislaufparameter sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1:

	PA-Druck	AF	HF	sO ₂
vor Lyse	67mmHG	32/min	110/min	86%
nach Lyse	33mmHg	17/min	76/min	97%

PA-Druck: pulmonalarterieller Druck, AF: Atemfrequenz, HF: Herzfrequenz, sO₂: Sauerstoffsättigung

Fazit: Ein Lyseschema mit deutlich reduzierter Alteplasedosis von 30-70mg (mittlere Dosis 54mg) erwies sich in unserem Register insbesondere auch für Patienten mit Kontraindikationen als hochgradig effektiv (90%) und sicher (keine schwerwiegende oder fatale Blutung).

P019

Barorezeptoraktivierungstherapie bei Patienten mit vorheriger renaler Denervierung

M. Wallbach¹, M. Halbach², H. Reuter², J. Passauer³, S. Lüders⁴, E. Böhning¹, D. Zenker⁵, G. Müller¹, R. Wachter⁶, M. Koziol¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

²Klinik III für Innere Medizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

³Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, Deutschland

⁴St.-Josefs-Hospital, Medizinische Klinik - Nephrologie, Cloppenburg, Deutschland

⁵Thorax-Herz Gefäßchirurgie, Göttingen, Deutschland

⁶Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pulmonologie, Göttingen, Deutschland

Fragestellung: Sowohl die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) als auch die renale Denervierung (RD) sind effektive Methoden, um das sympathische Nervensystem zu hemmen. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden, ob eine additive Modulation des sympathischen Nervensystems mittels BAT bei Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie trotz vorheriger RD zu einer Blutdruckreduktion führt.

Methoden: Konsekutive Patienten aus vier deutschen Hochdruckzentren, die im Zeitraum zwischen 2012 und Januar 2015 aufgrund einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie eine BAT nach erfolgloser RD bekommen haben, wurden ausgewertet. Zum Einschluss musste der Abstand zwischen RD und BAT mindestens fünf Monate betragen. Neben der Messung des peripheren Blutdrucks (BD) erfolgte die Bestimmung der Parameter der renalen Exkretion (Serumkreatinin, eGFR, Cystatin C, Albuminurie) sowie der Hämodynamik. Die Untersuchungen wurden vor Beginn der BAT sowie nach 6 Monaten Behandlung durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt 28 Patienten mit vorheriger RD, die weiterhin eine unkontrollierte arterielle Hypertonie zeigten, wurden mittels BAT behandelt und in die Auswertung eingeschlossen. Der systolische Praxis-BD fiel von 182 ± 28 mmHg auf 163 ± 27 mmHg ($p < 0,01$) bei einer Responder-Rate von 68%, während die Anzahl der Antihypertensiva über diesen Zeitraum bei den Patienten stabil war ($6,2 \pm 1,5$ vs. $6,0 \pm 1,7$, $p = 0,30$). Serumkreatinin, eGFR und Cystatin C waren stabil ($p = 1,00$; $p = 0,41$ und $p = 0,22$), während die Albuminurie mit einem Median von 29% signifikant reduziert werden konnte ($p = 0,02$). Der zentrale systolische Blutdruck (-15 ± 24 mmHg, $p = 0,047$) sowie der endsystolische Druck (-14 ± 20 mmHg, $p = 0,03$) konnten signifikant reduziert werden, während die Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsdruck und der Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75/min nur tendenzielle Verbesserungen zeigten ($-0,75 \pm 1,84$ m/s; $p = 0,18$, $-4,6 \pm 8,1$ mmHg; $p = 0,06$ und $-3,8 \pm 7,8$ %; $p = 0,10$).

Diskussion und Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie konnte erstmals zeigen, dass die BAT sowohl den BD als auch die Albuminurie bei Patienten mit vorheriger RD reduzieren kann. Der Einsatz der BAT nach erfolgloser RD scheint daher ein vielversprechender Ansatz bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie zu sein, um das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren.

P020

Der Patient im Fokus - eine nicht-interventionelle Studie zum Behandlungserfolg bei Patienten mit Eisenmangel/-Anämie, die eine Initialdosis von 1.000 mg Eisencarboxymaltose erhalten

C. Schnellhammer¹, V. Habermehl²

¹Vifor Pharma Deutschland GmbH, München, Deutschland

²Allgemeinmedizinische Praxis, Tönisvorst, Deutschland

Hintergrund: Patienten (Pts) mit Eisenmangel leiden häufig an chronischer Müdigkeit, Abgeschlagenheit und einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit, die von ihnen als behindernde Erschöpfungszustände wahrgenommen werden. Diese Symptome können die Lebensqualität der Pts stark beeinträchtigen. Vor allem beim Vorliegen einer chronischen Grunderkrankung erhöht sich bei vielen Pts der Leidensdruck durch den zusätzlich auftretenden Eisenmangel. Ziel dieser nicht-interventionellen Studie (NIS) war es in verschiedenen Indikationen Informationen über die Wirksamkeit einer intravenösen Therapie mit Eisencarboxymaltose (FCM, ferinject®) 1.000 mg bezüglich der Verbesserung der oben beschriebenen Symptomatik und der Lebensqualität zu gewinnen. Im Fokus lag hierbei die empfundene Wirksamkeit aus Sicht des Pts (PRO; patient reported outcome).

Methode: Eingeschlossen wurden Pts mit einem labornachweislichen Eisenmangel. Alle Pts erhielten mind. eine FCM-Gabe von initial 1.000mg. Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelte, lag kein vorgegebenes Behandlungsschema vor. Krankheitsbild, Laborparameter und klinische Symptomatik der Pts wurden dokumentiert. Patientendaten wurden vor der ersten Behandlung mit FCM und zum Ende des Beobachtungszeitraums (12 Wochen) erhoben. Zur Erfassung der PRO wurde von den Pts in Woche 0,1,4 und 12 ein Tagebuch ausgefüllt.

Resultate: Insgesamt wurden 891 Pts eingeschlossen, davon bekamen 825 Pts (M: 19%, W:81%) eine Initialdosis von 1.000mg FCM. Das mittlere Patientenalter betrug 51,6 Jahre (17-97). Die Grunderkrankungen teilten sich u.a. wie folgt auf: Hypermenorrhoe (27,3%), gastroenterologische Grunderkrankung (17,8%), chronische Herzinsuffizienz (8,6%), Niereninsuffizienz (8,6%), Diabetes (13,3%) und Krebs (3,0%). Die mittlere Hämoglobin-Konzentration (Hb) zu Studienbeginn betrug 10,6 g/dL, Serum-Ferritin (sF) 30,4 ng/dL und Transferrinsättigung (TSAT) 17,9%. Zum Studienende hatten sich die Laborparameter im Mittel folgendermaßen verbessert: Hb-Wert 13,8 g/dL, sF 124,6 ng/dL, TSAT 30,9%. Bereits nach 1 Woche fiel der Anteil der Pts, die über starke/sehr starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit klagten von 80,8% auf 52%, bis zum Ende auf 12,4%. Die Therapiezufriedenheit (sehr gut/ gut) der Pts lag bei 77,5% für die verbesserte Leistungsfähigkeit und bei 81,4% für die verbesserte klinische Symptomatik. 93,1% der Pts würden sich erneut mit FCM therapieren lassen. Im Rahmen der Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet.

Zusammenfassung: Eine initiale Eisenmangeltherapie mit 1.000mg FCM ist effektiv in der Behandlung des Eisenmangels und verbessert die Symptomatik signifikant. Die Ergebnisse dieser nicht-interventionellen Studie mit FCM bestätigen die Resultate aktueller klinischer Studien, in denen sich diese Therapie als effektive und sichere Behandlungsmethode für Pts erwiesen hat. Ein Ergebnis, das sich analog in der hohen Therapiezufriedenheit der Pts wiederspiegelt.

Posterbegehung Molekulare Mechanismen der Krankheitsentstehung

P021

The combined effects of ranolazine and dronedarone on atrial and ventricular electrophysiology in patients with atrial fibrillation and heart failure

N. Hartmann¹, F. Mason¹, S. Pabel¹, I. Braun¹, T. Fischer¹, N. Voigt², N. Frey³, L. Maier⁴, G. Hasenfuß¹, S. Sossalla¹

¹UMG/Herzzentrum Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Westdeutsches Herzzentrum Essen, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kardiologie, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Kiel, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland

Introduction: Pharmacological rhythm control of AF in patients with structural heart disease is limited. Ranolazine (Ran) in combination with low dose dronedarone (Dron) remarkably reduced the AF-burden by 59 % in the HARMONY Trial. We thus aimed to investigate the underlying causes of these results.

Results: Patch clamp experiments revealed that Ran (5 µmol/L), Dron (0.3 µmol/L) and the combination significantly prolonged action potential duration (APD₉₀) in atrial cardiomyocytes (CM) from patients in sinus rhythm ($P < 0.05$). Importantly in isolated left atrial CM from patients with AF Ran alone or in combination with Dron markedly prolonged the typically abbreviated APD ($P < 0.05$). Dron alone did not significantly alter APD in AF myocytes. Interestingly, there was a remarkable hyperpolarisation of the atrial resting membrane potential (RMP) by Ran and even more by the combination ($P < 0.05$). To further elucidate the underlying mechanism of delayed afterdepolarisations and triggered activity we performed measurements of spontaneous sarcoplasmic reticulum (SR) Ca²⁺ release events, so called SR Ca²⁺ sparks, by confocal microscopy (Fluo-3). In sinus rhythm CM and in AF CM Ran, Dron and the combination significantly suppressed the diastolic SR Ca²⁺ spark frequency (CaSpF) and total calculated SR Ca²⁺ leak ($P < 0.05$). Conclusively, the fractions of sparking cells were significantly decreased by Ran, Dron and the drug combination. To further evaluate the effects of these agents on ventricular electrophysiology left ventricular (LV) CMs were isolated from patients with end-stage HF. It was clearly shown that neither Ran, Dron nor the combination significantly changed the APD. Similar to effects in atrial CMs, Ran and the combination, but not Dron, caused a hyperpolarisation of the RMP in LV HF CMs. Again CaSpF and SR Ca²⁺ leak were significantly decreased by Ran, Dron and the combination in LV HF CMs. Additionally the combination of Ran and Dron did not affect twitch force, diastolic tension or relaxation kinetics of human ventricular muscle strip preparations from end-stage HF.

Conclusion: Our electrophysiological measurements of Ran alone and in combination with low dose Dron show APD prolongation, cellular hyperpolarisation and reduced SR Ca²⁺ leak in human atrial CMs. The combined inhibitory effects on Na⁺ currents, in particular late Na⁺ current, and K⁺ currents may explain the anti-AF effects observed in the HARMONY Trial. The absence of effects on APD and contractility in human HF suggests safety of the drug combination, but also of Ran alone, as demonstrated in other clinical trials. Therefore, the combination but also Ran alone, may represent promising new options in the treatment of AF, especially in patients with HF, and merit further clinical investigation.

P022

Pathomechanisms in dermatomyositis, polymyositis and necrotizing myopathy: role of endothelial progenitor cells

D. Burghardt¹, D. Patschan¹, J. Schmidt², A. Wrede³, B. Lemmer⁴, K. Schwarze¹, G. Müller¹, S. Patschan¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland

³Universitätsmedizin Göttingen, Pathologie, Göttingen, Deutschland

⁴Georg-August-Universität Göttingen, II. Physikalisches Institut, Göttingen, Deutschland

Introduction: The pathogenesis of dermatomyositis (DM) is believed to rely on humoral mechanisms, whereas the hypothesized cause of polymyositis (PM) are cytotoxic T cells. Necrotizing myopathy (NM) is histopathologically characterized by necrosis of muscle fibres in absence of inflammation. Presuming that cells of the immune system immigrate from small vessels of the affected muscle, significant endothelial dysfunction may be present in the three diseases. Moreover, vessels in DM have been shown to become massively destructed. Endothelial progenitor cells (EPCs) are required for neovascularization upon ischemic damage. Aim of this project was to analyze the presence and functional alteration of EPCs in DM, PM, NM and healthy controls.

Methods: Thirty-two patients (DM 16, PM 9, NM 7) and 24 healthy controls were included into the study. The following EPC-related parameters were evaluated: blood-derived EPC colonies (culture assay) and peripheral circulating EPCs (CD133+/KDR+ cells - cytometric analysis). Muscle biopsies were available from 10 patients with DM, from 6 with PM and from 6 with NM. Cryosections from muscle biopsies were stained with markers for CD31 (endothelium), Nestin (regeneration of mature endothelial cells), MHC (inflammation) and CXCR6 (T-lymphocyte receptor for tissue recruitment) and evaluated by immunofluorescence followed by manual multi-parameter assessment.

Results: Blood-derived EPC colonies were significantly lower in NM, PM and DM as compared to healthy controls. Staining of muscle biopsies revealed strong signals for Nestin in NM, PM and DM and showed strong signals for MHC-I in PM and DM. The marker of endothelial regeneration Nestin showed an even more positive trend in DM, PM and NM as compared to CXCR6 and MHC-I. The marker of inflammation (MHC-I) and the marker of regeneration (Nestin) significantly correlate with each other in DM and PM, but not in NM.

Conclusion: The data suggest that (I) impairment of the EPC system may perpetuate vascular damage in DM / PM / NM. (II) Higher abundances of intramuscular nestin suggest that mature endothelial cells 'attempt' to endogenously neutralize affected EPC competence.

P023

Endothelial-to-Mesenchymal Transition and endothelial cilia in EPC-mediated postischemic kidney protection

D. Patschan¹, K. Schwarze¹, E. Henze¹, S. Patschan¹, G. Müller²

¹Universitätsklinikum Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Göttingen, Dir. Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Background: Ischemic AKI significantly increases the risk for CKD. Ischemia induces peritubular capillary rarefaction and interstitial fibrosis with the latter partly resulting from mesenchymal transition of endothelial cells (EndoMT). Endothelial cilia are mechanosensory organelles responsible for transmitting forces of the blood flow into the cell. Early Endothelial Progenitor Cells (eEPCs) have reproducibly been shown to protect mice from AKI in the short-term. Aim of the

study was to analyze mid-term consequences of eEPC treatment of murine AKI. Our special interest focused on dynamics of endothelial cilia and EndoMT.

Methods: Male, 8-12 weeks old C57/Bl6N mice were subjected to unilateral renal ischemia (40) post-uninephrectomy. Syngeneic murine eEPCs (0.5x10⁶) were injected once at the time of reperfusion. Animals were investigated 1, 4, and 6 weeks later (renal function, fibrosis, EndoMT, endothelial alpha-Tubulin). Cultured mature endothelial cells (ECs) were exposed to a variable flow with versus without treatment with eEPC supernatant. Later (24 h) cells were investigated for the presence of cilia, alpha-Tubulin, and EnMT, respectively.

Results: Systemically injected eEPCs significantly improved postischemic kidney function at week 1 (35 and 45 minutes) and 4 (45 minutes). Interstitial fibrosis was significantly diminished by cell treatment at all time points as well, EndoMT was less pronounced at week 4 (35 minutes) and 6 (45 minutes). eEPC supernatant reduced aSMA expression and alpha-tubulin abundances in flow-treated cultured mature endothelial cells while percentages of cilium+ cells increased. The loss of peritubular capillaries was prevented by eEPCs. Intrarenal endothelial alpha-tubulin decreased postischemia and was further reduced after eEPC administration. The latter effect exclusively occurred in the 35 minutes groups.

Conclusions: We conclude that eEPCs are capable of reorganizing the endothelial cytoskeleton in an indirect manner, ultimately resulting in stabilization of the endothelial ciliome. The investigation indicates an anti-mesenchymal role of endothelial cilia in the process of postischemic tissue fibrosis / EndoMT.

P024

KIAA0182: a new gene relevant for cardiac development

F. Alnour¹, X. Xu¹, M. Zeisberg², E. Zeisberg¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Objective: Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) is one of the most severe congenital heart diseases. It is associated with a special type of cardiac fibrosis, the so called endocardial fibroelastosis, which originates from aberrant endothelial to mesenchymal transition (EndMT, an important mechanism during physiological heart development that also contributes to adult cardiac fibrosis). Several studies suggested the presence of genetic etiology for HLHS, and several genes, which affect EndMT, were suspected to be involved in its pathogenesis. A novel gene KIAA0182 (Gse1 in mouse) was recently found to be de novo mutated in this disease, but its role in HLHS, EndMT or any other biological process is still unknown. The aim of this research is to explore the role of KIAA0182 gene in cardiac development and EndMT.

Methods: In this study we generated a Gse1 knockout-first mouse (Gse1^{tm1a(EUCOMM)Wtsi}) as in vivo model, which is supposed to produce null allele of Gse1 on expression level using targeted gene-trapping strategy. Human coronary arterial endothelial cells (HCAEC) with knockdown of KIAA0182 were used as in vitro model to investigate the role of KIAA0182 in EndMT.

Results: Several quality control tests were performed to prove the targeting of Gse1 by the trapping cassette and to exclude any deletions in this cassette. Among 134 newborn mice from matings between heterozygous (Gse1^{tm1a/WT}) male and female mice no homozygous (Gse1^{tm1a/tm1a}) mouse was detected, indicating embryonic lethality in the homozygous mice. According to embryonic analysis at different time-points, lethality occurred between E13.5 and birth, due to varying car-

diac phenotypes. Expression of Gse1 mRNA in homozygous embryos was downregulated by only about 42%, indicating that the mutated allele (Gse1^{tm1a}) behaves as a hypomorphic allele. Because KIAA0182 has recently been shown to be expressed predominantly as circular RNA, we also analyzed levels of circular RNA and found an increase in the expression of Gse1 circular RNA in homozygous embryos. Several genes were found to be dysregulated in the homozygous embryos, such as GATA4, WT1 and FENDRR, which are involved in cardiac embryogenesis. KIAA0182 was upregulated in HCAEC upon inducing EndMT by TGF- β 1, and KIAA0182 knockdown was associated with an increase in the expression of EndMT markers SNAIL and α -SMA.

Conclusions: Homozygosity of Gse1^{tm1a} allele is embryonic lethal, which can be attributed to cardiac maldevelopment. In vitro studies indicate that KIAA0182/Gse1 may function as a negative regulator for EndMT. Our data suggests also that the observed phenotype may be caused, at least in part, through altered expression of Gse1 circular RNA. The specific causal relation between Gse1 gene and this phenotype, however, needs further investigation.

P025

Picomolares FK506 vermittelt Renoprotektion durch Induktion des ALK3/BMP-Signalwegs

F. Klöpfer¹, B. Tampe¹, D. Tampe¹, G. Müller¹, M. Zeisberg¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Die Progression chronischer Nierenerkrankungen mit dem histopathologischen Korrelat der tubulointerstitiellen Fibrosierung ist ein imminentes Problem in der klinischen Nephrologie, wobei effektive Therapiestrategien bislang nicht verfügbar sind. Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP7) stellt ein endogenes Morphogen dar, im adulten Organ wichtige renoprotektive Rollen einnimmt. Chronische Nierenerkrankungen sind mit einem Verlust von endogenem BMP7 assoziiert, die exogene Administration von BMP7 oder dessen synthetische Agonisten sind führende Kandidaten zur therapeutischen, anti-fibrotischen Therapie und werden derzeit in klinischen Phase I und II-Studien getestet. Basierend auf einem pharmakologischen Screen für bioaktive Moleküle an epithelialen Zellen konnte FK506 (Tacrolimus) identifiziert werden, welches den in der Niere anti-fibrotischen Typ I BMP-Rezeptor ALK3 transkriptionell aktivieren kann. Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, FK506 hinsichtlich dessen therapeutischen Potentials, renale Fibrogenese durch Restauration des endogenen BMP7-Signalweges zu testen. In einem etablierten Zellkulturmodell und Mausmodell der unilateralen Ureterobstruktion (UUO) wurde der Effekt von FK506 mittels histologischer Analysen, quantitativer rtPCR und Western Blot untersucht. Wir zeigen, dass picomolares FK506 den Typ I BMP-Rezeptor ALK3 in renalen Tubulusepithelzellen induzieren kann, assoziiert mit Phosphorylierung von intrazellulärem Smad1/5/8-Komplex (pSmad1/5/8) und damit Aktivierung des intrazellulären BMP7-Signalweges. Experimentellen Fibrogenese im UUO-Mausmodell ist mit Verlust des endogenen BMP7/ALK3 assoziiert, die Administration von picomolarem FK506 dagegen induziert dosisabhängig ALK3 in Tubulusepithelzellen, verbunden mit Aktivierung von pSmad1/5/8 und hemmt ultimativ renale Fibrogenese durch Protektion des Tubulusepithels. Diese Effekte sind unabhängig von dessen Wirkung auf Calcineurin, da nanomolare Konzentrationen FK506 (allgemein empfohlen bei Transplantationspatienten zur Calcineurin-Inhibition), sowie der alternative Calcineurininhibitor Cyclosporin A in equimolarer Dosierung keine Induktion von ALK3 vermittelt. In einem Expressionscreen für Transkriptionsfaktoren konnte spezifisch Aryl Receptor Nuclear Translocator (ARNT) identifiziert werden, welcher ein Bindungsmotif im proximalen ALK3-Promoter aufweist und ALK3 in der Niere nach Applikation von picomolarem FK506 induziert. Picomolares FK506 verliert die ALK3-induktive Wirkung nach Depletion von intrarenalem ARNT, assoziiert mit insuffizienter

Protektion der Niere. Ähnliche Mechanismen können in humanen Kontrollbiopsien nach Nierentransplantation nachgewiesen werden, in denen die Administration von FK506 eine Induktion von ARNT, ALK3 und des BMP7-Signalweges mit pSmad1/5/8 zeigt. Zusammenfassend zeigt picomolares FK506 reno-protektive Effekte durch Induktion des BMP7-Signalweges in der Niere, welches ultimativ renale Fibrogenese im Mausmodell antagonisiert.

P026

Hochdurchsatz Sequenzierung (NGS) zur Identifikation von Mutationen in der MDS Diagnostik

R. Martin¹, C. Ganster¹, S. Dierks¹, D. Haase¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Klinik für Hämatologie und medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland

Einleitung: Myelodysplastische Syndrome (MDS) sind Erkrankungen des Knochenmarks die durch periphere Zytopenien sowie Dysplasien gekennzeichnet sind. Zusätzlich besteht bei MDS Patienten ein erhöhtes Risiko einer Transformation in eine akute myeloische Leukämie (AML). Als Auslöser von MDS gelten erworbene Mutationen, welche auch wichtige diagnostische und prognostische Marker darstellen. Die Standardmethode zum Nachweis erworbener Mutationen ist die Sanger Sequenzierung. Der Einsatz von Next-Generation Sequencing (NGS) verspricht hingegen ein weitaus sensitiveres Screening nach somatischen Aberrationen und die parallele Analyse einer größeren Anzahl von Genorten. Ziel unserer Studie war der Vergleich von NGS Sequenzierung mit den momentan in unserem Routinelabor gängigen Analyseverfahren.

Patienten/Methoden: Ausgangsmaterial war genomische DNA aus Knochenmark, mononukleären oder immunomagnetisch angereicherten, CD34+ peripheren Blutzellen. Zur Sanger- und „ultra-deep“-Sequenzierung wurden PCR Amplifikate hergestellt. Diese wurden mit dem BigDye Kit (Sanger Sequenzierung, 17 Patienten) und dem Nextera XT DNA Sample Preparation Kit (NGS, 3 Patienten) aufgearbeitet. Die parallele Analyse von 53 Genen mit dem TruSight Myeloid Sequencing Panel erfolgte an 14 Patienten. Sanger Sequenzierung erfolgte mit einem ABI Sequenzer, NGS mit einem MiSeq (Illumina). Die bioinformatische Datenanalyse erfolgte mit BWA, Picard, GATK, MuTect und Annovar.

Ergebnisse: Die mittels Sanger Sequenzierung initial identifizierten somatischen Mutationen in den 17 bei myeloischen Erkrankungen am häufigsten mutierten Genen konnten auch mittels NGS nachgewiesen werden. 37% der Aberrationen welche bei der parallelen NGS Analyse von insgesamt 53 Genen entdeckt wurden lagen in Bereichen die bisher nicht durch unsere Sanger-Analyse abgedeckt wurden. 9% der gefundenen Mutationen lagen unterhalb der Nachweisgrenze der Sanger Sequenzierung. Die erhöhte Sensitivität von NGS ermöglichte nicht nur den Nachweis von Mutationen im Knochenmark sondern auch im peripheren Blut. Mit zielgerichtetem „ultra-deep-Sequencing“ konnten außerdem kleine JAK2 V617F Klone bis zu einer Populationsgröße von 5% im untersuchten Material detektiert werden. Eine ähnliche Sensitivität wird in unserem Labor nur durch Verwendung einer hochauflösenden Schmelzkurvenanalyse erreicht, durch welche diese NGS Daten bestätigt wurden.

Diskussion: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Hochdurchsatzsequenzierung ebenso valide Daten liefert wie die Sanger Sequenzierung. Darüber hinaus ermöglicht NGS eine effizientere Identifikation von subklonalen molekularen Aberrationen sowie die parallele Analyse vieler Gene bei Einsatz kleiner Probenmengen auch aus dem peripheren Blut. Die Anwendung dieser Technologie in der Diagnostik wird einen erheblichen Fortschritt bei der Krankheitsprognose, bei der Steuerung von Behandlungs-konzepten aber auch beim Monitoring von Resterkrankungen im Therapieverlauf bewirken.

P027

Role of sodium channel Nav1.8 for arrhythmogenesis in the human failing heartN. Hartmann¹, N. Dybkova¹, P. Tirilomis¹, S. Ahmad¹, S. Pabel¹, E. Stevens², N. Frey³, G. Hasenfuß¹, S. Sossalla¹¹Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Herzzentrum Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland²Pfizer Inc., Vereinigtes Königreich, United Kingdom³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Kiel, Deutschland

In heart failure (HF), enhanced persistent current through Na channel (late INa) prolongs action potential duration (APD) and increases diastolic sarcoplasmic reticulum (SR) Ca²⁺ leak. We have shown that Ca/Calmodulin Kinase IIδ (CaMKIIδ) increases late INa in HF via phosphorylation thereby producing arrhythmias. Here, we studied whether in the human failing heart augmented late INa and arrhythmogenic consequences are due to neuronal sodium channel Nav1.8. Furthermore we sought to elucidate a possible association with CaMKIIδ and potential antiarrhythmic capacities due to inhibition of this channel isoform. The general expression levels of Nav1.8 were significantly increased 2-fold in ventricular homogenates from patients with hypertrophy (n=9) and HF (n=8) compared to non-failing (n=10). In parallel, expression levels of Nav1.5 were decreased. Co-immunoprecipitation revealed a significant increase in association of Nav1.8 with CaMKIIδ in failing heart compared to non-failing (n=3 vs 3). Whole-cell patch clamp showed a significant reduction in late INa and APD after addition of a novel Nav1.8 specific blocker A-803467 (30 nmol/L) in ventricular failing myocytes (control: -80.65±13.97 vs A-803467: -40.62±4.16 A*ms⁻¹F⁻¹, n=9 vs 11) and (1.0 Hz: control: 614.6±75.9 ms vs A-803467: 551.8±68.7 ms, n=9 vs 9) respectively. Furthermore, using confocal microscopy (Fluo4 AM), we studied the diastolic SR Ca²⁺ leak. In human failing heart inhibition of Nav1.8 lead to decrease CaSpF (control: 1.53±0.25 vs A-803467: 0.65±0.14 μm-1s⁻¹, n=48 vs 70; P<0.001). Additionally, we measured late INa and CaSpF in mice lacking Nav1.8 (SCN10A^{-/-}) vs wild-type (WT). Preliminary data show that in myocytes from WT, the addition of isoproterenol (ISO, 30 nmol/L) resulted in increased both late INa (control: -0.06±0.01 vs ISO: -0.09±0.01 A*F⁻¹, n=5 vs 4, P<0.01) and CaSpF (control: 0.15±0.09 vs ISO: 0.72±0.20 μm-1s⁻¹, n=31 vs 15; P<0.01). However, in SCN10A^{-/-} ISO-dependent increase in late INa was completely abolished (-0.05±0.00 A*F⁻¹, n=11), while CaSpF was not changed (0.54±0.08 μm-1s⁻¹, n=81). Preincubation with A-803467 significantly reversed the ISO-dependent enhancement in both late INa (0.06±0.01 A*F⁻¹, n=3, P<0.01) and CaSpF (0.23±0.08 μm-1s⁻¹, n=20; P<0.01) in WT myocytes, but in SCN10A^{-/-} were unchanged (-0.05±0.00 A*F⁻¹, n=10 and 0.38±0.06 μm-1s⁻¹, n=85). In conclusion, we showed for the first time that neuronal sodium channel Nav1.8, which contributes to late INa in heart, is up-regulated in human failing heart. Additionally and importantly this is the first evidence in human myocytes that A-803467 can block late INa, shorten APD and decrease CaSpF. We also demonstrate that association of Nav1.8 with CaMKIIδ in human failing heart is increased. Thus, increased association and expression of Nav1.8 and CaMKIIδ in HF might result in increased late INa and inhibition of this current may be a completely novel treatment option which merits further investigation.

P028

Einfluss von Vorhofflimmern auf die elektromechanische Kopplung im humanen VentrikelmyokardJ. Herting¹, N. Hartmann¹, J. Eiringhaus¹, G. Hasenfuß¹, S. Sossalla¹, T. Fischer¹¹Universitätsmedizin Göttingen, Herzzentrum - Abt. Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung und ist im atrialen Myokard mit tiefgreifenden Veränderungen der

zellulären Elektrophysiologie und des Kalziumstoffwechsels assoziiert. Studien im Tiermodell legen jedoch nahe, dass die arrhythmische ventrikuläre Erregung im VHF hierüber hinaus auch die elektromechanische Kopplung im Ventrikelmyokard beeinflusst. Dieser Effekt auf die ventrikuläre Ca²⁺-Homöostase wurde im humanen Myokard bisher nicht untersucht und ist auch im Hinblick auf klinische Behandlungsstrategien von großer Relevanz (Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle).

Wir isolierten ventrikuläre Kardiomyozyten von Patienten mit kompensierter kardialer Hypertrophie bei hochgradiger Aortenklappenstenose, die einen stabilen Sinusrhythmus (SR) oder persistierendes Vorhofflimmern (VHF) aufwiesen (n= 4/4). Die systolische LV-Funktion (LV-EF = 52,3±2,4 vs. 52,5±4,6 %), sowie die Aortenöffnungsfläche (0,8±0,0 vs. 0,9±0,1 cm²) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Diese Patienten weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine Herzinsuffizienz oder maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen zu entwickeln. Um den Einfluss des VHF auf die ventrikuläre elektromechanische Kopplung zu erfassen, wurde der zelluläre Kalziumstoffwechsel beider Gruppen mittels Epifluoreszenzmikroskopie (Fura2-AM) untersucht.

Im VHF ergab sich im Vergleich zum SR eine Tendenz zu erhöhten diastolischen Ca²⁺-Spiegeln ($F_{340/380}$: 0,41±0,03 vs. 0,36±0,02; n=18 vs. 23; P=0,13). Die Amplitude der systolischen Ca²⁺-Transienten (0,5 Hz) war unverändert ($F_{340/380}$: 0,18±0,02 vs. 0,21±0,03; n=18 vs. 23; P=0,41), jedoch zeigte sich im VHF eine verlangsamte Eliminationskinetik (RT 80: 1,21±0,06 vs. 0,99±0,5 s; n=17 vs. 22; P<0,01). Auch die Höhe der koffeininduzierten Ca²⁺-Transienten war im VHF reduziert ($F_{340/380}$: 0,27±0,02 vs. 0,39±0,04; n=12 vs. 12; P<0,05), als Zeichen einer verminderten Ca²⁺-Beladung des Sarkoplasmatischen Retikulums. Die Eliminationskinetik der koffeininduzierten Ca²⁺-Transienten war im VHF beschleunigt (RT80: 3,84±0,42 vs. 6,69±1,20 s; n=12 vs. 12; P<0,05). Dies weist auf eine erhöhte Aktivität des sarkolemmalen Na⁺/Ca²⁺-Austauschers (NCX) hin. Folglich war auch die errechnete SERCA2a-Aktivität im VHF vermindert (Differenz der reziproken Zeitkonstanten der systolischen und koffeininduzierten Ca²⁺-Transienten $K_{sys} - K_{caff}$: 0,57±0,14 vs. 1,33±0,20; n=10 vs. 12; P<0,01).

Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da eine reduzierte Ca²⁺-Beladung des Sarkoplasmatischen Retikulums, eine verminderte SERCA2a-Aktivität und eine erhöhte Aktivität des NCX als Kerncharakteristika der Herzinsuffizienz gelten, aber offenbar bereits in Patienten mit kompensierter kardialer Hypertrophie und VHF beobachtet werden können. Dies lässt die Hypothese zu, dass die arrhythmische ventrikuläre Erregung im VHF pathologische Veränderungen der elektromechanischen Kopplung fördert, hierüber zu kontraktilen Funktionsverlust und elektrischer Instabilität führt und letztendlich zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen kann.

P029

Hypoxia induced endothelial to mesenchymal transition is associated with promoter hypermethylation in human RASAL1 coronary endothelial cells.X. Xu¹, X. Tan², M. Zeisberg³, E. Zeisberg⁴¹Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Cardiology und pneumology, Göttingen, Deutschland²Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Nephrology / Rheumatology, Göttingen, Deutschland³Universitätsmedizin Göttingen, Nephrology / Rheumatology, Göttingen, Deutschland⁴Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August Universität Göttingen, Cardiology and Pneumology, Göttingen, Deutschland

Cardiac fibrosis is integral constituent of every form of chronic heart disease, and its relevance for disease progression is increasingly being recognized. One of the cellular process contributing to cardiac fibrosis is endothelial to mesenchymal transition (EndMT) by which endo-

thelial cells lose their endothelial characteristics and gain migratory and invasive properties of mesenchymal cells, ultimately becoming stromal fibroblasts. EndMT is regulated by a complex orchestration of several signalling pathways and has been implicated in chronic organ fibrosis (heart, kidney and lung). Several EndMT-inducing stimuli have been identified, such as various growth factors, inflammation and shear stress. We recently have identified that hypoxia efficiently induces human coronary artery endothelial cells (HCAEC) to undergo EndMT through a HIF1 α dependent pathway. Promoter hypermethylation of RASAL1, an inhibitor of Ras-GTP activity, has recently been shown to be associated with EndMT progression and cardiac fibrosis. Here, the aim of this study was to identify if hypoxia-induced EndMT process is also associated with RASAL1 promoter hypermethylation.

By using an in vitro EndMT cell culture model, HCAEC cells were exposed to hypoxia for 72 hours. RASAL1 was significantly downregulated due to promoter hypermethylation as assessed by quantitative real time PCR analysis and Methylated DNA immunoprecipitation (MeDIP) assay. Among the known DNA methyltransferases (DNMTs) only DNMT3a was significantly upregulated during hypoxia. We therefore performed siRNA-based gene silencing of DNMT3a and demonstrated that RASAL1 hypermethylation under hypoxic condition is mediated by DNMT3a. Moreover, in consistence with previous reports, we have identified that upon exposure to hypoxia, elevated DNMT3a activity is also mediated through activation of autocrine TGF/SMAD signalling pathway, and down-regulation of SMAD 2/4 proteins significantly reduced (but did not fully block) the methylation level in the RASAL1 promoter region.

In summary, these findings in combination with our previously published results suggest that HIF1 α and TGF/SMAD signalling pathways synergistically regulate hypoxia-induced EndMT through activation of DNMT3a-mediated RASAL1 promoter hypermethylation to suppress RASAL1 expression. The findings indicate that multiple cascades may be activated simultaneously to be involved in parallel in the process of hypoxia-induced EndMT.

P030

Nachweis einer signifikanten Korrelation von Eisenüberladung mit erhöhter genetischer Instabilität mittels umfassender genetischer Analysen bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen

G. Westhofen¹, C. Ganster¹, U. Bacher², F. Beier³, T. Rassaf⁴, R. Martin¹, K. Shirneshan¹, H. Al-Al⁵, T. Brümmendorf⁶, F. Bräulke⁷, U. Germing⁸, R. Stuhlmann⁹, N. Gattermann¹⁰, D. Haase¹¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland

³Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Aachen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kardiologie, Essen, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Hämatologie, int. Onkologie, Hämostaseologie, Leipzig, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV), Aachen, Deutschland

⁷Universitätsmedizin Göttingen, Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland

⁸Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf, Deutschland

⁹Asklepios Klinik St. Georg, Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hamburg, Deutschland

¹⁰Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie, Düsseldorf, Deutschland

¹¹Universitätsmedizin Göttingen, Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland

Einleitung: Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass Eisenüberladung (EÜ) bei Myelodysplastischen Syndromen (MDS) den leukämischen Progress akzelerieren kann und mit einem reduzierten Gesamt- und AML-freiem Überleben einhergeht. Ziel unserer Studie war es, den Einfluss von EÜ, definiert durch erhöhtes Serumferritin als geeignetem Surrogatparameter, auf die Stabilität des Genoms von MDS-Patienten zu untersuchen.

Patienten/Methoden: Es wurden 60 Patienten mit gesichertem MDS in die Studie eingeschlossen; bei einem Schwellenwert für Serumferritin (SF) von 275 $\mu\text{g/l}$ fielen $n=29$ in die Gruppe mit normalem SF-Level (Median 61 $\mu\text{g/l}$ [range 8-256 $\mu\text{g/l}$]) und $n=31$ in die Gruppe mit erhöhtem SF-Level (Median 1,246 $\mu\text{g/l}$ [283-6,907 $\mu\text{g/l}$]). Alle Patienten wurden auf eine Korrelation zwischen EÜ und distinkten Manifestationsformen genetischer Instabilität untersucht. Berücksichtigt wurden Chromosomenbänderungs-, SNP-Array-, Sanger-Sequenzierungs-basierte Mutations- und NGS-TP53-Mutations-Analysen. DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) wurden durch γH2AX -Immunfluoreszenzfärbung an CD34+ peripheren Blutzellen (PB) quantifiziert; weiterhin wurden altersadaptierte Telomerlängenanalysen (TL) an PB durchgeführt.

Ergebnisse: Die zytogenetischen Analysen zeigten mehr genetische Aberrationen bei erhöhtem SF, insbesondere erbrachte die SNP-Array-Analyse eine signifikant größere „Total Genomic Aberration“ (TGA) für Patienten mit erhöhtem SF gegenüber denen mit normalem SF (Median 54 Mbp TGA [range 0-248] vs. 0 Mbp TGA [0-155]; $p=0,019$). In der NGS-Analyse von TP53 wurden in der Gruppe mit normalem SF in 5 von 23 (22%) und in der Gruppe mit erhöhtem SF in 5 von 25 (20%) Patienten TP53-Mutationen mit einer Allelfrequenz $>2\%$ nachgewiesen (n.s.). Weiterhin erbrachte die altersadaptierte TL in Granulozyten eine signifikant größere Telomerverkürzung bei erhöhtem SF im Vergleich zu normalen SF-Leveln (Median -1,49kb vs 0,48kb; $p=0,01$); für lymphozytäre TL zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In Bezug auf DSB zeichnete sich ab, dass Patienten mit erhöhtem SF signifikant mehr γH2AX -foci pro CD34+ Zelle aufweisen als solche, deren SF in-

nerhalb des Normbereichs liegt (Median 5,7 γ H2AX-foci [range 2,1-10,8] vs. 2,2 γ H2AX-foci [0,5-6,8]; $p=0,03$).

Diskussion: In dieser MDS-Kohorte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem SF und größerer TGA, granulozytärer Telomerverkürzung und einer erhöhten Anzahl an DSB. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen EÜ und genetischer Instabilität besteht. Ferner erlauben unsere Daten den Schluss, dass bereits ab SF-Werten $>275 \mu\text{g/l}$ ein negativer Effekt auf die Stabilität des Genoms bei MDS Patienten besteht. Folglich könnte Eisenchelation schon für Patienten mit niedrigeren SF-Werten als bisher vermutet von Relevanz sein. Ob Untersuchungen des Ausmaßes der genetischen Instabilität vorteilhaft für die individuelle Therapieentscheidung in Bezug auf Eisenchelation ist, bedarf weiterer Prüfung.

Posterbegehung Personalisierte Therapie

P031

Das Fibromyalgiesyndrom als Co-Morbidität bei Spondylarthritis

R. Büttner¹, O. Malysheva¹, S. Arnold¹, C. Baerwald¹

¹Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Die Spondylarthritis (SpA) ist gekennzeichnet durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen. Dadurch kann es zu erheblichen Behinderungen in der Lebensführung kommen. Die Therapien haben sich in den letzten Jahren stetig verbessert, so dass bei einem Großteil der Patienten Beschwerdefreiheit oder Beschwerdeminderung erreicht wird. Es gibt jedoch Patienten, die weiterhin über Schmerzen und funktionelle Beeinträchtigungen klagen.

Ziel: Untersuchung der an SpA leidenden Patienten auf ein Fibromyalgiesyndrom (FMS).

Methoden: 131 SpA-Patienten (ASAS-Klassifikationskriterien, Rudwal et al., 2011) wurden untersucht. 33,59% waren weiblich, 66,41% männlich. Das Alter lag zwischen 22 und 82 Jahren, ($= 53 \pm 13$). 51,9% litten an einem axialen Befall, 38,12% an axialem und peripherem Befall und 9,9% an einem peripheren Befall. Der BASDAI, BASMI, BASFI, VAS, die krankheitsbezogene Lebensqualität, sowie der wide spread pain index (WPI) und der symptom severity score (SSS) zum Erfassen eines FMS (modifizierte ACR-Kriterien 2010) wurden ermittelt. Der aktuelle CRP-Wert wurde ebenfalls erfasst.

Ergebnisse: Ein FMS lag bei 26,72%, davon waren 45,29% weiblich und 54,29% männlich. Der WPI bewegte sich zwischen 0 und 19 ($= 5,6 \pm 3,79$), der SSS zwischen 0 und 14 ($= 4,8 \pm 2,5$). Bei den Patienten mit FMS lag der WPI zwischen 5-19 ($= 10 \pm 3$), der SSS zwischen 5 und 14 ($= 7,3 \pm 2,3$). Von den Betroffenen litten 28,6% an einem axialen, 60% an axialem und peripheren und 11,4% an peripherem Befall. Auf der visuellen Analogskala zeigten Patienten ohne FMS im Durchschnitt einen Wert von 33 (± 24), mit FMS von 54 (± 25). Der BASDAI betrug ohne FMS durchschnittlich 3,47 $\pm 1,89$, bei vorliegendem FMS im Mittel 6,2 ($\pm 1,6$). Der BASFI lag bei Patienten ohne FMS im Mittel bei 3,03 ($\pm 2,3$), bei Patienten mit FMS im Mittel bei 6 ($\pm 2,5$). Die krankheitsbezogene Lebensqualität war bei Patienten mit SpA beeinträchtigt ($= 4,7 \pm 4,2$). Kam ein FMS hinzu verschlechterte sich diese noch einmal erheblich ($= 10,2 \pm 4$). Das CRP (Norm bis 5 mg/l) lag bei Patienten ohne FMS im Mittel bei 3,9 mg/l ($<0,3$ -27,9 mg/l), bei Patienten mit FMS bei 7,6 mg/l ($<0,3$ -60,4 mg/l).

Zusammenfassung: Jeder vierte SpA-Patient leidet zusätzlich an einem FMS, verbunden mit stärkeren Schmerzen, höherer Krankheitsaktivität und erhöhten Entzündungswerten. Die Lebensqualität ist in diesen Fällen stark beeinträchtigt. Ein peripherer Gelenkbefall scheint ein Risikofaktor für das Auftreten zu sein. Neben einem Medikationswechsel sollte die Untersuchung auf ein FMS erfolgen und entsprechend im Therapieregime bedacht werden.

P032

62-jähriger Patient mit Belastungsdyspnoe unter Therapie mit Infliximab

J. Schöhl¹, N. Mechie¹, A. Amanzada¹, H. Schwörer², O. Moerer³, M. Quintel⁴, C. Buck⁵, V. Ellenrieder⁶, A. Neeß⁷

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

²UMG Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

³Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Anaesthesiologie-, Rettungs- und Intensivmedizin, Göttingen, Deutschland

⁴Universitätsmedizin Göttingen, Zentrum Anaesthesiologie-, Rettungs- und Intensivmedizin / Abteilung Anaesthesiologie, Göttingen, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

⁶Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Direktor der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

⁷Universitätsmedizin Göttingen, Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

Anamnese: Der 62-jährige Patient stellte sich bei bekanntem M. Crohn zur 4. Gabe des TNF-alpha Antagonisten Infliximab in unserer Sprechstunde vor. Aufgrund klinischer Zeichen eines bronchialen Infektes mit Husten wurde eine weitere Infliximab-Applikation ausgesetzt und eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin-Clavulansäure begonnen. Bei zunehmender Dyspnoe erfolgte nach weiteren 14 Tagen die stationäre Aufnahme. Anamnestisch relevant sind ein z.n. Nikotinabusus (mind. 35 py), ein art. Hypertonus, z.n. VHF bei koronarer Herzerkrankung sowie eine pAVK Stadium III vom Oberschenkeltyp rechts.

Körperlicher Untersuchungsbefund: Größe 178 cm, Gewicht konstant bei 77 kg, BMI 24,3 kg/m², RR 120/70 mmHg, HF 60/min. Kopf/Hals o.p.B., Herztöne rein, rhythmisch, Pulmo: Knistern bds. basal und im Mittelfeld links, Abdomen o.p.B.

Therapie und Verlauf: Im April 2015 wurde die Erstdiagnose Morbus Crohn mit Befall des Colon sigmoideum und Colon ascendens sowie extraintestinaler Hautmanifestation (Pyoderma gangraenosum) gestellt und mit Steroiden systemisch behandelt. Nach Standarddiagnostik im Juni 2015 mittels Röntgen-Thorax (bis auf kleine Randwinkelergüsse unauffällig), Quantiferon-Test (o.p.B.) und negativer Hepatitis-Serologie erfolgte im Juli/August 2015 die Einleitung einer Infliximab Therapie (Woche 0, 2 und 6). Im September traten zunehmende Belastungsdyspnoe und Husten mit klarem Auswurf auf, so dass ambulant antibiotisch behandelt wurde. Im Oktober erfolgte bei zunehmender Dyspnoe unter antibiotischer Therapie die stationäre Aufnahme. Mikrobiologie und Virologie erbrachten keinen Erregernachweis, im CT Thorax zeigte sich eine Lungenfibrose, so dass eine Steroidstoßtherapie unter Schutz mit Breitbandantibiotika begonnen wurde. In der Lungenfunktion zeigten sich eine Restriktion und schwere Diffusionsstörung, in der Bronchoskopie eine leichte chronische Bronchitis. Bei zunehmender Verschlechterung mit Ausbildung einer globalen respiratorischen Insuffizienz wurde der Patient intensivpflichtig und musste nicht invasiv maskenbeatmet werden (NIV). Bei

progressiver Verschlechterung unter NIV erfolgte die Entscheidung zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) und anschließenden Verlegung in ein Lungentransplantationszentrum.

Zusammenfassung: Die schnell fortschreitende interstitielle Lungenfibrose und Pneumonitis ist eine seltene doch lebensbedrohliche Nebenwirkung einer TNF-alpha Inhibitor Therapie mit Remicade. Der vorliegende Fall zeigt einen besonders dramatischen Verlauf dieser gefürchteten Nebenwirkung und belegt die Bedeutung einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung v.a. bei Patienten mit pulmonalen Risikofaktoren.

P033

Die Behandlung der therapierefraktären Hypercholesterinämie mit proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)-Antikörpern bei Hochrisikopatienten – Effektivität und Verträglichkeit im klinischen Alltag

T. Hollstein¹, D. Spira¹, N. Buchmann¹, N. El-Zidy Ibrahim¹, T. Bobbert¹, E. Steinhagen-Thiessen¹, U. Kassner¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum, Berlin, Deutschland

Einleitung: Seit kurzen stehen zur Behandlung der therapierefraktären Hypercholesterinämie mit Evolocumab und Alirocumab zwei inhibierende vollhumane anti-PCSK9 Antikörper (PCSK9-I) zur Verfügung. Wirkungsgrundlage ist die Hemmung des von Hepatozyten synthetisierten Proteins PCSK9, das den Abbau von Low Density Lipoprotein (LDL)-Rezeptoren fördert. Dies führt zu einer Senkung von LDL-Cholesterin (LDL-C) im Blut. In bisherigen Studien sind mediane LDL-C-Senkungsraten von 60% nachgewiesen. Weiterhin sind Effekte auf Gesamt-Cholesterin (GChol), HDL-C, Triglyceride, Apolipoprotein B (ApoB), Apolipoprotein A1 (ApoA1) und Lipoprotein(a) [Lp(a)] bekannt. Das Ziel dieser Arbeit ist die unabhängige Untersuchung von Verträglichkeit und Effektivität von PCSK9-I in der täglichen Praxis. Zusätzlich soll erhoben werden, inwieweit unterschiedliche Parameter (ApoE-Genvariante, Begleitmedikation) die Wirkung von PCSK9-I beeinflussen.

Patienten und Methoden: Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko gemäß der European Society of Cardiology (ESC)-Kriterien, die die angestrebten LDL-C-Zielwerte unter maximal möglicher lipidsenkender Therapie nicht erreichen oder statinintolerant sind, sowie Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und entsprechendem Risiko werden zur Behandlung selektiert. Vor erstmaliger PCSK9-I-Gabe und einen Monat danach findet eine klinisch indizierte Laboruntersuchung statt, in der verschiedene Laborparameter (inkl. ApoE-Genetik) bestimmt werden. Weiterhin werden die Patienten 14 Tage, 1 Monat und 3 Monate nach der ersten Injektion nach auftretenden Nebenwirkungen gefragt. Diese werden auf einem standardisierten Fragebogen erfasst.

Ergebnisse: Erste Daten von derzeit 50 eingeschlossenen Patienten zeigen eine signifikante Reduktion bei folgenden Laborparametern: GChol 37,9%, LDL-C 50,7%, ApoB 52,8%, Lp(a) 32,7%, Creatinkinase 20,2%, Alanin-Aminotransferase (ALT) 22,8% und Aspartat-Aminotransferase (AST) 23%. HDL, Triglyceride, Kreatinin, Gamma-GT, C-Reaktives Protein, Thyreotropin (TSH) und Glykohämoglobin HbA1c werden nicht beeinflusst. Für weitere untersuchte Laborparameter liegen die Ergebnisse noch nicht vor. Die Patienten haben die Behandlung mit PCSK9-I im ersten Monat gut vertragen.

Zusammenfassung: Die ersten Ergebnisse der Messung von GChol, LDL-C, ApoB und Lp(a) entsprechen bisher veröffentlichten Daten und bestätigen insbesondere die beschriebene LDL-C-Senkung durch PCSK9-I. Ein in vorigen Studien festgestellter Effekt auf HDL und Triglyceride konnte bisher nicht gezeigt werden. Interessanterweise zeigt

te sich eine signifikante Reduktion der Transaminasen sowie der Creatinkinase nach 1 Monat Anwendung. Dies könnte ein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung von Leber- und Muskelfunktion durch PCSK9-I sein. Aufgrund der kleinen Gruppengröße sind aktuell nur begrenzte Aussagen möglich. Bis zur Veröffentlichung des Posters erreichen wir größere Patientenzahlen, was uns genauere Aussagen zur Effektivität und Verträglichkeit von PCSK9-I erlaubt.

P034 Training in normobarer Hypoxie und sein Einfluss auf die autonomen Dysbalancen bei gesunden Probanden - eine prospektive Studie

T. Ziem¹, K. Hottenrott¹, M. Sudau², J. Mittag², D. Dumbrava², K. Werdan³, H. Schmidt², U. Müller-Werdan⁴

¹Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Deutschland

²Klinikum Magdeburg gmbh, Kardiologie / Zentrum für Innere Medizin, Magdeburg, Deutschland

³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik und Poliklinik für Inn. Medizin, Kardio., Angio. und Kardio. Ints.Med., Halle an der Saale, Deutschland

⁴Lehrstuhl für Geriatrie der Charité und Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Positive Erfolge durch Hypoxietraining zeigen sich unter anderem bei der Behandlung von Übergewicht, gestörter Glukosetoleranz und erhöhten Blutfettwerten. Hypoxietraining kann durch positive Beeinflussung der Risikofaktoren auch für herzkranken Patienten von Vorteil sein. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind oft mit einer autonomen Dysfunktion vergesellschaftet. Bisher gibt es wenige Erkenntnisse über die Veränderungen der autonomen Funktionen durch ein Training unter simulierten Höhenbedingungen.

Methodik: In der vorliegenden Arbeit wurden 24 gesunde Probanden prospektiv auf die Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität [HRV] und peripheren hypoxischen Chemoreflexsensitivität [pCRS] durch ein vierwöchiges Ausdauertraining untersucht. Die Probanden absolvierten das Training unter normobaren hypoxischen (n=12) oder normobaren normoxischen Bedingungen (n=12). Die HRV wurde entsprechend der Leitlinie bestimmt. Die pCRS wurde mit Hilfe der peripher hypoxischen Testmethode evaluiert.

Ergebnisse: SDNN Prä/Post [118,9±44,8 vs. 162,8±90,4 ms, p=0,1], RMSSD Prä/Post [117,3±66,6 vs. 193,6±182,8 ms, p=0,2] und HF Prä/Post [578,1±755,2 vs. 2020,3±42148,7 ms², p=0,1] verbesserten sich nach normoxischen Training. Tendenziell zeigte sich auch nach Training unter Hypoxie eine höhere SDNN Prä/Post [102,5±38,6 vs. 114,9±42,7 ms, p=0,4], RMSSD Prä/Post [102,2±51,5 vs. 120,3±63,6 ms, p=0,4] und HF Prä/Post [3713,2±2808,9 vs. 5084,5±4223,9 ms², p=0,3]. In der Hypoxiegruppe erhöhte sich das LF/HF-Verhältnis tendenziell Prä/Post [1,3±1,4 vs. 1,8±1,1, p=0,5] und es kam zu einem tendenziellen Anstieg der pCRS Prä/Post [0,35±0,18 vs. 0,51±0,34 l · min⁻¹ · %SaO₂-1, p=0,2].

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass vor allem der Trainingseffekt entscheidend für die kardiovaskuläre Prävention ist und ein zusätzlicher Hypoxiereiz zu einer eher ungünstigen autonomen Dysbalance führt. Dies sollte beim Training herzkranker Patienten beachtet werden

P035

Kasuistik: Erste Gentherapie in Deutschland mit Tiparvovec bei einer Patientin mit familiärer Lipoproteinlipasedefizienz und rezidivierenden Pankreatitiden

u. Kassner¹, T. Hollstein¹, M. Wühle-Demuth¹, I. Demuth², E. Steinhagen-Thiessen³

¹Charité - Universitätsklinikum Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Stoffwechselzentrum Lipidambulanz, Berlin, Deutschland

²Charité - Universitätsklinikum Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Forschungsgruppe Geriatrie/Berliner Alterstudie II und Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Berlin, Deutschland

³Charité Campus Virchow-Klinikum, Stoffwechselzentrum Lipidambulanz und Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Familiäre Lipoproteinlipasedefizienz (LPLD) (FLD, MIM 238600) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch homozygote oder compound heterozygote Mutationen im LPL-Gen verursacht wird. Typisch sind Chylomikronämie und stark erhöhte Triglyzeride (TG). Das klinische Bild (wie z.B. eruptive Xanthome) variiert. Die schwerwiegendste Komplikation stellen rezidivierende Pankreatitiden dar. Basis der -Therapie ist eine konsequent fettarme Diät mit komplexen Kohlenhydraten, Alkoholkarenz und regelmäßiger Sport. Medikamentös werden Fibrate und Omega-3-Fettsäuren eingesetzt. Das Ansprechen darauf ist allerdings oft unzureichend. Seit November 2014 steht in Deutschland die weltweit erste, zugelassene Gentherapie mit Alipogentiparvovec (Glybera®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit genetisch bestätigter LPLD zur Verfügung, die trotz fettarmer Diät an schweren oder rezidivierenden Pankreatitiden leiden. Dabei wird über einen viralen AAV1-Vektor (Adenoassoziiertes Virus vom Serotyp 1) funktionierende Geninformation des humanen LPL-Gens S447X in die Muskelzellen eingeschleust. In klinischen Studien konnte eine deutliche Reduktion von akuten Pankreatitiden in einem Zeitraum von bis zu 6 Jahren beobachtet werden.

Fallbericht: In unserer Ambulanz stellte sich eine 43-jährige Patientin mit bereits seit dem Kindesalter bekannter compound-heterozygoter LPLD vor. Die LPL-Proteinmasse betrug 55,1 ng/ml (19,6% vom Normwert). In der Vorgeschichte litt die Patientin an mehr als 40 akuten Pankreatitiden. Die erste Pankreatitis ereignete sich während der ersten Schwangerschaft. Trotz optimaler fettarmer Ernährung in Kombination mit komplexen Kohlenhydraten, konsequenter sportlicher Aktivität und einer lipidsenkenden Medikation mit Fenofibrat 160 mg/d und Omega-3-Fettsäuren 6 g/d, lagen die Triglyceridspiegel nie unter 2400 mg/dl. Die Patientin litt weiterhin unter rezidivierenden Pankreatitiden. Im Zeitraum von 09/2012 bis 08/2015 erhielt sie zusätzlich 150 Lipidapheresen mit immer noch unzureichender TG-Senkung (im Mittel bei 2931 mg/dl). Nach Einschluss der Patientin in das GENIALL (Genethrapy in the Mangement of LPLD)-Register wurde die Therapie mit Alipogentiparvovec für September 2015 geplant. 4 Tage vor Therapie wurde mit der immunsuppressiven Therapie begonnen. Unter periduraler Anästhesie und sterilen Bedingungen verabreichten wir 40 Injektionen mit Alipogentiparvovec ultraschallkontrolliert in beide Oberschenkelmuskel. Die Behandlung verlief komplikationslos und die Patientin konnte bereits am zweiten Tag wieder entlassen werden. Im weiteren Verlauf senkten sich die TG-Werte innerhalb eines Monats auf 997 mg/dl. Aktuell ist die Patientin klinisch stabil.

Zusammenfassung: Die weltweit erste Gabe von zugelassenem Alipogentiparvovec führte bei unserer Patientin zur klinischen Verbesserung bei guter Verträglichkeit der Therapie. Zur Beurteilung des Therapieerfolges muss der Langzeitverlauf abgewartet werden.

P036

Viszeralarterienaneurysma im Rahmen einer unizentrischen konsekutiven Patientenkohorte als Teil einer laufenden gefäßmedizinisch-spezifischen, klinisch-systematischen prospektiven Observationsstudie

V. Scholtz¹, F. Meyer¹, A. Udelnow¹, Z. Halloul¹

¹Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Allgemein-, Viszeral- & Gefäßchirurgie, Magdeburg, Deutschland

Einleitung: Viszeralarterienaneurysmen sind seltene Krankheitsbilder und stellen eine Herausforderung für den praktizierenden Gefäßchirurgen dar, da sie ein größen- und konfigurationsabhängiges Potenzial haben zu rupturieren und eine anspruchsvolle interdisziplinäre Versorgung erfordern.

Ziel, Patienten & Methode: Über einen definierten Beobachtungszeitraum wurden mittels einer aus dem gefäßmedizinischen Patientenaufkommen herausgestellten konsekutiven Kohorte ausgewählter Fälle mit bildgebend gesichertem Viszeralarterienaneurysma im Rahmen einer systematisch-klinischen unizentrischen prospektiven Observationsstudie an einem universitären chirurgischen (tertiären) Zentrum Spektrum (Symptomatik, Häufigkeit) und Diagnostik der unterschiedlichen Aneurysmalokalisationen sowie der postinterventionellen Verlauf der jeweils befundgerecht angewandten diversen Therapieoptionen analysiert, um die Vorgehensweisen (konservativ, interventionell-radiologisch, offen-gefäßchirurgisch) hinsichtlich der Entscheidungskriterien und ihres frühen postinterventionellen Outcomes (anhand von Komplikationsrate, periinterventioneller Morbidität und Hospitalletalität) Literaturangaben gegenüberzustellen.

Ergebnisse: Über einen 14-Jahreszeitraum wurden 22 Patienten eingeschlossen (12 Männer / 10 Frauen; Durchschnittsalter: 54,3 [Spannbreite: 22-76 Jahre]). Am häufigsten waren Viszeralarterienaneurysmen mit 50 % an der A. lienalis lokalisiert, in jeweils 13,6 % (n=3/22) die A. gastroduodenalis, die A. hepatica propria, die A. renalis dextra und in 9,1 % (n=2/22) die A. mesenterica superior betroffen. Die Mehrzahl der Patienten (54,5 %) wurde interventionell-radiologisch behandelt, 31,8 % offen-chirurgisch therapiert und 13,6 % konservativ mittels Verlaufsbeobachtung betreut. Die Majorkomplikationsrate betrug 21,1 % (n=4/19) und die Gesamthospitalletalität 9,1 % (n=2/22).

Schlussfolgerung: Die Entscheidung für und Wahl des spezifischen therapeutischen Vorgehens sollte i) nach adäquater bildgebender Diagnostik (transabdominaler Ultraschall, MR-Angiographie, Duplex-Sonographie, ggf. CT-A / DSA), ii) angebunden an ein gefäßchirurgisches Zentrum, iii) befundadaptiert (insbesondere nach Größe / spezifischer Rupturwahrscheinlichkeit [CAVE: Gravidität]) und iv) angepasst an das individuelle Risikoprofil des Patienten sowie v) unter angemessener Nutzung der vorhandenen Therapieoptionen (konservativ vs. interventionell; interventionell-radiologische [endovaskuläres Repair mittels Embolisation, Stent oder Prothesenstent] vs. offene Versorgung [nach Stufenschema]; offene Gefäßligatur vs. -rekonstruktion nach Aneurysmaausschaltung) bei suffizienter Qualitätssicherung der Behandlungsergebnisse als auch duplexsonografischer (ggf. MR-angiografischer) Nachsorge in angemessenen Untersuchungsintervallen mit empfehlenswerter gefäßchirurgischer Sprechstundenanbindung vorgenommen werden.

P037

Der Gamma-Sekretase-Inhibitor (GSI IX) blockiert den Notch- und Wnt-Beta-Catenin Signalweg in CD44+ Tumorstammzellen beim Magenkarzinom

S. Barat¹, X. Chen¹, K. Bui¹, P. Bozko¹, M. Christgen², T. Krech³, N. Malek¹, R. Plentz¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin, Tübingen, Deutschland

²Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Einleitung: Magenkrebs ist weltweit die zweithäufigste Ursache aller Krebs Todesfälle. Es ist bekannt, dass Tumorstammzellen auch beim Magenkrebs für Metastasierung und Therapieresistenz verantwortlich sind. Ferner konnte demonstriert werden, dass sowohl der Notch- als auch Wnt-Beta-Catenin-Signalweg wichtig für die Initiierung und die Aufrechterhaltung von Tumorstammzellen sind.

Material und Methoden: Wir analysierten die CD44 und Hes1 Expression in humanem Magenkarzinomgewebe und untersuchten den Gamma-Sekretase-Inhibitor (GSI IX) in MKN CD44+ / Hes1+ Zellen und in einem Xenograft Mausmodell.

Ergebnisse: Patienten mit Expression von CD44 und Hes1 zeigten ein signifikant vermindertes Überleben. CD44+ Zellen zeigten eine erhöhte Hes1 Expression im Vergleich zu CD44- Zellen. Eine Therapie mit GSI IX konnte die Zellproliferation, Migration, Invasion und das Wachstum von Tumorsphären erfolgreich inhibieren. Es konnte auch demonstriert werden, dass Notch1 eine entscheidende Rolle in diesem Zusammenhang und zur Beziehung / Vermittlung zum Wnt-Beta-Catenin Signalweg spielt. Eine Runterregulation von CD44 und Notch1 mittels siRNA Technologie führte zu einer Inhibition von nachgeschalteten Genen und bestätigte unsere Hypothese eines CD44 vermittelten Signalwegs beim Magenkarzinom.

Schlussfolgerung: Die Expression von CD44 und Hes1 ist assoziiert mit dem Gesamtüberleben von Patienten mit Magenkrebs. Unsere Daten unterstützen somit den Stellenwert von CD44+ Zellen beim Magenkarzinom und zeigen erstmals auch eine Verbindung zwischen dem Notch und Wnt-Beta-Catenin Signalweg. GSI IX könnte möglicherweise eine neue personalisierte / zielgerichtete Therapie beim humanen Magenkrebs darstellen.

P038

Klinisch relevante Verschlechterung von Patienten mit COPD unter Behandlung mit Umeclidinium/Vilanterol, Tiotropium oder Placebo: Gepoolte Daten

M. Maleki-Yazdi¹, D. Singh², A. Anzueto³, L. Tombs⁴, I. Naya⁴, S. Harris⁵, A. Iqbal⁵, M. Rolke⁶

¹University of Toronto, Women's College Hospital, Division of Respiratory Medicine, Toronto, Kanada

²University of Manchester, Medicines Evaluation Unit, Manchester, United Kingdom

³Audie L. Murphy Hospital, San Antonio, USA

⁴GlaxoSmithKline, Respiratory Medicines Development Centre, Stockley park, United Kingdom

⁵GlaxoSmithKline, Respiratory and Immuno-Inflammation, Research Triangle Park, USA

⁶Praxis für Pneumologie und Allergologie, Aschaffenburg, Deutschland

Dr. med. M. Rolke präsentiert diesen deutschen ENCORE-Abstract im Namen aller Autoren. Dr. Rolke ist Pneumologe und Allergologe mit Sitz in Aschaffenburg.

Hintergrund: Untersuchung der Wirksamkeit von Umeclidinium/Vilanterol (UMEC/VI) in der Prävention von klinisch relevanten Verschlechterungen (KRV) in Intent-to-treat (ITT) und Erhaltungstherapie-naïven (EN) Populationen mit COPD.

Methoden: Post-hoc Analyse von vier verblindeten, parallelen Studien über 24 Wochen zum Vergleich von UMEC/VI 62,5/25µg vs. Tiotropium (TIO) 18µg (3 Studien) oder Placebo (PBO; 1 Studie). Das primäre Ziel war der Vergleich des Anteils der Patienten mit ≥ 1 KRV (kombinierter Endpunkt: Abfall des Talspiegels des forcierten expiratorischen Volumens in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 100 ml gegenüber Baseline und/oder Anstieg des St Georges Respiratory Questionnaire Summenscores von ≥ 4 Einheiten gegenüber Baseline und/oder eine moderate/schwere COPD-Exazerbation).

Ergebnisse: Die Differenz (least squares means) des FEV₁-Talspiegels in Woche 24 unter UMEC/VI vs. TIO betrug 95ml in der ITT- und 146ml in der EN-Population (beide $p < 0,001$). Im Vergleich von UMEC/VI vs. PBO betrug die Differenz des FEV₁-Talspiegels 167ml in der ITT- und 156ml in der EN-Population (beide $p < 0,001$). In beiden Populationen war das Risiko für das Auftreten einer KRV statistisch signifikant niedriger für UMEC/VI vs. TIO oder PBO (basierend auf einer Analyse der Zeit bis zur ersten KRV; ITT-Population: UMEC/VI vs. TIO: 41 vs. 56%; HR: 0,62 [0,54; 0,71]; UMEC/VI vs. PBO: 44 vs. 75%; HR: 0,37 [0,30; 0,45]; EN-Population: UMEC/VI vs. TIO: 41 vs. 55%; HR: 0,66 [0,51; 0,85]; UMEC/VI vs. PBO: 49 vs. 72%; HR: 0,45 [0,33; 0,62]; alle $p < 0,001$). Die Therapie-arme unterschieden sich nicht bezüglich unerwünschter Ereignisse.

Schlussfolgerungen: Die Zweifachtherapie mit UMEC/VI reduzierte das Risiko für eine KRV bei COPD vs. TIO oder PBO sowohl in der ITT als auch in der EN-Population. Unterstützt durch GSK. NCT/GSK Studien: 01316900/113360; 01316913/113374; 01777334/117115, 01313650/113373.

Dieser Abstract wurde zuvor auf dem ERS-Kongress 2015 in Amsterdam, Niederlande, präsentiert ([PA1001] Clinically important deterioration in patients with COPD using umeclidinium/vilanterol, tiotropium or placebo: pooled data)

P039

Myokardiale Deformation während Ergometerbelastung im MRT

V. Stahnke¹, J. Kowallick¹, T. von Loesch¹, M. Steinmetz², A. Zapf³, J. Lotz¹, A. Schuster⁴, C. Unterberg-Buchwald⁵

¹UMG, Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland

²UMG, Pädiatrische Kardiologie, Göttingen, Deutschland

³Abteilung med. Statistik, Göttingen, Deutschland

⁴UMG, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

⁵UMG, Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie; Abteilung Kardiologie und Pneu, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Zur Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion haben sich myokardiale strain Werte als Parameter erwiesen, die früher als die globale Ejektionsfraktion verändert sind. Neben der Echokardiographie können diese Parameter auch in kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) gewonnen werden. Da neuerdings auch eine Liegend-Ergometerbelastung (ERGO) im MRT möglich ist, haben wir linksventrikuläre strain Werte im MRT unter ERGO bestimmt.

Methoden: 15 gesunde Probanden (P) wurden in einem 3 T Gerät während ERGO (Ergometer Lode, Niederlande) gescannt. Nach mindestens 3 minütiger Belastung wurde diese für die Bildaquisition unterbrochen, um Artefakte zu reduzieren und dann sofort wieder aufgenommen. Mittels kardialen Magnetresonanz feature tracking (CMR-FT; Tom Tec, Deutschland) erfolgte die Analyse des globalen longitudinalen strain (EII) aus dem 4- und 2-Kammerblick, die des globalen radialen (Err) und des globalen circumferentiellen strain (Ecc) aus dem Kurzachsenstapel (SA) des linken Ventrikels (LV). Aus dem SA wurden die LV-Volumina endsystolischer (ESVI) und enddiastolischer Volumenindex (EDVI), Schlagvolumenindex (SVI) und Ejektionsfraktion (EF) (Qmass Medis, Niederlande) ermittelt.

Ergebnisse: Die CMR-FT Analyse gelang bei allen P in Ruhe. Bei 50 Watt (W) mussten die MRT-Bilder bei zwei, bei 100 W bei vier P wegen erheblicher Atmungsartefakte ausgeschlossen werden. Alle strain-Werte (Ecc, Err und EII) nehmen unter 50 W (gepaarter t-Test) signifikant gegenüber Ruhe zu, bei 100 W kommt es gegenüber 50 W zu keiner weiteren Zunahme. Nach einem initialen Anstieg des EDVI unter moderater Belastung nimmt der EDVI bei zunehmender HF und Belastung ab.

Zusammenfassung: Es ist möglich CMR-Bilder, die während Liegendergometrie im MR-Gerät entstehen, mittels CMR-FT zu analysieren. Dabei kommt es bei gesunden Probanden zunächst bis zu 50 W zu einer Zunahme der strain Werte, die bei weiterer Steigerung der Belastung auf 100 W ein Plateau zeigen. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven und insbesondere an Patienten mit systolischer oder diastolischer Dysfunktion sind geplant. Die wesentliche Limitierung der Methode durch Atmungsartefakte lässt sich vielleicht durch real-time Aquisitionstechnik lösen.

Mittelwert ± SD	Ruhe	50W	100 W	50W vs oW	100W vs oW	100W vs 50W
				p-Werte		
HF [Schläge/min]	59,6 ± 12,4	93,8 ± 14,8	116,8 ± 12,3	<0,001	<0,001	<0,001
EDVI [ml/m ²]	86,3 ± 12,2	90,7 ± 8,2	80,7 ± 13,0	n.s.	n.s.	0,004
ESVI [ml/m ²]	29,1 ± 5,3	23,9 ± 6,0	21,7 ± 6,8	<0,001	<0,001	n.s.
SVI [ml/m ²]	57,5 ± 10,7	66,8 ± 5,0	59,8 ± 13,1	0,01	n.s.	0,07
EF [%]	66,4 ± 5,6	73,9 ± 4,6	72,9 ± 9,0	<0,001	0,025	n.s.
Ecc [%]	-20,4 ± 2,7	-26,4 ± 2,8	-27,7 ± 2,7	<0,001	<0,001	n.s.
Err [%]	26,8 ± 4,9	30,3 ± 5,2	33,5 ± 9,4	0,034	0,034	n.s.
EII [%]	-18,9 ± 2,9	-26,5 ± 4,5	-27,9 ± 4,4	<0,001	<0,001	n.s.

Tabelle 1: Herzfrequenz, Volumina und strain Werte in Ruhe, unter 50 und 100 W (Mittelwerte ± SD); p> 0,05 ist n.s.

P040

Präferenz von COPD-Patienten für eine Therapie mit einer Indacaterol/Glycopyrronium Fixdosiskombination im Vergleich zu einer Tiotropiummonotherapie – die FAVOR-Studie

P. Kardos¹, I. Hagedorn²

¹Gemeinschaftspraxis und Rotkreuzkrankenhaus Maingau, Allergologie, Pneumologie & Schlafmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

²Novartis Pharma GmbH, Klinische Forschung, Nürnberg, Deutschland

Einleitung: Aktuelle COPD-Leitlinien empfehlen bei der Auswahl des Medikaments und Inhalators die Meinung des Patienten mit zu berücksichtigen. Denn eine von beiden Seiten getragene Entscheidung fördert nachweislich die Adhärenz und könnte den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen. Allerdings ist zurzeit unklar, ob sich die gezeigte Überlegenheit der Fixdosiskombination aus dem langwirksamen β_2 -Agonist Indacaterol und dem langwirksamen Muscarinrezeptorantagonist Glycopyrronium (IND/GLY) gegenüber der Monotherapie mit dem langwirksamen Muscarinrezeptorantagonist Tiotropium (TIO) hinsichtlich Lungenfunktion auch in einer Präferenz des Patienten für IND/GLY äußert. Diese Studie untersuchte daher die Patientenpräferenz für eine IND/GLY- bzw. TIO-Therapie bei Patienten, die unter einer TIO-Behandlung eine hohe Symptomlast aufwiesen.

Methodik: Diese unverblindete, multizentrische Cross-Over-Studie schloss Patienten mit moderater bis schwerer Atemwegsobstruktion und einem CAT (COPD Assessment Test) Score ≥ 10 , als das Maß für eine hohe Symptomatik, ein. Die Patienten wurden jeweils 4 Wochen in randomisierter Reihenfolge mit 1x tägl. IND/GLY (110/50 μ g), gefolgt von 1x tägl. TIO (18 μ g) behandelt. Um die Therapiepräferenz und -zufriedenheit des Patienten als sekundären bzw. explorativen Endpunkt zu bestimmen, wurden validierte und neuartige Fragebögen verwendet. Als primärer Endpunkt wurde FEV₁ (1 h post-Inhalation) nach 4 Wochen untersucht.

Ergebnisse: Von 88 randomisierten Patienten (Durchschnittsalter: 65 Jahre; post-Bronchodilatator FEV₁: 57,7% vom Soll; mittlerer CAT Score: 17,6, mittlere Zeit auf einer TIO-Therapie vor Studienstart: 2,5 Jahre) beendeten 87 die Studie. FEV₁ (1 h post-Inhalation) war nach 4-wöchiger Therapie mit IND/GLY signifikant höher als mit TIO (LSM Differenz, 81 ml; $p=0.0017$). Eine höhere Anzahl von Patienten favorisierte IND/GLY (67,0%) gegenüber TIO (29,5%). Als sehr wichtigen/wichtigen Grund für die Präferenz von IND/GLY gaben 91,5% der Pat. Reduktion der Dyspnoe an.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass neben der Lungenfunktion auch patientenbezogene Endpunkte durch IND/GLY im Vergleich zu TIO verbessert werden. Inwiefern die patientenpräferierte Therapie die Adhärenz und den Krankheitsverlauf der COPD nachhaltig beeinflussen würde, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Posterbegehung Versorgungsforschung

P041

Comparison of complications and patient outcome after implantation of drug-eluting intracoronary stents

N. Oberberg¹, M. Brand¹, T. Butz¹, J. Nölke¹, M. Christ¹, M. Grett¹, M. Beko¹, R. Wennemann¹, H. Trappe¹

¹Ruhr-Universität Bochum/ Marienhospital Herne, Kardiologie und Angiologie, Herne, Deutschland

Purpose: There is ongoing debate regarding postinterventional care after implantation of drug-eluting intracoronary stents (DES). The aim of this retrospective study is to evaluate and compare the periprocedural complications as well as patient outcome after DES-implantation.

Beyond, the benefit of invasive follow-up after complex coronary intervention is analysed. The following work shows first results after 296 coronary interventions.

Methods: A retrospective analysis of patients with coronary artery disease (CAD) that were treated with drug-eluting intracoronary stents in a 5.5 year period (01/2009 – 08/2014) was performed at our university hospital, that treats more than 25,000 pts per year. Patient characteristics and (peri-)procedural parameters were evaluated by reviewing the heart catheter reports and patient charts. Target lesion failure (TLF) as composite endpoint including clinically-driven target lesion revascularization, target-vessel myocardial infarction and cardiac death was chosen as primary outcome. For each implanted stent the invasive Follow-Up was analysed separately and results were compared according to stage of angina pectoris (using the CCS-classification) at admission.

Results: By now, 138 patients [male $n=100$ (72,5%); mean Age 66.6 years $\pm 10,88$] with 296 DES-Implantations [first generation, 146 (54,3%); second generation 135 (50,2%)] were analysed. The most frequent complication during DES-implantation was coronary dissection with $n=9$ (3,3%) and $n=6$ (2,2%) in first and second generation DES, respectively. The median duration of invasive follow-up was 285 days (IQR 44, 362). There was no significant difference in the rate of TLF for first ($n=6$; 2,2%) and second ($n=4$; 1,5%) generation DES. In patients presenting with CCS stage 1 at the time of invasive follow-up no TLF or significant restenosis was seen.

Conclusions: At this point of the study the rate of TLF after DES-implantation is low and no significant difference is seen between first and second generation DES regarding this endpoint. A routine invasive follow-up in patients after complex DES-implantation presenting with angina pectoris graded as CCS 1 should be carefully indicated as no TLF or significant restenosis was seen in this patient collective.

P042

Defizite in der Allergiediagnostik bei schweren Asthmatikern in Deutschland

J. Schreiber¹, K. Garg²

¹Universitätsklinikum Magdeburg, Pneumologie, Magdeburg, Deutschland

²Novartis Pharma GmbH, Respiratory, Nürnberg, Deutschland

Einführung: Eine sorgfältige Bewertung der allergischen Sensibilisierung ist für die Behandlung des schweren Asthmas unumgänglich. Neben den saisonalen Allergenen müssen dabei auch ganzjährige Allergene berücksichtigt werden. Das deutsche Rückerstattungssystem der Krankenkassen sieht jedoch nur eine Rückerstattung von 8 Allergentestungen pro Patient und Quartal vor, wodurch relevante Allergene über die 8 häufigsten hinaus oft nicht untersucht werden.

Zielsetzung: Das Ziel dieses laufenden Projektes ist es, Daten über den Sensibilisierungsstatus von 35 ganzjährigen Aeroallergenen bei Patienten mit schwerem Asthma, bei denen durch bisherige Testungen kein perenniales Aeroallergen identifiziert wurde, zu gewinnen.

Methoden: Es wird auf 35 lokal verbreitete ganzjährige Aeroallergene (Milben, Pilze, tierische Epithelzellen, Insekten) mittels Immulite® (spezifisches IgE im Blut) in 600 Patienten in Deutschland mit schwerem Asthma, die in vorangegangenen Allergietests durch einen Skin-Prick-Test oder Analyse von spezifischem IgE negative Ergebnisse erlangt hatten, getestet. Des Weiteren werden die absoluten IgE-Spiegel ermittelt und eine allgemeine Anamnese anhand eines Dokumentationsbogens erstellt. Hierin werden Daten u.a. zur Asthmakontrolle, Symptomatik, Lungenfunktion, allergischen Komorbiditäten und Begleitmedikation erfasst.

Ergebnisse: Bis heute (November 2015) wurden 267 Patienten in das Projekt eingeschlossen. Davon zeigten 61% mindestens eine Sensibilisierung auf ein ganzjähriges Aeroallergen. Eine Zwischenanalyse vom Juni 2015 mit 156 Patienten zeigte, dass die meisten Sensibilisierungen in den Bereichen *Aspergillus fumigatus* (17,2%), *Rhizopus nigricans* (14,8%), Katzenschuppen (12,3%), Hundeschuppen (10,6%) und *Dermatophagoides farinae* (9,8%) gefunden wurden. Gemäß den GINA-Leitlinien zur Beurteilung der Asthmakontrolle, wurden 85,3% der Patienten entweder als teilweise kontrolliert oder als unkontrolliert eingestuft und 54,4% hatten mindestens zwei Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten. Diese Ergebnisse verdeutlichen eine mangelnde Diagnostik hinsichtlich ganzjähriger Aeroallergene bei Patienten mit schwerem Asthma in Deutschland. Erfassung des allergischen Status ist von entscheidender Bedeutung, um die optimalen Behandlungsoptionen für den Asthmatiker zu erwägen.

P043

Patientensicherheit im Fokus: Auswirkungen von 6 Jahren strukturiertem Simulationstraining im Rettungsdienst

M. Zimmer¹, R. Waßmer², D. Oberndörfer³, V. Wilcken⁴, L. Latasch⁵

¹Ketteler Krankenhaus Offenbach, Medizinische Klinik I, Offenbach, Deutschland

²Malteser Krankenhaus St. Johannes Karmenz, Abteilung für Innere Medizin, Dresden, Deutschland

³Frankfurter Institut für Rettungsmedizin & Notfallversorgung (FIRN), Branddirektion Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁴Frankfurter Institut für Rettungsmedizin & Notfallversorgung (FIRN), Branddirektion Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁵Amt für Gesundheit Frankfurt am Main, Frankfurt, Deutschland

Fragestellung: Der Rettungsdienst als Hochrisikoarbeitsplatz kann potentiell die Patientensicherheit gefährden. Seit sechs Jahren wird im Frankfurter Rettungsdienst ein strukturiertes, jährliches Simulationstraining durchgeführt, um die Patientensicherheit zu erhöhen. Ziel unserer Studie ist die Bestimmung der Effektivität des Simulationstrainings in Bezug auf unerwünschte Ereignisse und negative Kommunikationsereignisse. Zudem sollte die Einstellung der Rettungsdienstmitarbeiter zu diesem Simulationsprogramm eruiert werden.

Methoden: Rettungsassistenten der Berufswehr Frankfurter nahmen im Abstand von sechs Jahren an einer videogestützten Studiensimulation teil. Die Studiensimulationen fanden während den Jahresfortbildungen statt und unterschied sich für die freiwilligen Teilnehmer nicht von den jährlichen Simulationen. Die Studie war einfach verblindet. Wir testeten mit dem Shapiro-Wilk Test auf eine Gaußsche Verteilung und bestimmten die Signifikanz der Mittelwerte mit dem Welch-Test (α -Fehler 0,05). Wir verwendeten für die Berechnungen BIAS für Windows 11.01 (epsilon-Verlag, Goethe-Universität, Frankfurt).

Ergebnisse: 2008 nahmen 18 Zweierteams an der Studie teil, wobei im Mittel $8,0 \pm 3,9$ (KI 6,1–9,8) unerwünschte Ereignisse und $3,9 \pm 1,6$ (KI 3,1–4,6) negative Kommunikationsereignisse registriert werden konnten. 2014 nahmen 18 Zweierteams teil, bei denen im Mittel $2,8 \pm 1,2$ (KI 2,2–3,4) ($p < 0,01$) unerwünschte Ereignisse und $3,8 \pm 2,3$ (KI 3,6–4,2) ($p = 0,91$) negative Kommunikationsereignisse registriert werden konnten. Während 2008 66,6% der Teilnehmer die Simulationen als Bereicherung ansahen, waren es 2014 88,8%. Die Zufriedenheit mit dem simulierten Einsatzablauf änderte sich von 83,3% zu 80,5%. Der Wunsch nach einer Nachbesprechung wandelte sich von 77,7% zu 61,1%. Das Gefühl der Kontrolle über das Geschehen lag anfänglich bei 86,1% der Teilnehmer vor, später bei 91,6%. Die Einschätzung der eigenen Leistung innerhalb einer Simulation lag 2008 bei $77,8 \pm 12,8\%$ (KI 73,8–81,8) und 2014 bei $84,1 \pm 11,2\%$ (KI 72,9–95,3) ($p = 0,038$).

Schlussfolgerung: Das Simulationstraining erfreute sich einer hohen Akzeptanz unter den Rettungsassistenten. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse konnte deutlich reduziert werden. Dies gilt jedoch nicht für negative Kommunikationsereignisse. Die Teilnehmer schienen kein Gespür für ihr Kommunikationsverhalten zu besitzen. Daher sollte das jährliche Simulationstraining um den Schwerpunkt Kommunikation im Team erweitert werden und Kommunikationsschulen durchgeführt werden. Außerdem erscheint es lohnend das Simulationstraining auf andere Notfallbilder zu erweitern.

P044

Lebensbedrohliche Wissenslücken - Patientenaufklärung bei Nebenniereninsuffizienz

D. Kampmeyer¹, B. Harbeck¹, H. Mönig², C. Haas³

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Für Patienten, die unter einem primären, sekundären oder tertiären Hypokortisolismus leiden, ist der Mangel an Glukokortikoiden lebensbedrohlich. Daher bedürfen diese dringend einer Substitutionstherapie. Da der Bedarf an Stresshormonen individuell und situativ unterschiedlich ist, muss die Glukokortikoid-Substitutionstherapie adäquat angepasst werden. Selbst Ärzte werden diesen Anforderungen häufig nicht gerecht. Wissenschaftlich Daten zur Patientenaufklärung über Symptome einer unangemessenen Substitutionsdosis und indizierter Dosisänderung in physischen/psychischen Stresssituationen sind nicht ausreichend verfügbar.

Ziel: Den Wissenstand von Patienten um ihre Erkrankung zu eruieren und mit ärztlichem Wissen zu vergleichen.

Methoden: Wir führten eine schriftliche Umfrage unter 32 Patientinnen und Patienten durch, die in den endokrinologischen Ambulanzen in Kiel und Lübeck betreut wurden. Der Fragenbogen enthielt einen allgemeinen Informationsteil, acht Fragen zur Betreuungs- und Versorgungssituation sowie 20 multiple-choice Fragen zur physiologischen Cortisolproduktion, Symptome der Über- und Untersubstitution und Therapieanpassungen in Krankheits-/Stresssituationen. Einige MCQs stellten wir in identischer Form 209 Ärztinnen und Ärzten verschiedener Fachrichtungen und Ausbildungsstadien, unterschiedlicher Krankenhäuser in Deutschland.

Ergebnisse: 96% aller Patientinnen und Patienten erhielten Informationen über ihre Erkrankung durch Ärztinnen und Ärzte; 89,7% waren mit der ärztlichen Behandlung zufrieden. 2/3 erhöhten die Substitutionsdosis zeitweise im vergangenen Jahr. 65,5% besitzen ein Notfallset. Ca. einem Drittel wurde die Erhöhung der Substitutionsdosis unter Stresssituationen von Krankenhausärzten untersagt. Nur 36% der Patientinnen und Patienten war bewusst, dass die Glukokortikoiddosis bei Ausdauersport gesteigert werden sollte. Alltägliche Symptome der Über- oder Untersubstitution (wie Obstipation oder Gewichtszunahme) wurden von der Mehrheit der Patientinnen und Patienten richtig erkannt, während Symptome, die nur durch medizinische Assistenz feststellbar sind, weniger bekannt waren; Eine Hyperglykämie als Symptom einer Übersubstitution war lediglich 1/5 der Patienten bewusst, wohingegen 87% der Ärztinnen und Ärzte diese Frage richtig beantworteten ($p < 0,05$).

Zusammenfassung: Patientinnen und Patienten, die unter einem Hypocortisolismus leiden, beziehen die Informationen vorwiegend von ihren betreuenden Ärztinnen und Ärzten. Die Anpassung der Substitutionstherapie in Krankheitssituationen scheint jedoch insbe-

sondere in der stationären Behandlung möglicherweise aufgrund unzureichender Informationen der Stationsärzte zu Konflikten und damit zu potentiell bedrohlichen Komplikationen zu führen. Patienten sollten insbesondere bezüglich alltäglicher Situationen, die eine Anpassung der Substitutionsdosis erfordern, besser aufgeklärt werden; Ärzte aller Fachabteilungen sollten hingegen die Dosisanpassung bei schweren Allgemeinerkrankung beherrschen.

P045

Beurteilung von Diagnose und Therapie bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie in der angewandten klinischen Praxis

J. Unger¹, L. Rump², A. Hansen¹

¹Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Nephrologie, Düsseldorf, Deutschland

²Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Nephrologie, Düsseldorf, Deutschland

Einleitung: Bei der Behandlung der renovaskulären Hypertonie konnten in den letzten großen randomisierten klinischen Studien keine Vorteile einer interventionellen Therapie im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie gezeigt werden. Trotzdem wird im klinischen Alltag etwa die Hälfte der Patienten endovaskulär oder operativ an den meist stenosierten Nierenarterien behandelt. Es sollen Zusammenhänge gesucht werden, anhand derer die Vorteile der Therapieformen für bestimmte Eigenschaften von Patientengruppen aufgezeigt werden können, um darauf aufbauend Folgerungen für die Klinik zu erstellen.

Methoden: Retrospektive, monozentrische Kohortenstudie von 121 Patienten mit renovaskulärer Hypertonie, die zwischen 2003 und 2014 am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Evaluation von Vorerkrankungen und Risikoprofilen im 1-bzw. 3-Jahres-Follow-up nach Therapiegruppen konservativ und interventionell. Erfasst wurden Blutdruckwerte, Nierenretentionsparameter, Anzahl antihypertensiver Medikamente und duplexsonographische Befunde als auch das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose und nach 1 und 3 Jahren, zudem Rezidive, kardiovaskuläre Ereignisse und Tod im Verlauf.

Vorläufige Ergebnisse: Die Kohorte bestand aus 46 rein-medikamentös und 76 medikamentös und interventionell therapierten Patienten. Der systolische Blutdruck konnte in beiden Gruppen nach einem Jahr signifikant gesenkt werden (konservativ: 149mmHg auf 135mmHg, $p=0,003$; Intervention: 156mmHg auf 139mmHg, $p<0,001$), jedoch war der Unterschied zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant ($p=0,108$). Drei Jahre nach Therapiebeginn hielten sich die Werte stabil erniedrigt (konservativ: 135mmHg, $p=0,002$ (Bezug zum Ausgangswert); Intervention: 137mmHg, $p<0,001$ (Bezug zum Ausgangswert)). Eine signifikante Reduktion der Anzahl Antihypertensiva konnte nicht gezeigt werden (konservativ: 3,07 auf 3,03, $p=0,990$; Intervention: 2,72 auf 2,8, $p=0,922$). Die GFR blieb in beiden Gruppe stabil (konservativ: 63,76ml/min/1,73m² auf 65,19ml/min/1,73m², $p=0,861$; Intervention: 56,86ml/min/1,73m² auf 58,27ml/min/1,73m², $p=0,758$). Weitere Analysen zeigen Unterschiede zwischen den Patientengruppen (Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren), welche die Therapieentscheidung und Prognose beeinflussen könnten.

Zusammenfassung: Die Therapieerfolge rein-medikamentös und zusätzlich interventionell behandelter Patienten bei renovaskulärer Hypertonie unterscheiden sich bei dieser Kohorte nicht signifikant hinsichtlich der Ergebnisse für Hypertonie, Nierenfunktion oder Anzahl der Antihypertensiva. Jedoch können unterschiedliche Patientenprofile die Therapieentscheidung und Prognose beeinflussen.

P046

1-Jahresdaten aus dem DACCORD Register – wie ändert sich der Gesundheitszustand von COPD Patienten?

H. Worth¹, R. Buhl², C. Crieé³, P. Kardos⁴, N. Lossi⁵, C. Mailänder⁵, C. Vogelmeier⁶

¹Facharztforum Fürth, Fürth, Deutschland

²Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Mainz, Deutschland

³Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende e.V., Pneumologie, Beatmungsmedizin / Schlaflabor in Lengeln, Göttingen, Deutschland

⁴Gemeinschaftspraxis + Zentrum, Klinik Maingau - Pneumologie, Frankfurt am Main, Deutschland

⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland

Rationale: Das prospektive deutsche DACCORD Register erhebt Daten aus einer repräsentativen ambulanten COPD Kohorte, deren Patienten bei Aufnahme entweder eine Umstellung oder eine Neuintitrierung der COPD Erhaltungstherapie bekamen. Zwei Drittel der Patienten erhielten eine Glycopyrroniumbasierte Therapie, ein Drittel jedwede Therapie ohne Glycopyrronium. Der COPD Assessment Test (CAT) wurde entwickelt, um in der Praxis einfach und effektiv den Gesundheitszustand eines COPD Patienten quantitativ bestimmen zu können und um dem Arzt bei der Einschätzung der Auswirkungen der Erkrankung auf den Gesundheitszustand des Patienten zu unterstützen. Allerdings sind bislang nur wenige Daten über den Verlauf des CAT in der ambulanten Versorgung verfügbar. Hier berichten wir die 1-Jahresdaten der DACCORD Kohorte in Bezug auf die Entwicklung des CAT über ein Jahr, aufgeteilt auf die beiden Behandlungsarme.

Methode: Von 4123 Patienten wurde neben Lungenfunktion und Exazerbationen auch die Ergebnisse des CAT Fragebogens sowohl bei Einschluss als auch nach einem Jahr deskriptiv analysiert. Dies erfolgte in der Gesamtkohorte und aufgeteilt in die beiden Behandlungsarme des Registers.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Alter betrug 65,7 Jahre und 31,6% der Patienten hatten einen FEV₁ <50% des Sollwertes. Mit einem CAT Punktwert >10 war die Mehrheit der Kohorte (>90%) bei Einschluss symptomatisch. Auch nach einem Jahr berichteten 86,1% der Patienten einen CAT >10. Bei Einschluss lag der mittlere CAT-Summenscore-Wert in der Gesamtkohorte bei 20,2 und verbesserte sich auf 18,2 nach einem Jahr. Die Änderung des mittleren CAT gegenüber dem Ausgangswert betrug -1,9 (minimal klinisch relevante Differenz MCID = 2 Punkte), wobei 48,8% der Patienten eine Verbesserung des CAT =2 Punkte zeigten und der CAT bei 28,8% über ein Jahr unverändert blieb. Obwohl der CAT Punktwert im Arm mit Glycopyrronium-basierter Therapie gegenüber der Kontrollgruppe bei Einschluss höher lag (20,6 vs 19,3), verzeichnete dieser Arm eine höhere Reduktion des CAT gegenüber der Kontrolle (-2,2 vs -1,4 Punkte). Dies konnte für alle untersuchten Subgruppen bestätigt werden (Tabelle). Außerdem war die durchschnittliche Verbesserung klinisch relevant für die Gesamtkohorte und für 10 der 12 untersuchten Subgruppen in der Glycopyrroniumbasierten Therapie, jedoch nicht im Kontrollarm.

Schlussfolgerungen: Insgesamt war die beobachtete Veränderung im CAT-Summenscore-Wert gegenüber Baseline relativ klein und verfehlte mit -1,9 knapp die klinische Relevanz von 2 Punkten. Die kategoriale Auswertung ergab, dass fast 50% der Patienten 1 Jahr nach der Änderung oder Intensivierung ihrer COPD Therapie eine klinisch relevante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes von =2 Punkten berichteten ein unerwarteter Befund bei einer progressiven Erkrankung.

Kohorte oder Subgruppe		Patienten N	CAT bei Einschluss (Summenscore)	CAT-Änderung nach 1 Jahr (absolut)		
				Gesamt	Glycopyrronium basierte Therapie (GLY)	Kontrolle (Behandlung ohne GLY)
Gesamtgruppe		4123	20.2	-1.9	-2.2	-1.4
Sex	Männer	2438	20.5	-1.9	-2.1	-1.4
	Frauen	1685	19.9	-2.0	-2.3	-1.4
Alter	<65 J	1875	20.5	-2.2	-2.5	-1.6
	65–75 J	1545	19.8	-1.6	-1.8	-1.2
	>75 J	703	20.1	-1.9	-2.2	-1.5
Raucher-status	Raucher	1548	20.1	-1.9	-2.3	-1.1
	Ex	1772	20.2	-1.9	-2.0	-1.6
	Nie	763	18.4	-2.0	-2.3	-1.4
ICS Einsatz	Ja	1661	20.7	-1.5	-1.5	-1.3
	Nein	2462	19.8	-2.3	-2.6	-1.5
COPD Diagnose	<1 J	1009	18.5	-2.3	-2.6	-1.5
	≥ 1 J	3114	20.7	-1.8	-2.0	-1.4

J: Jahr(e); **Fett gedruckte Zahlen:** MCID (minimale klinisch relevante Verbesserung) erreicht (≥ 2 Punkte)

Tab. 1

P047**Der frühzeitige Einsatz des Impella-Herzunterstützungssystems bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und kardiogenem Schock ist von Vorteil bezogen auf die 1-Jahres-Mortalität.**

M. Schroeter¹, H. Köhler¹, A. Wachter², A. Bleckmann²,
G. Hasenfuß¹, W. Schillinger¹

¹Universitätsmedizin Göttingen - Herzzentrum, Kardiologie und
Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Medizinische Statistik, Göttingen,
Deutschland

Objekt und Hintergrund: Das Impella-Unterstützungssystem besteht aus einer mikro-axialen Rotationspumpe, die transkatheter über die Aortenklappe im linken Ventrikel platziert wird und Blut von dort in die Aorta ascendens befördert. Sie kann im kardiogenen Schock eingesetzt werden, der trotz optimierter koronarer Revaskularisierungsstrategien weiterhin eine hohe Mortalität besitzt. Vorangegangene Studien haben die Effektivität und Sicherheit des Impella-Systems evaluiert, meist im Kurzzeitverlauf. Es sind weitere klinisch relevante Daten notwendig, insbesondere im Hinblick auf das längerfristige Überleben der Hoch-Risiko-Patienten.

Methoden: Wir führten eine retrospektive Analyse unserer Datenbank von Patienten durch, die in unserem Herzzentrum im Zeitraum 2006 bis 2014 mit einer Impella-Pumpe versorgt wurden und konnten 68 Patienten identifizieren, die diese aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) mit kardiogenem Schock erhalten hatten. Es wurden systematisch die Basisdaten der Patienten, die prozeduralen Daten sowie mögliche Komplikationen analysiert. Zusätzlich wurden die Kurz- und Langzeitmortalität evaluiert.

Ergebnisse: Die Mehrzahl der analysierten Patienten (mittleres Alter 63±13 Jahre; 72% männlich) erlitt einen ST-Hebungs-Myokardinfarkt (74%) und 59% der Patienten erhielten die Impella-Pumpe bereits in der initialen Koronarangiographie; während eine andere Gruppe mit

dieser erst zu einem späteren Zeitpunkt versorgt wurde, meist nachdem zuerst eine IABP (intraaortale Ballonpumpe) implantiert worden war. Die Patientencharakteristika im Vergleich dieser beiden Gruppen waren nicht signifikant unterschiedlich ($P>0,05$). Bei allen Patienten wurde vorzugsweise die Impella 2.5 verwendet (85%), die eine Herzunterstützung von bis zu 2,5 l/min erreichen kann. Die Mortalität war in diesem schwer kranken Patientenkollektiv (49% mit Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation) weiterhin hoch (54% nach 30 Tagen, 63% nach einem Jahr). In der univariaten Analyse konnten aber einige signifikante Risikofaktoren identifiziert und mittels multivariater Analyse weiter untersucht werden. Interessanterweise konnte die spätere Initiierung der Impella-Unterstützung als ein unabhängiger Prädiktor für eine höhere Langzeitmortalität nach einem Jahr identifiziert werden (Hazard Ratio 2,2; $P<0,05$). Insbesondere bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) war dies deutlich in der Kaplan-Meier-Analyse nachzuweisen.

Schlussfolgerung: In dieser großen Kohorte von Patienten mit ACS und kardiogenem Schock, bei denen ein Impella-Unterstützungssystem verwendet wurde, konnten relevante Risikofaktoren für die relativ hohe Mortalität, die weiterhin mit dem schweren Krankheitsbild verbunden ist, nachgewiesen werden. Eine frühzeitige (im Vergleich zur einer späteren) Initiierung der Impella-Unterstützung war dabei ein unabhängiger Prädiktor für ein verbessertes Langzeitüberleben bei dieser Patientengruppe.

P048

Hervorragende Organ- und Patientenüberlebenszeit nach Transplantation einer postmortalen Spenderniere mit akutem Nierenversagen – eine Fall-Kontroll-Studie

U. Benck¹, P. Schnülle¹, B. Krüger¹, K. Nowak², T. Riester³, H. Mundt¹, N. Lutz¹, M. Jung¹, R. Birck¹, B. Krämer¹, W. Schmitt¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, V.Medizinische Klinik Nephrologie/Transplantationszentrum, Mannheim, Deutschland

²Universitätsmedizin Mannheim, Chirurgische Klinik /Transplantationszentrum, Mannheim, Deutschland

³Universitätsmedizin Mannheim, Chirurgische Klinik/ Transplantationszentrum, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Die Organknappheit stellt nach wie vor das größte Hindernis für eine Nierentransplantation dar. Es besteht immer noch Uneinigkeit darüber, ob Organe von postmortalen Spendern mit akutem Nierenversagen (ANV) angenommen werden sollten.

Methoden: Retrospektive, zentrums-basierte Kohortenstudie mit 33 nierentransplantierten Patienten, die ein Organ auf dem Weg des beschleunigten Vermittlungsverfahrens („Rescue allocation“) von einem Spender mit ANV vor der Organentnahme erhielten. Die Kontrollgruppe bestand aus 65 Patienten, die eine Niere von einem Spender ohne ANV bekamen. Die Kontrollen wurden jeweils unmittelbar vor oder nach den Fällen (Spender mit ANV) transplantiert.

Ergebnisse: Alle Organspender mit ANV wurden gemäß den RIF-LE-Kriterien klassifiziert: Drei Spender (9,1%) erfüllten die Merkmale für „Risk“, 18 (54,6%) für „Injury“ und 12 (36,4%) für „Failure“. Das mittlere Serum-kreatinin betrug $2,41 \pm 0,88$ mg/dL bei Organentnahme, bzw. $1,06 \pm 0,32$ mg/dL bei Aufnahme. Die ANV- Spender zeigten niedrigere 24h-Urinproduktion ($3,22 \pm 1,95$ L vs. $4,59 \pm 2,53$ L, $p=0,009$), benötigten häufiger Noradrenalin ($11/33$ [93,9%] vs. $47/65$ [72,3%], $p=0,02$) und/oder Adrenalin ($5/33$ [15,2%] vs. $1/65$ [1,5%], $p=0,02$), außerdem wurden sie häufiger reanimiert ($11/33$ [33,3%] vs. $7/65$ [10,8%] $p=0,01$). Die Empfänger- und Transplantatcharakteristika, wie Alter, Geschlecht, Wartezeit, Kältschämiezeit und immunsuppressive Therapie waren sich im vorliegenden Patientenkollektiv, bis auf die vorteilhaftere HLA-Kompatibilität in der Kontrollgruppe, sehr ähnlich ($p=0,01$). Bei den Empfängern einer ANV- Niere war nach der Transplantation häufiger eine Hämodialyse notwendig ($14/33$ [42,4%] vs. $18/65$ [27,7%], $p=0,17$). Während bei diesen Patienten bis zehn Tage postoperativ signifikant erhöhte Serumkreatininspiegel festgestellt wurden, verlor dieser Unterschied um den 14. Tag seine statistische Signifikanz. Die Ein-Jahres-Organüberlebenszeit war in beiden Gruppen ähnlich (93,6% [95%CI 76,8-98,4%] vs. 90,3% [95%CI 79,6-95,5%], log rank $p=0,58$).

Fazit: Nieren von postmortalen Spendern mit ANV können mit einer hervorragenden mittelfristigen Prognose transplantiert werden und sollten deshalb angenommen werden.

P049

Implementierung von Hypertoniemanagement-Strategien in Hausarztpraxen: Ergebnisse einer Cluster-randomisierten Studie

C. Kersting¹, A. Viehmann¹, B. Weltermann¹

¹Institut für Allgemeinmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Trotz vieler therapeutischer Optionen ist die Blutdruckkontrolle in Deutschland unzureichend. Durch den demographischen Wandel ist mit einem Anstieg der Prävalenz der Hypertonie und ihrer Folgeerkrankungen zu rechnen. In kontrollierten Studien wurde durch organisatorisch-strukturelle Maßnahmen wie Recall und intensivierte Pharmakotherapie eine verbesserte Blutdruckeinstellung erreicht. In einer Cluster-randomisierten Studie haben wir die Effekte eines solchen strukturierten Hypertonie-Managements in Hausarzt-

praxen evaluiert. Die vorliegende Analyse soll klären, wie die Implementierung von Hypertonie-Management-Strategien in Hausarztpraxen infolge einer komplexen Intervention ist.

Methode: Teilnehmende Praxen wurden in einen Interventions- und einen Kontrollarm randomisiert und schlossen jeweils ≥ 5 Hypertoni-ker ein. Interventionspraxen erhielten eine 3-teilige Fortbildung über ein Evidenz-basiertes Hypertonie-Management inklusive Experten-konsultationen, Falldiskussionen und Praxis-Tools zur Erleichterung der Implementierung auf Praxis- und Patientenebene. Zu Beginn und nach 5 Monaten erhielten die Patienten eine Langzeitblutdruckmes-sung; außerdem wurden die Ärzte und Patienten befragt. Primärer Zielparameter war die Veränderung der Blutdruckkontrolle (Langzeit-blutdruck $<130/80$ mmHg) nach 5 Monaten. Diese Analyse fokussiert auf die Frage, inwieweit die Interventionspraxen angebotene Pra-xis-Tools umsetzen.

Ergebnisse: Die 22 teilnehmenden Ärzte rekrutierten 169 Patienten; 103 Patienten wurden in die Analysen eingeschlossen (Interventi-on: $n=63$, Kontrolle: $n=40$). Diese waren im Durchschnitt 52 Jahre alt ($\pm 9,7$), 71% waren männlich. Die Blutdruckkontrollrate stieg von 0% auf 19,4% ($p<0,001$), der mittlere Blutdruck sank von $147/85$ auf $139/81$ mmHg. Es zeigte sich kein Interventionseffekt für die Gesamtpopu-lation, jedoch in der Subgruppe therapieresistenter Patienten ($n=52$): $-6,75$ mmHg systolisch (KI: $-13,36$, $-0,13$). Die Anzahl der verwendeten Praxis-Strategien im Interventionsarm ($n=11$ Praxen) stieg um $3,5$ ($\pm 3,4$) auf $14,5$ ($p=0,006$), im Kontrollarm nur um $0,6$ ($\pm 1,0$) auf $11,4$ ($p=0,067$). Zwischen den Interventionspraxen zeigten sich Unterschiede in der Umsetzung: eine Praxis (9%) implementierte keine neue Strategie, 6 Praxen (55%) implementierten ≥ 4 Strategien. Auf Patientenebene wendeten die Interventionsärzte zu Follow-Up durchschnittlich $4,8$ ($\pm 2,0$) Strategien pro Patient an, im Kontrollarm $3,6$ ($\pm 2,1$) ($p=0,008$). Für jeden Interventionspatienten wurde mindestens eine Strategie neu angewendet: für 5 Patienten (8%) wurden ≤ 2 neue Strategien angewendet, für 34 Patienten (54%) wurden ≥ 5 Strategien neu ange-wendet. Interventionspatienten erhielten signifikant häufiger eine verbesserte psychiatrische Behandlung und Verordnungen für ein Blutdruckselbstmessgerät.

Schlussfolgerung: Das Angebot von Praxis-Tools unterstützt die Im-plementierung eines Hypertonie-Managements in Hausarztpraxen, die Umsetzung ist jedoch heterogen.

P050

Arbeits- und Weiterbildungsbedingungen deutscher Assisten-zärztinnen und -ärzte in internistischer Weiterbildung – Ergeb-nisse einer bundesweiten Befragung durch die Nachwuchsgrup-pen von DGIM und BDI

M. Raspe¹, A. Müller-Marbach², M. Schneider³, K. Schulte⁴

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin – Campus Mitte, Medizinische Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland

²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland

³Medizinische Universität Wien, Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Wien, Österreich

⁴Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik II, Klinik für Nephrologie und Klinische Immunologie, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Die Arbeits- und Weiterbildungsbedingungen in Deutschland tätiger internistischer Assistenzärzte haben sich im Zuge weitreichender Veränderungen im Gesundheitssystem (u.a. DRG-Sys-tem, Ökonomisierung/ Kommerzialisierung, demographischer Wan-del) geändert und zu Unzufriedenheit sowie Systemkritik geführt. Bislang existieren jedoch wenig publizierte Daten, welche diese Kritik quantitativ, im nationalen Kontext und mit Fokus auf die Teilaspekte Ökonomisierung und psychosoziale Arbeitsbelastung beschreiben.

Methoden: Die Jungen Internisten der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin und das Junge Forum des Berufsverbands Deutscher Internisten haben eine online basierte Befragung aller dort organisierten internistischen Weiterbildungsassistenten vorgenommen. Der Fragebogen deckt fünf wesentliche Konfliktfelder internistischer Arbeits- und Weiterbildungsbedingungen ab. Zusätzlich wurde das Modell beruflicher Gratifikationskrisen zur Beurteilung psychosozialer Arbeitsbelastung eingesetzt.

Ergebnisse: An der Befragung teilgenommen haben 1696 Ärzte. Im stark verdichteten Arbeitsalltag kommen ihnen Fort- und Weiterbildung, sowie Familien- und Forschungs-freundliche Arbeitsbedingungen zu kurz. Ein Teil der Ärzte zieht hieraus persönliche Konsequenzen. Der Einfluss ökonomischer Erwägungen ist deutlich spürbar. Die psychosoziale Belastung der befragten Ärzte ist sehr hoch und stellt ein Risiko für die Gesundheit der Ärzte selbst und die Behandlungsqualität der Patienten dar.

Schlussfolgerungen: Anpassungen der Arbeits- und Weiterbildungsbedingungen in der Inneren Medizin erscheinen auf Grundlage der erhobenen Daten erforderlich, um die Gesundheit der betroffenen Ärzte, die Qualität der Patientenversorgung und die Attraktivität des Berufsbildes für die Zukunft zu gewährleisten.

Posterbegehung Infektiologie/Mikrobiom

P051

Perkutane endoskopische Gastrostomie: Komplikations-Analyse mit und ohne antibiotische Prophylaxe

H. Keßler¹, I. Werling¹, N. Malek¹, D. Stüker², M. Götz¹, R. Plentz¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin ¹, Tübingen, Deutschland

²Universitätsklinikum Tübingen, Abdominalchirurgie, Tübingen, Deutschland

Einleitung: Die Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) ist die am häufigsten genutzte Methode einer enteralen Langzeiternährung bei Patienten mit Schluck- und Passagestörungen. PEG-Anlagen sind sicher, können aber im Einzelfall auch Komplikationen machen. Vor allem Wund- und Hautinfektionen werden beschrieben. Die Verwendung einer antibiotischen Prophylaxe vor PEG-Anlage wird von einigen Fachgesellschaften unterstützt ist aber bisher keine generelle Empfehlung.

Patienten und Methoden: Es konnten retrospektiv Daten von 328 Patienten ausgewertet werden, die im Zeitraum Januar 2012 bis Juli 2013 in der Endoskopie der Universitätsklinik Tübingen eine PEG erhalten haben. Unsere Studie wurde insbesondere entworfen um zu identifizieren, ob eine prophylaktische Antibiotikatherapie das Auftreten von Komplikationen, insbesondere von Wundheilungsstörungen, minimieren kann.

Ergebnisse: Patienten, die vor oder während der PEG kein Antibiotikum bekommen hatten, entwickelten signifikant häufiger Infektionen der Einstichstelle: 55% der Patienten ohne Antibiotikatherapie hatten eine Rötung an der Einstichstelle, 51% ein Exsudat, 29% eine Induration. Dagegen hatten nur 40% der Patienten mit prophylaktischer Antibiotikatherapie eine Rötung der Einstichstelle, 34% ein Exsudat und 15% eine Induration. Zusätzlich gab es Unterschiede bezüglich eines Anstiegs des CRP-Werts nach der PEG. Hier betrug der CRP Mittelwert in der Gruppe ohne Antibiotikatherapie 4,35 mg/dl nach PEG und bei Patienten mit prophylaktischer Antibiotikatherapie 1,21 mg/dl. Außerdem war der CRP Mittelwert bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren um 3,59 mg/dl, sowie bei Patienten mit HNO-Tumoren um

3,52 mg/dl nach dem Eingriff angestiegen und somit höher als bei den anderen Erkrankungsgruppen. Die Leukozyten zeigten sich mit oder ohne Antibiotikatherapie nahezu identisch verändert.

Schlussfolgerung: Aufgrund unserer Datenanalyse ist eine periinterventionelle Antibiotikagabe vor PEG sinnvoll und durchaus zu empfehlen. Als Hochrisikogruppe für infektiöse Komplikationen haben sich Patienten mit HNO-Tumoren gezeigt.

P052

Identifizierung von *Mycobacterium chimaera*, einem potentiellen Erreger invasiver Infektionen nach Herz-OP

E. Richter¹, U. Eigner¹, M. Weizenegger¹, R. Schwarz¹

¹Labor Limbach, Heidelberg, Mikrobiologie, Heidelberg, Deutschland

Im April 2015 veröffentlichte das European Center for Disease Control (ECDC) eine dringende Risikoeinschätzung zu potentiellen invasiven Infektionen von Herz-OP-Patienten durch *Mycobacterium chimaera*, ausgelöst durch Berichte aus der Schweiz und den Niederlanden mit mehreren Fällen. *M. chimaera* wurde in Temperaturreguliergeräten (Hypothermiegeräten (HCU)) nachgewiesen, die bei Herzoperationen verwendet werden. Die Übertragung erfolgte vermutlich durch Aerosolbildung. Inzwischen wurde auch in Deutschland ein wahrscheinlicher Fall einer *M. chimaera*-Infektion nach Herz-OP beschrieben. Es gab auf nationalen Ebenen Warnungen und Empfehlungen, in Deutschland z.B. durch das RKI und das BfArM.

M. chimaera wurde 2004 als neue Mykobakterienspezies beschrieben, die bis dahin im *Mycobacterium avium*/intracellulare-Komplex (MAC) einbezogen war. *M. chimaera* ist genetisch sehr nahe verwandt mit *M. intracellulare* und wird in der Regel labordiagnostisch nicht als *M. chimaera*, sondern als MAC oder als *M. intracellulare* identifiziert. Erst durch eine Sequenzanalyse kann *M. chimaera* eindeutig festgestellt werden.

„*M. intracellulare*“ ist eine der am häufigsten aus klinischen Proben isolierten NTM-Spezies. In unserem Labor machen diese Stämme etwa 25% aller NTM-Isolate aus. Da es wenig epidemiologische Daten zu *M. chimaera* gibt, haben wir die Häufigkeit von *M. chimaera* bei diesen klinischen Isolaten untersucht, die mit konventionellen Labormethoden (Streifenhybridsierungsverfahren) als „*M. intracellulare*“ klassifiziert werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass *M. chimaera* sehr viel häufiger nachgewiesen wird als der „klassische“ Stamm *M. intracellulare*. Etwa zwei Drittel der Isolate sind *M. chimaera*. In unseren (wenigen) Wasserproben wird ausschließlich *M. chimaera* gefunden.

Unterschiede in der Pathogenität der beiden Spezies werden kontrovers eingeschätzt. Untersuchungen zur klinischen Relevanz, zur Pathogenität und zu Therapieerfolg sind wenig aussagekräftig, wenn die Isolate nicht bis zur Speziesebene differenziert werden. Unsere Ergebnisse bestätigen die vielfach formulierten Beobachtungen, dass die Heterogenität der *Mycobacterium avium*/intracellulare-Komplex-Stämme besser aufgeschlüsselt werden muss, um Unterschiede in der Pathogenität und/oder Virulenz zu untersuchen und so die Entscheidung einer Therapienotwendigkeit zu unterstützen.

P053

Praxis und Behandlungsstrategien schwangerer Dialysepatientinnen in Deutschland: Ergebnisse einer Umfrage an Nephrologen.

J. Duffner¹, R. van Erp¹, L. Schulte Kemna¹, B. Reister¹, U. Ludwig¹, F. Keller¹, B. Schröppel¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin ¹, Nephrologie, Ulm, Deutschland

Starke physiologische Veränderungen der Nierenfunktion- und Parameter während der Schwangerschaft dialysierter Patientinnen erschweren deren Betreuung. Die verminderte Fertilität und damit einhergehend geringe Fallzahlen erklären die dürftige Studienlage zu diesem Thema. Vorgestellt wird eine Umfrage zur Erhebung der aktuellen Praxis und Behandlungsstrategien schwangerer Dialysepatientinnen in Deutschland.

Ziel war es, Erfahrungswerte von abgeschlossenen Behandlungen zu sammeln und den Informationsstatus zu diesem Thema bei deutschen Nephrologen darzustellen, um so verschiedene Strategien im Umgang mit Dialyse und Schwangerschaft zu konkretisieren. Die Umfrage, bestehend aus einem 26-Item Fragebogen wurde über den Verteiler der deutschen Gesellschaft für Nephrologie an 2015 Mitglieder versandt. Ermittelt wurden Daten zu Erfahrung, subjektive Behandlungssicherheit, Anzahl behandelter Schwangerschaften, Vorgehensweise und detaillierte Beschreibung der Dialyseparameter.

Insgesamt wurden 200 Fragebögen ausgewertet. 69 Nephrologen haben den Fragebogen teilweise beantwortet, 131 beendeten die Umfrage. 84 Nephrologen betreuten bereits eine oder mehrere Schwangerschaften bei dialysierten Patientinnen. Von Ihnen berichten 30% Prozent über Komplikationen oder ein ungünstiges Outcome. Meistgeführte Komplikationen waren intrauterine Wachstumsstörungen, Frühgeburt und Tod des Kindes. Es zeigte sich kein einheitlicher Konsens über die zu wählenden Behandlungsstrategien wie Dialyседauer, Zielwerte, Vorgehen bei Patientinnen an der Peritonealdialyse.

Die Ergebnisse verdeutlichen eine Diskrepanz in der verordneten Dialysezeit pro Woche zwischen Ärzten mit mehr als 10 Jahren und jenen mit weniger Berufserfahrung. Zudem gaben nur 40% der Befragten an, sich in der Betreuung dieser Patientinnen sicher zu fühlen. Neben einer verstärkten Thematisierung auf Kongressen forderten 72% die Entwicklung von Standards zum Vorgehen bei der Dialyse in der Schwangerschaft. Unsere Studie ist ein Grundstein für eine umfassendere Datenerfassung und für detaillierte Empfehlungen zum Vorgehen bei Schwangerschaft und Dialyse.

P054

Blutkulturisolate bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen im Klinikum Bremen-Mitte in den Jahren 2008 bis 2012

M. Carlé¹, M. Klouche², P. Kirschner³, J. Gröticke⁴, H. Thomssen⁴, S. Kaun⁴, M. Bormann⁴, B. Hertenstein⁴

¹Klinikum Bremen-Mitte, Klinik für Intensiv- und Notfallmedizin, Bremen, Deutschland

²Laborzentrum Bremen, Bremen, Deutschland

³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Hannover, Deutschland

⁴Klinikum Bremen-Mitte, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Bremen, Deutschland

Bakterielle Infektionen sind weiterhin ein wesentlicher Faktor der Morbidität und Mortalität von Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen. Zur adäquaten zeitgerechten antimikrobiellen Therapie wird die Kenntnis der lokalen Erregersituation und Resistenzlage gefordert. Die zunehmende Relevanz multiresistenter Erreger unter-

streicht die Bedeutung einer lokalen Datenerhebung. Die retrospektive Analyse aller nachweislichen Blutkulturisolate bei erwachsenen Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen im Klinikum Bremen-Mitte in den Jahren 2008 bis 2012 erbrachte folgende Ergebnisse: Bei 1843 Patienten wurden insgesamt 4001 Blutkulturen (BK) ausgewertet, davon waren 877 BK bei 404 Patienten positiv. 105 Patienten wurde von der weiteren Analyse ausgeschlossen, entweder weil sich die Grunderkrankung in Remission befand oder die angewandten Kriterien einer Blutstrominfektion nicht erfüllt waren. Bei den verbliebenen 299 Patienten lagen 466 Infektionen mit Nachweis von 563 Erregern vor. Patienten mit wiederholten Infektionsepisoden wurden mehrfach in die Untersuchung eingeschlossen. Eine Neutropenie von kleiner 500/μl lag zum Zeitpunkt der positiven Blutkultur in 276 Fällen vor (n=276/466; 59,2%). Gram positive Erreger waren die überwiegende Infektionsursache (n=346/563; 61,5%). Gram negative Erreger machten 36,4% (n=205/563) aller Erreger aus. Kulturell bestätigte Pilzinfektionen waren selten (n=12/563; 2,1%). Die fünf häufigsten Erreger waren Koagulase negative Staphylokokken (n=187/563; 33,2%), Enterobakterien (n=158/563; 28,1%) mit insbesondere Nachweis von *Escherichia coli* (*E. coli*) (n=104/563; 18,5%), Enterokokken (n=56/563; 9,9%), *Staphylococcus aureus* (n=46/563; 8,2%) und gram negative Nonfermenter (n=38/563; 6,7%). Polymikrobielle Infektionen waren in 17,4% aller Infektionen (n=81/466) nachweislich. Die Rate an Methicillin resistentem *Staphylococcus aureus* betrug 21,7% (n=10/46), der Anteil an 3 MRGN (Multiresistente gram negative Erreger) *E. coli* lag bei 10,6% (n=11/104) sowie von 4 MRGN *Pseudomonas aeruginosa* bei 11,1% (n=2/18). Vancomycin resistenter *Enterococcus faecium* war nur einmalig nachweislich. Eine Fluorchinolon basierte Prophylaxe lag in 143 Infektionsepisoden vor (n=143/466, 30,7%). Darunter zeigte sich im Vergleich zu Infektionsepisoden ohne eine Prophylaxe eine signifikant höhere Rate an 3 MRGN *E. coli* (n=6/27; 22,2% versus n=5/77; 6,5%; p<0,05) sowie hohe Resistenzraten von *E. coli* gegenüber Piperacillin/Tazobactam (n=11/27; 40,7%) sowie Ceftazidim (n=6/27; 22,2%). Zusammenfassend zeigte sich eine konstante Erregerepidemiologie während des Beobachtungszeitraumes ohne eine Zunahme multiresistenter Erreger. Es lagen hohe Resistenzraten von *E. coli* gegen Standardantibiotika des neutropenen Fiebers vor, insbesondere nach erfolgter Fluorchinolonprophylaxe. Die Wahl einer kalkulierten antibiotischen Therapie sollte in Kenntnis der lokalen Erregerepidemiologie sowie unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren erfolgen.

P055

Akute Gastroenteritis: Steigende Inzidenz der *Campylobacter*-Enteritis und *C.-difficile*-Infektion

F. Müller¹, D. Jaspersen¹

¹Klinikum Fulda gAG, Medizinische Klinik II, Fulda, Deutschland

Einleitung: Eine akute Gastroenteritis stellt eine der häufigsten akuten Erkrankungen dar. Geschätzt wird eine Inzidenz von 0,95 Episoden/Personenjahr für Deutschland. Die Mehrzahl der Fälle verläuft blande und ist selbstlimitierend. Im Gegensatz hierzu steht die steigende Inzidenz von stationären Aufnahmen bei einer Gastroenteritis, zuletzt knapp 300.000 Aufnahmen pro Jahr in Deutschland. Dabei ist eine Verschiebung des Erregerspektrums in den letzten Jahren zu beobachten. Besonders fällt hier eine deutlich zunehmende Inzidenz der *Campylobacter*-Enteritis sowie der *C.-difficile*-Infektion auf.

Methodik: Es erfolgte die Auswertung aller Fälle einer akuten Gastroenteritis mit stationärer Behandlung des Jahres 2014 in der Inneren Medizin des Klinikum Fuldas. Die Auswertung erfolgte in Hinblick auf Erreger, Verweildauer, Alter, Komplikationen, Verlauf. Für ausgewählte Erreger erfolgte die Auswertung der Fallzahlen der letzten Jahre.

Ergebnisse: In die Auswertung wurden letztlich 309 Fälle einer akuten Gastroenteritis einbezogen. Ein Keimnachweis gelang in 42% der

Fälle. Von den nachgewiesenen Erregern stellten *C. difficile* (46%), Noroviren (21%) und *Campylobacter* (20%) den größten Anteil der Erreger dar. Salmonellen wurden deutlich seltener nachgewiesen, weitere Erreger wie EHEC, Lamblien, Yersinien spielten eine untergeordnete Rolle. Patienten mit *C. difficile*-Infektion charakterisierten sich durch ein hohes Durchschnittsalter, häufige Rezidive (40% der behandelten Fälle), hohe systemische Infektwerte und komplizierte Verläufe. Patienten, die an einer *Campylobacter*-Enteritis erkrankten, stellten sich vor allem in den wärmeren Monaten vor und hatten ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter. Typische Symptome stellten neben Diarrhoen und Erbrechen auch Fieber und abdominellen Schmerzen dar. Auffallend war eine deutliche Zunahme der behandelten Fälle unseres Krankenhauses seit 2001.

Diskussion: Auf Grund der steigenden Anzahl an hospitalisierten Patienten kommt der akuten Gastroenteritis eine wichtige ökonomische Bedeutung zu. Die seit Anfang 2015 zur Verfügung stehende Leitlinie trägt dem Rechnung und soll die evidenzbasierte Diagnostik und Therapie verbessern. In unserer Untersuchung fiel die hohe Anzahl an *C. difficile*-Infektion auf, vor allem hochbetagte und multimorbide Patienten stellen hier eine Herausforderung dar. Wichtige Punkte zur suffizienten Therapie und Vermeidung von Rezidiven stellen eine frühe Diagnostik und eine ausreichend lange Therapie dar. Die *Campylobacter*-Enteritis hat eine seit Jahren steigende Inzidenz. Die Übertragung erfolgt fast immer über Lebensmittel, hier insbesondere durch unzureichend erhitztes oder kontaminiertes Geflügelfleisch und Geflügelprodukte. Vermutet werden kann ein Zusammenhang zur steigenden Kontaminationsrate von Geflügel, 2013 konnte bei 52% der Hautabstriche von Masthähnchen *Campylobacter* nachgewiesen werden.

P056

Abstract zum Thema Prolongierte Hepatitis E Infektion unter Rituximabtherapie

D. Klank¹, F. Zinke¹, B. Weiß¹, M. Hoffmann¹, M. Uppenkamp¹

¹Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Medizinische Klinik A, Ludwigshafen, Deutschland

Es ist seit den 1970er-Jahren bekannt, dass neben dem bekannten Hepatitis-A-Virus ein weiteres fäkal-oral übertragbares Hepatitis-E-Virus existiert. Für Deutschland belegen aktuelle Zahlen, dass ca. 17% der Bevölkerung eine Hepatitis-E-Infektion durchgemacht haben. Während bei immunkompetenten Patienten die Hepatitis E Infektion meist asymptomatisch verläuft kann bei immunsupprimierten Patienten die immunologische Kontrolle misslingen. Die Aufnahme in unsere Klinik erfolgte zur Einleitung einer Immunochemotherapie nach Diagnose eines diffus großzelligen B-NHL. Nach Gabe der ersten beiden Zyklen Rituximab und CHOP-14 fiel ein Anstieg der Transaminasen auf das zum Teil 8-fache der Norm auf, so dass die Immunochemotherapie nicht fortgesetzt werden konnte. Eine erweiterte Abklärung auf HIV, Hepatitis-A+B+C+E mittels Serologie und Hepatitis B+C mittels PCR, Autoimmunhepatitis, Kupferspeichererkrankung und Leberpunktion erbrachte keinen wegweisenden Befund. Bei stabilen Transaminasenerhöhungen verabreichten wir, 3 Wochen verzögert den 3. Zyklus Rituximab. Der dritte Zyklus CHOP-Chemotherapie wurde nicht mehr appliziert, da sich in den folgenden Tagen die Transaminasen vervierfachten. Im Rahmen der erneuten Abklärung lies sich mittels PCR eine akute Hepatitis E nachweisen. Wir begannen eine antivirale Therapie mit 1000mg Ribavirin täglich. Hierdurch sollte nicht nur ein drohendes Leberversagen, sondern auch eine Chronifizierung verhindert werden. Bereits wenige Tage nach Start der Ribavirintherapie lies sich ein deutlicher Abfall der Transaminasen nachweisen. Vier Wochen nach Start der Ribavirin-Therapie war die Hepatitis-E-PCR negativ; die Transaminasen normwertig. Die Ribavirin Therapie soll für 3 Monate fortgeführt werden. Dies zeigt, dass bei unklarer Transaminasenerhöhung immer auch an eine Hepatitis-E gedacht werden

sollte. Handelt es sich um immunsupprimierte Patienten muss immer auch eine PCR-Diagnostik erfolgen, da serologische Tests nicht ausreichend sind und eine falsche Sicherheit vermitteln können.

P057

Leptin-receptor signaling regulates Salmonella Typhimurium induced inflammatory responses

J. Fischer¹, J. Cassens², S. Gutiérrez², R. Venkatesh², E. Daglidu², N. Hos³, J. Stepek², P. Hartmann⁴, J. Brünig⁵, N. Robinson²

¹First Department of Internal Medicine University Hospital Cologne and Cologne Cluster of Excellence - Cellular Stress Responses in Aging Associated Diseases and German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland

²Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene (IMMIH), University of Cologne and Cologne Cluster of Excellence - Cellular Stress Responses in Aging Associated Diseases, Köln, Deutschland

³Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene (IMMIH), University of Cologne and Cologne Cluster of Excellence - Cellular Stress Responses in Aging Associated Diseases and German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland

⁴First Department of Internal Medicine University Hospital Cologne and Cologne Cluster of Excellence - Cellular Stress Responses in Aging Associated Diseases and German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Köln, Deutschland

⁵Cologne Cluster of Excellence - Cellular Stress Responses in Aging Associated Diseases and Center for Endocrinology, Diabetes and Preventive Medicine (CEDP) University Hospital of Cologne, Köln, Deutschland

Introduction: Obesity and diabetes predispose infections and patients often suffer from chronic infections such as wound indicating a clinically evident dysregulated immune response in these patients. Macrophages of the innate immune system are engineered to clear pathogens through phagosomal processing and mount adequate inflammatory response. Metabolic disorders associated with diabetes lead to macrophage-mediated unresolved inflammation. Pathogens also alter inflammatory pathways and phagolysosomal biogenesis to evade macrophage defense. However, it is poorly understood if metabolic disorders associated with obesity and diabetes play a significant role in tuning the ability of macrophages to attenuate pathogens and to generate appropriate inflammatory response.

Methods: Leptin is a critical hormone, which acts in maintaining metabolic homeostasis on the one hand but is also known to modulate immune responses. To elucidate its functional role in macrophages, bone marrow derived macrophages from mice deficient in leptin signaling were employed. We evaluated the capacity of these macrophages to ingest and kill *S. Typhimurium* by performing gentamicin protection assay in-vitro and in-vivo. Phagosomal processing was investigated by immunofluorescence microscopy and FACS for phagosomal markers. Macrophage cell lysates were analyzed for known inflammatory markers such as p38 and NFκB by immunoblotting. ELISA was performed on culture supernatants to measure proinflammatory cytokines.

Results: Our results show that, loss of leptin-receptor significantly improves the ability of macrophages to kill *S. Typhimurium*, when compared to that of control macrophages. The enhanced capacity of Leptin-receptor deficient macrophages to control bacterial burden correlated with improved phagosome maturation. Also inflammatory response was found to be dampened upon infection with *S. Typhimurium* as inferred from cytokine estimation and analysis of NFκB and p38 activation. Finally, our data show that, leptin receptor expression in macrophages is regulated in a pathogen specific manner.

Discussion: Bacterial killing, phagosomal processing and cytokine secretion are interlinked and our results re-emphasize the prevailing knowledge. However, our findings unravel the previously unknown role of leptin signaling in regulating phagosomal maturation possibly by modulating inflammatory pathways upon infection. This could possibly explain the clinical appearance of persistent infection in diabetic patients. Further studies to identify the leptin-modulated molecular factors that bridge metabolic and immune pathway could aid in the treatment of diabetes and associated complications.

P058

Immunrekonstitutionssyndrom bei disseminierten Kaposi Sarkom – diagnostische Herausforderung bei einem 29-Jährigen syrischen Flüchtling

M. Weiher¹, F. Audebert², M. Müller¹, M. Selgrad¹

¹Klinikum der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

²Praxis Dr. Audebert, Regensburg, Deutschland

Fall: Durch die aktuelle geopolitische Situation werden zunehmend Flüchtlinge aus Krisengebieten in deutschen Krankenhäusern behandelt. Wir berichten über einen 29-jährigen syrischen Flüchtling mit in Deutschland erstdiagnostizierter HIV-Infektion und hier auch initiiert HIV-Therapie. Im kurzfristigen Verlauf trat eine generalisierte Lymphadenopathie sowie Malaise ein. Eine Superinfektion ließ sich nicht nachweisen, so dass aufgrund eines anzunehmenden Immun-Rekonstitutions-Syndroms eine Kortisongabe mit gutem Ansprechen begonnen wurde. Auf Grund einer generalisierten Lymphadenopathie erfolgte eine Lymphknotenbiopsie, in der sich die Erstdiagnose eines Kaposi-Sarkoms zeigte. Die Kortisongabe wurde daher gestoppt. Die histologischen Ergebnisse sind beispielhaft bildlich in Abbildung 1 dargestellt. Bei nur schwach ausgeprägten kutanen Effloreszenzen, aber einer bestehenden Lymphadenopathie, erfolgte ein umfassendes Staging. Hier zeigte sich eine zusätzliche Beteiligung des Gastrointestinaltraktes mit deutlichen Läsionen im Colon descendens. Der endoskopische Befund ist exemplarisch in Abbildung 2 dargestellt. Wir begannen daher bei high-risk Kaposi-Sarkom zusätzlich zur highly active anti-retroviral therapy (HAART) mit einer Chemotherapie mit Doxorubicin.

Fazit: Die klassischen Erkrankungsmuster von HIV-Infizierten werden durch das neue Patientenkollektiv der Flüchtlinge gehäuft und deutlich ausgeprägter zu sehen sein als in der bisherigen Praxis üblich. Das Kaposi-Sarkom stellt eine der klassischen AIDS-definierenden Erkrankungen dar. Auch bei nur geringen dermalen Effloreszenzen kann eine viszerale Beteiligung bestehen und sollte daher immer in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden. Da sich die klinische Prognose bei zusätzlicher viszeraler Manifestation verschlechtert und sich ebenso das therapeutische Prozedere ändert, ist ein ausführliches Staging bei Vorliegen eines Kaposi-Sarkoms obligat.

Abb. 1: Histologische Aufarbeitung des Lymphknotens. Links in der HE-Färbung, rechts Anfärbung von HHV8

Abb. 2: Läsion im Colon descendens

P059

Charakterisierung der akuten Dobrava (DOBV-Aa, Kurkino) Hantavirus-Infektionen in Norddeutschland

D. Meier¹, M. Schütt², M. Nitschke³, H. Lehnert⁴, J. Kramer¹, M. Meier⁵

¹LADR GmbH • Ihr Labor vor Ort!, Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Kramer und Kollegen, Geesthacht, Deutschland

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Med. Klinik I, Nephrologie, Lübeck, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

Einleitung: Seroprävalenzstudien in den letzten 10 Jahren weisen auf eine zentraleuropäische Dobrava-Hantavirus-(DOBV-Aa, Kurkino) Variante hin, die im Norden Deutschlands einen milden bis moderaten Nephropathia epidemica-ähnlichen Krankheitsverlauf verursacht. Um die Erkrankung einer in Norddeutschland akquirierten akuten DOBV-Infektion genauer zu charakterisieren, haben wir in einer retrospektiven Analyse den klinischen Verlauf von 34 Patienten untersucht.

Patienten und Methoden: 34 Patienten (m/w: 25/9; Alter: $32,8 \pm 11,3$ Jahre) wurden jeweils nach einer hochfieberhaften Phase (7-10 Tage zuvor) mit akutem Nierenversagen stationär aufgenommen (Creatinin $657 \pm 137 \mu\text{mol/l}$). Bei 3 Patienten war für 3-4 Tage eine Hämodialysebehandlung notwendig, eine klinische und laborchemische Remission trat jeweils am Tag 10 ± 2 nach Aufnahme ein (Creatinin $116 \pm 18 \mu\text{mol/l}$). Während des stationären Verlaufs wurde an den Tagen 1, 3-7 und 10-18 die Konzentration von Creatinin, IgG, alpha-1-Mikroglobulin (a1-MG), CRP, alpha-2-Makroglobulin (a2-MG) und Albumin im Urin bestimmt: Eine akute Hantavirusinfektion vom Dobrava-Typ wurden jeweils mittels Antikörperdiagnostik (ELISA) und/oder Fokusreduktionsneutralisationstest im nationalen Referenzlabor nachgewiesenen (Institut für Virologie, Charite, Berlin).

Ergebnisse:

Parameter [Urin]	Tag 1	Tag 3-7	Tag 10-18	Normwerte
min-max Wert IgG _u / alle Patienten*	50-16660	59-2956	9,2-27	<10
Reduktion individueller max Wert (% $\pm$ SE)	100	25 $\pm$ 3	3 $\pm$ 0,5	
min-max Wert Albumin _u / alle Patienten*	152- 50000	31-9435	28-114	<25
Reduktion individueller max Wert (% $\pm$ SE)	100	47 $\pm$ 4	0,9 $\pm$ 0,5	
min-max Wert a1-MG _u / alle Patienten*	21-222	26-62	13-31	<14
Reduktion individueller max Wert (% $\pm$ SE)	100	68 $\pm$ 3,4	41 $\pm$ 7	
min-max Wert CRP _u / alle Patienten (μg)	143- 10000	0-135	0	<6
Reduktion individueller max Wert (% $\pm$ SE)	100	3 $\pm$ 1,2	0	
IgG _u /Albumin _u $\pm$ SEM	0,23 $\pm$ 0,05	0,21 $\pm$ 0,08	*1	*2
a ₂ -MG _u /Albumin _u $\pm$ SEM	0,24 $\pm$ 0,11	0,22 $\pm$ 0,13	*1	*3
CRP _s [mg/l $\pm$ SEM]	55 $\pm$ 14	22 $\pm$ 8	<5	< 5

*1 nicht angegeben, da IgG_u bzw. a₁MG_u normwertig, *2 <0,2 bzw. *3 <0,02: glomeruläre Proteinurie

* Werte jeweils in mg/g Creatinin im Urin

Diskussion/Schlussfolgerung: Die Proteinurieanalyse zeigt, dass die Albuminurie und Mikrohämaturie postglomerulärer Genese sind (Kapillarleck). Das Ausmaß der tubulären Proteinurie am Tag 1 korrelierte mit der Notwendigkeit einer Hämodialysebehandlung. Sämtliche individuellen Fälle zeigten im Verlauf von 10-18 Tagen nach Beginn der oligurischen Phase eine ähnliche Reduktion der Proteinurie und der Retentionswerte bis zur kompletten Remission.

P060

Fäkaler Mikrobiom-Transfer als neue Therapiestrategie bei chronischer Antibiotika-refraktärer Pouchitis

A. Stallmach¹, K. Lange², J. Büning³, C. Sina⁴, M. Vital⁵, D. Pieper⁵

¹Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Jena, Deutschland

²Klinik für Innere Medizin IV, Uniklinikum Jena, Jena, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Lübeck, Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Lübeck, Deutschland

⁵Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, AG Mikrobielle Interaktionen und Prozesse, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund: Die Antibiotika-refraktäre Pouchitis (ARP) ist eine häufige Langzeitkomplikation bei Colitis-Ulcerosa-Patienten nach Kolektomie mit Anlage einer Ileo-Pouch analen Anastomose. Ein maßgeblicher Faktor in der Pathogenese einer ARP ist die bakterielle Dysbiose. Die Wiederherstellung einer intakten mikrobiellen Flora durch einen fäkalen Mikrobiom-Transfer (FMT) stellt somit eine vielversprechende Therapieoption dar.

Methoden: ARP war definiert als Wiederauftreten von Pouchitis-Symptomen trotz drei Antibiotikazyklen (Metronidazol und Ciprofloxacin). 5 ARP Patienten erhielten zwei jejunal applizierte FMT in einem Abstand von 4 Wochen und wurden insgesamt drei Monate nachbeobachtet. Als Spender diente eine gesunde Kontrollperson nach Ausschluss von Infektionskrankheiten und negativer Stuhluntersuchung auf enteropathogene Keime. Der Therapieerfolg wurde mittels Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) erfasst. Zusätzlich zu Mikrobiomanalysen des Spenders und der Empfänger vor FMT erfolgten Mikrobiomanalysen nach FMT im Zeitverlauf.

Ergebnisse: Bei 4/5 Patienten befanden sich nach zweiter FMT in Remission, die bei 3 der 4 Patienten bis zum Ende der Nachbeobachtung (3 Monate) anhielt. Eine Besserung der klinischen Symptomatik (Reduktion der Stuhlentleerungen) wurde bei einem Patienten beobachtet. Ein transients Anstieg der Entzündungsparameter trat bei einem der Patienten nach FMT auf. Mikrobiomanalysen direkt nach FMT ergaben eine hohe Ähnlichkeit zwischen Spender und Empfänger. Innerhalb von 28 Tagen zeigte sich die Tendenz der Rekonstitution der dysbiotischen Flora im Empfänger.

Schlussfolgerung: Der FMT stellt einen vielversprechenden Therapieansatz der ARP dar und führte zu einer Verbesserung des PDAI. Anders als das Spendermikrobiom unterlag das Empfängermikrobiom einer hohen Dynamik: Mit zunehmenden zeitlichen Abstand zur FMT zeigte sich die Tendenz zur Rekonstitution der Dysbiose.

Komposition des fäkalen Mikrobioms

16S-rRNA basierte Mikrobiomanalyse vor und nach Mikrobiomtransfer

Posterbegehung Geriatrie

P061

Sex-Specific Associations of Established and Emerging Cardiac Biomarkers with All-Cause Mortality in Older Adults: The ActiFE Study

D. Dallmeier¹, M. Denkinger², R. Peter³, K. Rapp⁴, A. Jaffe⁵, W. Koenig¹, D. Rothenbacher³

¹Klinikum der Universität Ulm, Medizinische Klinik II, Kardiologie, Ulm, Deutschland

²Universität Ulm, Agaplesion Bethesda Klinik - Abteilung für Altersforschung, Ulm, Deutschland

³Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland

⁴Robert-Bosch Krankenhaus, Geriatriische Rehabilitationsklinik, Stuttgart, Deutschland

⁵Mayo Clinic College of Medicine, Division of Cardiovascular Diseases, Rochester, USA

Background: N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) has strong prognostic value for all-cause mortality in the general population. High-sensitivity assays now allow detection of cardiac troponins even in asymptomatic populations. We examined the association between NT-proBNP, high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT), and hs-cTnI and all-cause mortality in older adults.

Methods: We conducted a longitudinal cohort study [Activity and Function in the Elderly in Ulm (ActiFE Ulm)] including 1506 community-dwelling adults 65 years old with NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-cTnI measured at baseline. We evaluated the associations between log-transformed (ln) biomarker concentrations and 4-year total mortality, counting for possible confounders, with Cox proportional hazards models.

Results: We observed 125 deaths among 1422 participants (median follow-up 4 years). We detected effect modification by sex for all biomarkers (all P values < 0.05) expressed as hazard ratio (HR) for death per 1-unit increment of ln (biomarker concentration) in women (n 618, 37 deaths) compared with men (n 804, 88 deaths): HR 2.97 (95% CI 2.04–

4.33) vs 1.73 (1.40–2.13) for NT-proBNP; 3.67 (2.31–5.81) vs 2.15 (1.61–2.87) for hs-cTnT; and 3.32 (2.13–5.18) vs 1.92 (1.55–2.38) for hs-cTnI. Among 777 participants with undetectable hs-cTnT (5 ng/L), hs-cTnI remained associated with all-cause mortality in age- and sex-adjusted analysis.

Conclusions: NT-proBNP, hs-cTnT, and hs-cTnI were independently associated with all-cause mortality in older adults. The strength of these associations varied between men and women, emphasizing the need for additional sex-specific research among older people.

P062

Objectively measured walking duration and sedentary behaviour and four-year mortality in older people

D. Dallmeier¹, J. Klenk², M. Denkinger¹, K. Rapp³, W. Koenig⁴, D. Rothenbacher⁵

¹Universität Ulm, Agaplesion Bethesda Klinik - Abteilung für Altersforschung, Ulm, Deutschland

²Robert-Bosch Krankenhaus, Geriatriische Rehabilitationsklinik, Stuttgart, Deutschland

³Robert-Bosch Krankenhaus, Geriatriische Rehabilitationsklinik, Stuttgart, Deutschland

⁴Klinikum der Universität Ulm, Medizinische Klinik II, Kardiologie, Ulm, Deutschland

⁵Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland

Background: Physical activity is an important health component. Recommendations based on sensor measurements are sparse in older people. We investigated the effect of objectively measured walking and sedentary duration on four-year mortality in community-dwelling older people.

Methods: Between March 2009 and April 2010, physical activity of 1271 participants (≥65 years, 56.4% men) from Southern Germany was measured over 7 days using an uni-axial accelerometer (activPAL; PAL Technologies, Glasgow, Scotland). Mortality was assessed at four-year follow-up. Cox-proportional hazards models evaluated the associations between walking and sedentary duration with mortality adjusting for age, sex (Model 1), plus school duration, smoking status, alcohol intake, body mass index, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, cancer, chronic kidney disease (Model 2) and selected biomarkers: N-terminal pro-Brain natriuretic peptide, high sensitive Troponin I and blood glucose (Model 3).

Results: An U-shaped relationship between daily walking duration and mortality with a minimum risk at the 3rd quartile (102.2–128.4 min. walking) was found even in Model 3 with HRs for quartiles 2 to 4 compared to quartile 1 of 0.54 (95% CI 0.31; 0.95), 0.26 (95% CI 0.12; 0.60), 0.43 (95% CI 0.21; 0.90), respectively. For sedentary duration an age- and sex-adjusted increased mortality risk was observed for the 4th quartile (daily sedentary duration ≥1137.2 min.) (HR 2.05, 95% CI 1.13; 3.73), which diminished after further adjustment (Model 2) (HR 1.63, 95% CI 0.88; 3.02). Furthermore, our results suggested the presence of effect modification between walking and sedentary duration, such that in people with low walking duration a high sedentary duration was noted as an independent factor for increased mortality.

Conclusions: Walking duration was clearly associated with four-year overall mortality in community-dwelling older people. The presence of effect modification requires further investigation.

P063

Die Carotischirurgie bei älteren Patienten: Ist das Operationsrisiko wirklich hoch?

S. Botsios¹, O. Khader², F. Blaes³

¹Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland

²Klinikum Oberberg - Kreiskrankenhaus Waldbrohl, Klinik für Gefäßchirurgie, Waldbrohl, Deutschland

³Klinikum Oberberg - Kreiskrankenhaus Gummersbach, Klinik für Neurologie, Gummersbach, Deutschland

Hintergrund: Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung ist künftig mit einem steigenden Anteil an älteren Patienten mit behandlungsbedürftigen Carotistenosen zu rechnen. Auf der anderen Seite haben ältere Patienten ein deutlich höheres perioperatives Risiko. Wir möchten über unsere Erfahrungen mit der Carotischirurgie bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter berichten.

Patienten und Methode: Wir analysierten retrospektiv die Kurzzeitergebnisse (30 Tage) von insgesamt 121 Carotisoperationen an 107 älteren Patienten (=75 Jahren), die in der Zeit zwischen Oktober 2011 und Juni 2015 eine Carotisoperation erhalten haben. Die Ergebnisse wurden 159 Carotisoperationen an 142 jüngeren Patienten (<75 Jahren) gegenübergestellt, die ebenfalls in der gleichen Zeit eine Carotisoperation erhielten. Die Thrombendarteriektomie mit Perikardpatchplastik war das Operationsverfahren.

Ergebnisse: In der frühen postoperativen Phase (30 Tage) verstarben drei (2,4%) ältere Patienten und ein (0,6%) jüngerer Patient. Bei keinem älteren Patienten trat ein Schlaganfall gegenüber von drei (1,8%) jüngeren Patienten auf. Einen akuten Myokardinfarkt erlitten zwei (1,6%) ältere Patienten versus einem (0,6%) jüngere Patienten. Insgesamt kam es zu zwei (1,6%) Nervenläsionen unter den älteren Patienten und drei (1,8%) für die jüngeren Patienten. Eine operationswürdige Nachblutung war bei drei (2,4%) älteren Patienten versus keinem bei jüngeren Patienten zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Die Carotischirurgie bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter ist eine sichere und effektive Behandlungsoption. Ältere Patienten scheinen kein erhöhtes Operationsrisiko gegenüber jüngeren Patienten zu haben. Dennoch stellen Begleiterkrankungen bei älteren Patienten ein erhöhtes Risiko dar und sollten deshalb bei der Indikationsstellung ausreichend berücksichtigt werden.

P064

Orthogeriatric co-management improves the outcome of long-term care residents with fragility fractures

M. Gosch¹

¹Klinikum Nürnberg Nord, Medizinische Klinik ², Schwerpunkt Geriatrie, Nürnberg, Deutschland

Background: Fragility fractures are a major health care problem worldwide. Both hip fractures and non-hip fractures are associated with excess mortality in the years following the fracture. Residents of long-term nursing homes represent a high risk group. Orthogeriatric co-management models of care have shown in multiple studies to have medical as well as economic advantages.

Objective: We studied the outcome of long-term care residents with hip and non-hip fractures admitted to geriatric fracture center.

Methods: The study design is a single center, prospective cohort study at a level-I trauma center in Austria running a geriatric fracture center. We included all in-hospital fragility fracture patients aged over 70 admitted from a long-term care residence from May 2009 to November 2011. The mean observation was 789 days, with a range from

1 to 1842 days. The data of 265 patients were analyzed, the mean age was 86.8 ± 6.7 years and the main proportion were female (80 %). Basic data were collected at admission. Functional status and mobility were assessed during follow-up at 3, 6 and 12 month. Hospital readmissions due to subsequent fractures were taken from the hospital information database and mortality were crosschecked with the register of death from the governmental institute of epidemiology.

Results: 187 (70.6%) patients died during the observation time. The mean life expectancy after the trauma was 527 (± 431) days. Within the first 12 month 78 (29.4%) deceased. In the group of patients with a hip fracture mortality was found to be not significantly higher by 33.8 %. For hip fracture patients we calculated a significant reduction of one year mortality in patients treated in our orthogeriatric co-management model with an OR of 0.57 (95% CI 0.31-0.85) compared to literature. After adjustment of cofounders only older age (p=0.013; OR 1.091; CI 1.019-1.169) and a lower PMS (p=0.022; OR 0.737; CI 0.568-0.957) remain as an independent predictors. During observation time 62 (23.4 %) patients sustained one subsequent fracture, 10 (3.4 %) more than one, 29 (10.9 %) within the first year. Nearly each second (47.1 %) revealed their pre-fracture mobility based on the PMS.

Conclusion: Regardless the poor overall outcome orthogeriatric co-management seems to be able to improve the outcome of high risk fragility fracture patients. One year mortality was 29.4 % and significantly lower than in comparable trials. Orthogeriatric co-management also seems to have an impact on both functional outcome and the risk of subsequent fractures.

P065

Prolongierte schwere Hypothermie von 27,4 Grad Celsius bei einer 82-jährigen Patientin-eine Kasuistik

S. Wicklein¹, M. Gosch²

¹Klinikum Nürnberg, Klinik für Geriatrie, Nürnberg, Deutschland

²Klinikum Nürnberg Nord, Medizinische Klinik ², Schwerpunkt Geriatrie, Nürnberg, Deutschland

Zusammenfassung: Wir berichten über eine 82-Jährige Patientin, die nach Wohnungseröffnung mit einer Temperatur von 27,4 Grad Celsius stationär aufgenommen wurde. Als Vorerkrankung war eine Multiple Sklerose mit Paraparese beider Beine bekannt. Trotz Rollstuhlpflichtigkeit sei die Patientin noch selbstversorgend gewesen. Bei Aufnahme zeigte sich die Patientin deutlich vigilanzgemindert. Die CCT sowie EEG Untersuchungen waren ohne wegweisenden pathologischen Befund. Eine MRT Schädel Untersuchung wurde von den Angehörigen abgelehnt. Eine Liquorpunktion war aufgrund einer ausgeprägten Thrombopenie nicht möglich. Die Patientin wurde mit einem palliativen Therapieversuch von der Intensivstation auf unsere Station verlegt. Bei anhaltender Hypothermie von 31° änderte sich das klinische Bild vorerst nicht. Auffällig waren des Weiteren eine hypothyreote Stoffwechsellaage sowie rezidivierende Hypoglykämien. Ergänzend fand sich ein erniedrigter Cortisol- und ACTH-Spiegel, so dass wir eine Therapie mit Hydrocortisonperfusor begannen. Zusätzlich erhielt die Patientin gewärmte Infusionen sowie diverse supportive Maßnahmen wie Wärmendecken. Unter diesen Maßnahmen konnte schließlich eine Normothermie erzielt werden. Diese ging einher mit einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Patientin zeigte sich durchgehend wach und orientiert bei wieder anhaltender Normothermie. Im Rahmen der physikalischen Therapie kam es zu täglichen Fortschritten, so dass wir letztendlich eine geriatrische Rehabilitation veranlassen konnten. Zusammenfassend könnte differentialdiagnostisch eine Thermoregulationsstörung unklarer Genese (DD im Rahmen der Multiplen Sklerose DD Shapiro Syndrom) sowie eine passagere Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (i.e. traumatischer Genese nach häuslichen Sturz) in Betracht gezogen werden. Letzt-

endlich muss auch für geriatrische Patienten der Grundsatz gelten, dass eine abschließende klinische Einschätzung erst bei Normothermie erfolgen kann.

P066

Europäische Weiterbildung im Fach Geriatrie: Eine systematische Europäische Umfrage

K. Singler¹, R. Roller-Wirnsberger²

¹Institut für Biomedizin des Alterns, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Klinik für Geriatrie, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

²Universitätsklinikum für Innere Medizin, Allgemeine Innere Medizin / Geriatrie, Graz, Österreich

Einleitung: Hochwertige Ausbildungsstandards in der Geriatrie sind wichtig, um den Fachbereich weiter zu entwickeln. Ziel der Arbeit war es, einen Überblick über die aktuellen Weiterbildungsmöglichkeiten im Fach Geriatrie in Europa zu geben und Anforderungen an die zukünftige Weiterbildung in diesem Fachbereich zu erheben.

Methodik: Die Studie wurde als Querschnittserhebung mittels eines strukturierten Online-Fragebogens durchgeführt. Dieser beinhaltete quantitative und qualitative Antworten. Die Umfrage beinhaltete Aspekte zu Organisation, Inhalten, Lehr- und Prüfungsformaten in der postgraduierten Weiterbildung im Fach Geriatrie in Europäischen Ländern. Nach einer Pilotphase wurde der Fragebogen an Experten im Fach Geriatrie versandt, welche zusätzlich ein besonderes Interesse im Bereich Lehre haben und Mitglied in einer der folgenden Organisationen sind; European Union of Medical Specialists (UEMS), European Academy for the Medicine of Aging (EAMA), und European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS).

Ergebnisse: Repräsentanten aus 31 Europäischen Ländern beantworteten den Fragebogen. Geriatrie wird in 61,3% (19/31) der Länder als unabhängige Spezialisierung und in 29,0% (9/31) als Subspezialisierung anerkannt. In 5 der 31 Länder gibt es keine Weiterbildungsmöglichkeit im Fach Geriatrie. Fast alle Länder, welche eine Weiterbildung im Fach Geriatrie anbieten, besitzen ein schriftliches, kompetenzbasiertes Curriculum. 20 der 31 Länder (64,5 %) bieten eine Art von Examen an.

Diskussion: Die Umfrage versucht einen aktuellen komprimierten Überblick über die postgraduierte Weiterbildung im Fach Geriatrie in Europa zu geben. Die Ergebnisse zeigen eine stetige Verbesserung der Anerkennung des Faches als eigenständige Spezialisierung innerhalb des letzten Jahrzehnts. Eine fortlaufende Entwicklung der spezialisierten Weiterbildung im Fach Geriatrie ist notwendig, um den Bedürfnissen der alternden Bevölkerung zu entsprechen. Das Vorhandensein kompetenzbasierter Ausbildungsmodelle, welche adäquate Prüfungsformate beinhalten, sollte überall in Europa angestrebt werden. Hierzu sollte eine Harmonisierung Europäischer Weiterbildungsstandards angestrebt werden.

P067

To split or not to split: Prospektiver Vergleich zweier getunnelter Hämodialysekathetermodelle bei geriatrischen Patienten

W. Lehne¹, M. Nitschke², P. Hunold³, S. Süfke⁴, H. Lehnert⁵, J. Gioltz⁶, M. Meier⁷

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Med. Klinik I, Nephrologie, Lübeck, Deutschland

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Lübeck, Deutschland

⁴UK-SH Campus Lübeck, Innere Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Lübeck, Deutschland

⁷Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

Einleitung: Zentrale, getunnelte Venenkatheter (ZVK) werden häufig als initialer Gefäßzugang für die chronische Hämodialyse bei geriatrischen Patienten verwendet. Da eine effiziente Hämodialyse vom Blutfluss (Qb) abhängt, muss über einen getunnelten ZVK ein adäquater permanenter möglichst ungestörter Blutfluss während der Dialysezeit gewährleistet sein. Unklar ist, ob die Konfiguration der Katheterspitze ("Split-tip" oder "Shotgun-tip") Einfluss auf den Blutfluss des Gefäßzuganges hat. In dieser prospektiven Observationsstudie wurden Blutfluss (Qb) und Komplikationsraten von zwei getunnelten Hämodialysekatheter-Modellen bei 185 geriatrischen Hämodialysepatienten über jeweils 24 Monate verglichen.

Material und Methoden: Zwei Doppellumen ZVK (Innendurchmesser 16 French) wurden jeweils mittels minimal-invasiver Seldinger Technik im UKSH Campus Lübeck implantiert. 93 Dialysepatienten erhielten einen ZVK mit einer gespaltenen Katheterspitze („split-tip“ (ST), Hemosplit, Bard Access Systems Inc., Salt Lake City, USA) und 92 Dialysepatienten einen ZVK mit nicht-gespaltenen Spitze („shotgun-tip“ (SG), Hemostar, Bard Access Systems Inc., Salt Lake City, USA). Alle Patienten erhielten die erste Hämodialysebehandlung innerhalb von 60 Minuten nach Katheteranlage in der Dialyse des UKSH Lübeck. Der maximale Blutfluss an der Dialysemaschine (Qbo) wurde als der Blutfluss definiert, bei dem der arterielle Druck die -200mmHg Alarmgrenze an der Dialysemaschine unterschreitet. Gleichermaßen wurden die Blutflüsse nach 6 (Qb6), 12 (Qb12) und 24 (Qb24) Monaten dokumentiert. Die Analyse der entsprechenden Blutflüsse und Komplikationsraten im Verlauf wurden mit standardisierten Fragebögen durchgeführt, welche von den jeweils betreuenden Nephrologen ausgefüllt wurden.

Ergebnisse: In den erhobenen Ausgangsparametern unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant: Alter: 68 ± 11 Jahre (ST) und 69 ± 13 Jahre (SG), m/w; 53/40 (ST) und 54/38 (SG). Der Blutfluss der beiden ZVK-Modelle war innerhalb der Observationsperiode ebenfalls nicht signifikant verschieden: ST (ml/min): Qbo 262±35, Qb6 257±30, Qb12 258±33, Qb24 256±30; SG (ml/min): Qbo 264±40; Qb6: 258±46, Qb12: 255±46, Qb24: 263±66). Eine Thrombolysetherapie des Katheters mit Alteparase (rt-PA) war bei Patienten mit einem ST-ZVK signifikant häufiger als bei Patienten mit einem SG-Katheter (28% bzw. 18%, p<0,05). Die Rate von Katheterinfektionen war signifikant höher in der ST-Gruppe (9,3%) als in der SG-Gruppe (4,1%, p<0,05).

Schlussfolgerung: Das Konfiguration der Katheterspitze von getunnelten zentralen Hämodialysekathetern scheint für den langfristigen Blutfluss an der Hämodialyse bei geriatrischen Patienten nicht relevant zu sein. Allerdings könnten diese Patienten von einem Shotgun-Katheter profitieren, da weniger Infektionen und Thrombolysetherapien auftraten.

P068

Die transfemorale Implantation einer 29 mm metallfreien Aortenklappenbioprothese bei älteren Patienten ist mit längeren Prozedurzeiten sowie postinterventionell höheren Klappen-Gradienten assoziiert

F. Czepluch¹, A. Schwarz², T. Tichelbäcker¹, J. Lotz², G. Hasenfuß¹, W. Schillinger¹, C. Jacobshagen¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Diagnostische Radiologie, Göttingen, Deutschland

Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) ist eine alternative Therapieoption für ältere, multimorbide Patienten (Pat.) mit hochgradiger Aortenklappen(AK)-Stenose und hohem Operationsrisiko. Eine paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (AI) nach TAVI ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Weiterentwicklung der TAVI-Prothesen zielt u.a. auf eine Reduktion paravalvulärer Als. Kürzlich wurde eine metallfreie (MF), Polymer-getragene Bioprothese zugelassen, welche aus einer Doppelringkonstruktion bestehend sich dem AK-Anulus flexibel anpasst. Bislang wurden nur 25 und 27 mm MF-Prothesen in größeren klinischen Studien untersucht. Seit 2013 ist auch eine 29 mm MF-Bioprothese verfügbar. Es ist unklar, ob die größere 29 mm MF-Klappe die gleichen Vorteile aufweist. Wir untersuchten deshalb den Einfluss der MF-Klappengröße auf die TAVI-Prozedur und die postinterventionelle Klappenfunktion. Die Daten der ersten 28 konsekutiven Pat. (46% männlich; medianes Alter, 82 Jahre; AK-Öffnungsfläche, 0,7 cm²; EuroSCORE II, 5,75%), die in unserer Abteilung eine MF-Bioprothese erhielten, wurden analysiert. 12 Pat. wurde eine 25 mm, 6 eine 27 mm und 10 eine 29 mm MF-Klappe implantiert. Die Prozedur- (99 vs. 71 min; $p < 0,05$) und Durchleuchtungszeit (22 vs. 14 min; $p < 0,05$) sowie das Dosis-Flächenprodukt (91 vs. 34 Gy*cm²; $p < 0,01$) war in der 29 mm Gruppe höher verglichen mit der 25 mm Gruppe. Postinterventionell fanden sich echokardiographisch in allen 3 Gruppen entweder keine (60%) oder nur eine leichte (40%) AI sowie ein mittlerer AK-Gradient von 11 mmHg. Allerdings zeigten nach der TAVI in der 29 mm Gruppe 40% der Pat. einen mittleren AK-Gradienten von ≥ 19 mmHg, wohingegen Pat. der 25 mm und 27 mm Gruppe durchgehend niedrige Gradienten aufwiesen ($p < 0,05$). In der computertomographischen Analyse der nativen AK fand sich bei Pat. der 29 mm Gruppe mit einem Gradienten von ≥ 19 mmHg ein größerer AK-Anulusdiameter verglichen mit Pat. der 29 mm Gruppe und einem Gradienten < 19 mmHg ($p < 0,01$). Der Kalzifizierungsgrad der nativen AK wurde computertomographisch mittels eines Kalk-Scores beurteilt. Dieser war höher in der 29 mm verglichen mit der 25 mm Gruppe ($p = 0,06$). Das Dosis-Flächenprodukt korrelierte positiv mit dem Kalk-Score ($p < 0,01$). Zusammenfassend scheint die verwendete MF-Prothesengröße einen signifikanten Einfluss auf die TAVI-Prozedur sowie die Klappenfunktion zu haben. Der Kalzifizierungsgrad der nativen AK-Klappe ist möglicherweise ein Prädiktor für eine kompliziertere Prozedur. Vermehrte Kalkspangen in der 29 mm Gruppe könnten zu einer nicht optimalen Platzierung der MF-Prothese beitragen. Somit sind vermutlich MF-Klappen insbesondere für Pat. mit kleinerem AK-Anulus geeignet. Bei Verwendung einer 29 mm AK-Bioprothese sollte die Größe des gemessenen AK-Anulus sowie der Klappen-Kalzifizierungsgrad mit in die Überlegungen hinsichtlich des am besten geeigneten Klappentyps für die mittels TAVI behandelten älteren, multimorbiden Pat. einbezogen werden.

P069

DGIM – Klug Entscheiden – Empfehlungen der Geriatrie zur Überversorgung

M. Gogol¹

¹Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Copenbrügge, Deutschland

In einem mehrstufigen Prozess, basierend auf den Empfehlungen einer Expertenkommission, der Bewertung durch die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der medizinischen Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) und der erneuten Bewertung durch die Expertenkommission benennen die DGG und DGGG folgende 5 Themen als zu priorisierende Empfehlungen für die DGIM Klug Entscheiden-Kampagne zum Punkt Überversorgung: 1. Die Neuverordnung eines Medikamentes soll nicht ohne Überprüfung der bestehenden Medikation erfolgen. 2. Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz soll keine Ernährung durch eine Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) erfolgen. 3. Neuroleptika für Verhaltens- und Psychologische Symptome (BPSD) bei demenziell Erkrankten sollen nicht ohne ein Assessment für die Ursachen solcher Symptome verordnet werden. 4. Ein Screening für Brust-, kolorektalen, Prostata- oder Lungenkrebs soll nicht erfolgen ohne Berücksichtigung der Lebenserwartung, den Risiken einer Testung, einer vermehrten Diagnostik und Therapie. 5. Benzodiazepine oder andere Sedativa bzw. Hypnotika bei älteren Patienten sollen nicht als Mittel der ersten Wahl im Falle von Schlafstörungen, Agitation oder Delir eingesetzt werden. Die Empfehlungen befinden sich derzeit im Abstimmungsprozess mit der DGIM und ihren Schwerpunktgesellschaften und die Ergebnisse dieses Prozesses und die Rationale für die Empfehlungen werden vorgestellt.

P070

DGIM – Klug Entscheiden – Empfehlungen der Geriatrie zur Unterversorgung

M. Gogol¹

¹Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Copenbrügge, Deutschland

In einem mehrstufigen Prozess, basierend auf den Empfehlungen einer Expertenkommission, der Bewertung durch die Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der medizinischen Sektion der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) und der erneuten Bewertung durch die Expertenkommission benennen die DGG und DGGG folgende 5 Themen als zu priorisierende Empfehlungen für die DGIM Klug Entscheiden-Kampagne zum Punkt Unterversorgung von geriatrischen Patienten im deutschen Gesundheitswesen: 1. Entscheidungen über diagnostische und therapeutische Maßnahmen im höheren Lebensalter sollen an ein Funktions-Assessment und nicht an das numerische Alter gekoppelt werden. 2. Stürze und Sturzrisiko im höheren Lebensalter sollen diagnostisch und interventionell Beachtung finden. 3. Mangelernährung beim geriatrischen Patienten soll diagnostisch und interventionell Beachtung finden. 4. Depressionen im höheren Lebensalter sollen bei mittelschwerer Ausprägung primär psychotherapeutisch und bei schwerer Ausprägung kombiniert psychotherapeutisch und medikamentös behandelt werden. 5. Osteoporose als Erkrankung des höheren Lebensalters soll diagnostiziert und behandelt werden. Die Empfehlungen befinden sich derzeit im Abstimmungsprozess mit der DGIM und ihren Schwerpunktgesellschaften und die Ergebnisse dieses Prozesses und die Rationale für die Empfehlungen werden vorgestellt.

Posterausstellung Systemmedizin

P071

Bedeutung ergometrischer Untersuchungen in Prädiktion, Diagnostik und Verlauf der arteriellen Hypertonie (HTN) im Kindes- und Jugendalter

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: Von Seiten präventiver Pädiatrie/Innerer Medizin bzw. Kinder-/Kardiologie ist von Interesse, ob und in welchem Umfang juvenile Blutdruck-Erhöhen Vorläufer der HTN bei Erwachsenen sind.

Patienten und Methodik: n=115 Kinder (79m, 36w, Durchschnittsalter 11 Jahre) mit Grenzwerthypertonie und milder Hypertonie (@90.-97. Perzentile nach DHL) wurden mit n= 115 Kindern als altersentsprechende normotensive Kontrollgruppe verglichen.

1. Follow up: nach 5 Jahren, mit gesundheitserzieherischer Beeinflussung, Fahrradergometrie im Sitzen bei Erstuntersuchung, 3 Belastungsstufen ohne Pausen: 1,0; 2,0; 2,5 bzw. 3,0 Watt/kgKG, je 6 min, 60-80 U/min. Bei übergewichtigen Kindern Wattberechnung nach größenbezogenem Normgewicht, @50. Perzentile.

2. Follow up: Endauswertung nach 10 Jahren, Durchschnittsalter 21 Jahre 92 (80%) der anfangs hypertonen Kinder bzw. 79 (69%) der ursprünglich normotonen Kontrollgruppe konnten in die Studie inkludiert werden.

Ergebnisse: Bereits bei Kindern weist eine Belastungs-HTN auf eine spätere HTN-Entwicklung im Erwachsenenalter hin: So weisen >80% der erwachsenen Borderline-Patienten mit weiterer Ruhe-HTN sowie nahezu alle gesicherten erwachsenen Hypertoniker, im Follow up von der Kindheit an nach >10 Jahren, bei Erstuntersuchung im Kindesalter bereits eine Belastungs-HTN auf. Dagegen zeigen nach >10 Jahren Follow up ehemalige kindliche Borderline-Hypertoniker mit Normalisierungstendenz des Ruhe-RR im Erwachsenenalter ein im Kindesalter zu >80% belastungsnormotensives Verhalten.

Konklusion: Belastungs-HTN im Kindes- und Jugendalter ist ein früher Indikator für eine spätere arterielle HTN im Erwachsenenalter. Weitere Faktoren, wie Knabenwendigkeit, erhöhte Werte für Körpergewicht bzw. BMI im Kindesalter und belastete Familienanamnese korrelieren mit späterer HTN-Entwicklung im Erwachsenenalter und steigern die individuelle Prädiktion prozentual noch weiter. Hoher Aussagewert der Ergometrie besteht auch bei sekundärer HTN, z.B. bei postoperativen Patienten mit Aortenisthmusstenose, wo HTN und Restgradienten des Aortenbogens besser als in Ruhe eingeschätzt werden können: Überschießender Blutdruck-Anstieg nach Operation oder Angioplastie einer Aortenisthmusstenose ist Hinweis auf Restenose. Bei leistungssporttreibenden juvenilen Patienten mit milder bis moderater HTN sollten ergometrische Untersuchungen ebenfalls zum Basisprogramm gehören.

P072

Der Effekt von sKlotho auf die linksventrikuläre Masse und echokardiographische Veränderungen bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

M. Baier¹, L. Bauer¹, F. Sandermann¹, I. Emrich¹, K. Untersteller¹, S. Seiler-Mußler¹, V. Brandenburg², G. Heine¹, D. Fliser¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

²UK Aachen, Kardiologie / Nephrologie, Aachen, Deutschland

Einleitung: Erhöhte Plasmaspiegel von FGF23 prädisponieren zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit und ohne Niereninsuffizienz. Rezente tierexperimentelle Studien suggerieren, dass neben einer Erhöhung von FGF-23 verminderte Plasmaspiegel des FGF-23 Ko-Rezeptors Klotho (soluble Klotho; „sKlotho“) myokardiale Schäden induzieren. Wir untersuchten in der prospektiven CARE FOR HOME Studie, inwieweit Plasmaspiegel von sKlotho mit linksventrikulärer Hypertrophie bei Studieneinschluss und mit echokardiographischen Veränderungen während eines fünfjährigen Follow-ups assoziiert sind.

Methoden: CARE FOR HOME rekrutiert seit 2008 chronisch nierenkranke Patienten im Stadium CKD2-4. Neben klassischen kardiovaskulären und renalen Risikofaktoren wurden bei allen Patienten bei Studieneinschluss Plasmaspiegel von FGF23 (c-terminal; Immuntopics; San Clemente; CA) und sKlotho (Immuno-Biologic Laboratories, Fujiokashi, Gunma, Japan) bestimmt. Zum Untersuchungszeitpunkt im Mai 2015 hatten 398 Patienten eine Echokardiographie bei Studieneinschluss; 94 Patienten hatten zum Auswertzeitpunkt zudem eine Follow-up Echokardiographie fünf Jahre nach Studieneinschluss. Die echokardiographischen Untersuchungen folgten den Leitlinien der American Society of Echocardiography und wurden von einem einzigen Untersucher durchgeführt.

Ergebnis: Bei Studieneinschluss hatten 155 Patienten (40%) eine normale Ventrikelgeometrie, 134 Patienten (34%) ein konzentrisches Remodeling, 61 Patienten (16%) eine konzentrische Hypertrophie und 39 Patienten (10%) eine exzentrische Hypertrophie. Der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) bei Studieneinschluss korrelierte mit der glomerulären Filtrationsrate (eGFR; $r = -0,19$; $p < 0,001$), Plasma FGF-23 Spiegel ($r = 0,18$; $p < 0,001$), Alter ($r = 0,18$; $p < 0,001$) und Pulsdruck ($r = 0,15$; $p < 0,001$), nicht jedoch mit sKlotho ($r = -0,07$; $p = 0,183$) und mittlerem Blutdruck ($r = 0,10$; $p = 0,052$). Veränderungen des LVMI während der fünfjährigen Beobachtungszeit korrelierten weder mit FGF-23 ($r = -0,06$; $p = 0,527$) noch mit sKlotho ($r = 0,07$; $p = 0,553$) bei Studienbeginn.

Diskussion: Im Gegensatz zu rezenten tierexperimentellen Daten ist bei chronisch nierenkranken Menschen sKlotho weder mit prävalenter linksventrikulärer Hypertrophie noch mit Veränderungen des LVMI assoziiert.

P073

Osteolysen bei Patienten mit B-CLL: Diskussion der Inzidenz, Prognose und Therapieoptionen mit den neuen Kinaseinhibitoren

E. Shumilov¹, G. Wulf¹, P. Ströbel², J. Hasenkamp¹, N. Hellige³, A. Bleckmann¹, D. Haase¹, F. Bräulke¹, W. Jung¹, J. Schanz¹, M. Binder⁴, L. Trümper¹, U. Bacher¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, Deutschland

³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Onkologie, Hämatologie und KMT mit Sektion Pneumologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Osteolysen wurden sehr selten in Einzelfallberichten bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL) in der Literatur behandelt. Wir berichten über einen Patienten mit einer B-CLL mit einer Bagatellfraktur am rechten Oberarm infolge einer osteolytischen Läsion. Bei diesem Patienten wurde erfolgreich Ibrutinib eingesetzt, ein neuer Brutontyrosinkinaseinhibitor. Des Weiteren werten wir die vorhandene Literatur zu derartigen seltenen Fällen aus.

Fallbericht: Ein 44-jähriger männlicher Patient entwickelte 2,6 Jahre nach Erstdiagnose einer B-CLL, welche refraktär auf drei verschiedene Immunchemotherapien gewesen war, eine Bagatellfraktur im rechten Oberarmschaft bei einer Osteolyse. Es erfolgte eine chirurgische Osteosynthese. Histologisch ergab sich im Bereich der Osteolyse eine Infiltration durch die bekannte typische B-CLL. Auch im linken Oberarmkopf zeigte sich eine Osteolyse. Unter Viertlinientherapie mit Ibrutinib (welches inzwischen nach Versagen der Erstlinientherapie oder bei TP53 Mutation/17p Deletion bei B-CLL zugelassen ist) traten binnen der folgenden 12 Monate keine weiteren Osteolysen auf, und die Lymphadenopathie war partiell regredient.

Literatursauswertung: In der Literatur (Medline-Recherche) finden sich 30-35 Einzelfallberichte über Patienten mit B-CLL, welche osteolytische Läsionen hatten. Diese traten meist 2-16 Jahre nach der Erstdiagnose auf, oft nach vielfacher Vortherapie. In 65% der ausgewerteten Fälle der Literatur waren die Osteolysen Folge einer fokalen Knocheninfiltration durch die bekannte typische B-CLL. In 35% traten die Osteolysen im Rahmen eines sekundären Transformationsprozesses zu einem Bild ähnlich einem Multiplen Myelom oder im Rahmen einer Richtertransformation auf. Fast alle berichteten Fälle hatten sehr ungünstige Verläufe mit schlechtem Ansprechen auf Immunchemotherapie und einem Überleben weniger als 12 Monate nach Manifestation der Osteolysen. Sehr selten traten die osteolytischen Läsionen bereits bei Erstdiagnose der B-CLL auf und waren dann noch ungünstiger.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall und die Literatursauswertung weisen auf die seltene Inzidenz von Osteolysen bei Patienten mit B-CLL im Krankheitsverlauf hin. Der neue Brutontyrosinkinaseinhibitor Ibrutinib ist eine vielversprechende Option für diese seltene und prognostisch ungünstige Manifestation bei CLL-Patienten. Dies sollte weiter bestätigt werden.

P074

Eine offene, multizentrische, apothekenbasierte, prospektive Kohortenstudie mit Menthacarin bei funktionellen gastrointestinalen Beschwerden

S. Noé¹, B. Stracke², F. Malek², A. Madisch³

¹Bären-Apotheke, Karlsruhe, Deutschland

²Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Klinische Forschung, Karlsruhe, Deutschland

³Klinikum Region Hannover - Klinikum Siloah, Medizinische Klinik I, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Funktionelle gastrointestinale Beschwerden (FGIB), allen voran das Reizdarm- und Reizmagensyndrom, gehen mit Symptomen einher, die oft einen erheblichen Leidensdruck verursachen. FGIB gehören zu den häufigsten Magen-Darm-Erkrankungen, 15-30% der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten sind davon betroffen.

Ziel: Ziel dieser prospektiven, apotheken-basierten Kohortenstudie war die Sammlung von Erkenntnissen zu Einnahme-Effekten und Verträglichkeit von Menthacarin sowie die Compliance bei Patienten mit FGIB, da oft eine spätere Rückmeldung über Einnahme-Effekte oder Patientenzufriedenheit an den Arzt fehlen. Menthacarin[®] ist eine proprietäre Kombination ätherischer Öle mit spezifizierter Qualität aus *Mentha x piperita* L. (90 mg WS[®] 1340) und *Carum carvi* (50 mg WS[®] 1520).

Methodik: Für die exploratorische Kohortenstudie wurden Apothekenkunden (Alter > 12 Jahre) mit FGIB, besonders mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und/oder Völlegefühl, welche das Produkt in der Apotheke aktiv kauften, rekrutiert, bei denen organische Ursachen bereits fachärztlich ausgeschlossen worden waren. Die Teilnahme war freiwillig. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, das Präparat gemäß Gebrauchsinformation einzunehmen. 13 Symptome der funktionellen Magen-Darm-Beschwerden und deren Schweregrad wurden zu Beginn und nach 3-wöchiger Einnahme mit einer modifizierten Version der Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (GSRS) erfasst [1]; Zudem wurden Kundenzufriedenheit und Verträglichkeit von Menthacarin durch die Apotheken-Kunden und den Apotheker beurteilt.

Ergebnisse: In die Studie wurden 50 Teilnehmer (mittleres Alter: 54 Jahre; 68,0% Frauen) aufgenommen. Der GSRS-Gesamtscore verbesserte sich von 48,6±17,1 auf 22,8±12,3 Punkte (p<0.001). Insgesamt nahm die Beschwerde-Intensität aller 13 erhobenen Symptome im Studienverlauf (11 Symptome: p<0.001) ab. Die deutlichsten Verbesserungen zeigten sich dabei für die am häufigsten als störend angegebenen Symptome Bauchschmerzen, Druck-/Völlegefühl und Blähungen. 83,3% der Studienteilnehmer schätzten ihren Gesundheitsstatus als verbessert ein. Die Verträglichkeit sowie die Einnahme-Effekte wurden von Studienteilnehmern und Apothekern überwiegend mit sehr gut oder gut bewertet.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Apotheken-basierten Kohortenstudie zeigen eine signifikante Verbesserung der funktionellen Magen-Darm-Beschwerden in Verbindung mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus und eine sehr gute Verträglichkeit bei Anwendung von Menthacarin. Aufgrund der positiven Einnahme-Effekte und hohen Patientenzufriedenheit unterstützen diese Daten die Empfehlung von Menthacarin in der ärztlichen Praxis. Das Präparat ist sehr gut für die nachfolgende apothekengestützte Selbstmedikation geeignet.

¹ Menthacarin[®] ist der Wirkstoff des Produkts Carmenthin[®] (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe)

[1] Svedlund J et al. Dig Dis Sci 1988; 33:129-34

P075

Infektionsprävention durch Impfungen in der Kardiologie: Wie kann man Patienten am besten schützen? Wichtige Neuerungen und Besonderheiten bei chronisch Herzkranken jeden Alters und Komorbiditäten

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: Ein insuffizientes Impfmanagement impfpräventabler Krankheiten gefährdet die bereits errungenen großartigen Erfolge in der Langzeitbetreuung von herzkranken Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen.

Methodik: Literaturrecherche. Erarbeitung und Präsentation evidenzbasierter Empfehlungen.

Ergebnisse: Rotavirus-Impfung: Neu: alle Säuglinge, auch herzkranken Säuglinge, jetzt endlich auch in D STIKO-Empfehlung (8/2013). RSV-Prophylaxe: Kinder <2 Jahren mit hämodynamisch relevantem angeborenen Herzfehler (AHF) in RSV-Saison. Neu jetzt Einteilung in hohes bzw. mittleres Risiko für schwere RSV-Erkrankung. Kinder mit hohem Risiko sollen, Kinder mit mittlerem können die RSV-Prophylaxe erhalten (Neue AWMF-LL 048-012). Hepatitis B-Impfung: Neu: Bei vollständiger Grundimmunisierung von Kindern, allgemein erneute Immunisierung nur bei Risikofaktoren (unter anderem chronische Erkrankung mit häufiger Übertragung von Blutbestandteilen, ausgedehnte chirurgische Eingriffe (z.B. unter Einsatz HLM)). Anti-HBs- und Anti-HBc-AK-Titer-Kontrolle empfohlen. Influenza-Impfung: Intranasale Influenza-Impfung: Neu: LAIV (intranasaler Lebendimpfstoff), Empfehlung STIKO 8/2013: Kinder 2-6 Jahre. Tetravalenter Grippeimpfstoff (QIV)(9/2013): Neu: Totimpfstoff. Abdeckung erstmals beider B-Linien, neueste WHO-Empfehlung, Kostenerstattung nur PKV. Adjuvantierte Grippeimpfstoffe: Neu: für chronisch Kranke und Kinder <6 Jahre gefordert, da Split-oder Subunitimpfstoffe nicht ausreichend effektiv. Meningokokken-B-Impfung: Neu: 4CMenB-Impfung kontralateral mit 6-fach (DPT, Polio, Hib, HepB), - und Pneumokokken-Impfung, 3 Impfkomponten einzeln, noch keine STIKO-Empfehlung, aber Kostenerstattung meiste GKV u. PKV. Pneumokokken-Impfung: Grundimmunisierung Kinder unter 37. SSW 4x, Kinder ab 37. SSW nur noch 3x; Wiederholungsimpfungen mit Konjugatimpfstoff, nicht mehr Polysaccharid (deutscher GBA Positiventscheid vs. noch Negativentscheid STIKO). Orale Antikoagulanzen, NOAKs: kurze Pause, zum Beispiel bei Rivaroxaban 24h; i.m.-Injektionen von Impfstoffen dann möglich.

Konklusion: Wichtigste Neuerungen: Generelle Rotavirusimpfung für Säuglinge ab 6. Lebenswoche; Empfehlung intranasaler Grippeimpfstoff, LAIV, bei immunkompetenten Kindern von 2-6 Jahre (-18 Jahre in Deutschland zugelassen) zu bevorzugen.

Neue Aspekte: bei RSV-, Meningitis (4CMenB)-, Pneumokokken-, Hepatitis B-Schutzimpfung sowie den Influenza-Schutzimpfungen (u.a. Tetravalenter Impfstoff: QIV, adjuvante Impfstoffe) sowie beim Einsatz der NOAKs. Nach Metaanalysedaten vermag die Influenza-Impfung bei Herzkranken die kardiovaskuläre Morbidität bzw. Events signifikant zu reduzieren. Durchimpfungsraten in der Bevölkerung erhöhen. Umgebungsprophylaxe beachten. Zusätzliches aktuelles Problem nichtgeimpfte und impfstatusunbekannte Flüchtlinge und Migranten ist zu managen, auch Tbc.

P076

Infektionsprävention durch Impfungen in der Kardiologie: Wie kann man Patienten am besten schützen? Bewährtes und Besonderheiten bei chronisch Herzkranken aller Altersklassen und Komorbiditäten

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: Ein insuffizientes Impfmanagement impfpräventabler Krankheiten gefährdet die errungenen großartigen Erfolge in der Langzeitbetreuung von herzkranken Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Methodik: Literaturrecherche. Präsentation evidenzbasierter Empfehlungen.

Ergebnisse: RSV-Prophylaxe: Kinder <2 Jahren mit hämodynamisch relevantem angeborenen Herzfehler (AHF) in der RSV-Saison. Influenza-Impfung: Chronisch Herz-Kreislauf-Kranke jeden Alters, einschließlich nach HTX, jährlich. Angeborene Asplenie: (z.B. Heterotaxiesyndrom): vor allem gegen Pneumokokken, Meningokokken u. Hib. Pneumokokken: allgemeine Impfeempfehlung, später gegebenenfalls weitere Wiederholung: Kinder >5 Jahre bis 10 Jahre alle 3 Jahre, Erwachsene alle 5 Jahre. Signifikante Impfreaktionen sind möglich, daher Nutzen-Risiko-Abwägung, Impftiterbeurteilung! Haemophilus influenza B(Hib): Immunisierung laut STIKO. Meningokokken: gegen Serotypen C <2 Jahre, dann 6-12 Monate nach 2. Lebensjahr gegen Serotypen A, C, W135, Y. DiGeorge-Syndrom: Totimpfstoffe und Influenza laut STIKO-Plan. Impftiterkontrolle! Lebendimpfstoffe nach immunologischer Basisuntersuchung und Konsil. RSV-Prophylaxe. Bei Varizellenexposition Varizellen-Immunglobulin. Bei elektiven Herz-Op nach Tot- bzw. Lebendimpfstoffen Mindestabstand von 3 bzw. 14 die, mögliche Impfreaktionen und Op-Komplikationen sind so besser zu diskriminieren. Für Impfungen nach Op gelten gleiche Mindestabstände. Bei vitaler Indikation ist weder Impfung noch Op zu verschieben. Zwischen Gabe von Immunglobulin-haltigen Präparaten und Lebendimpfstoffen Abstand von 3 Monaten einhalten. Vor Herz-Op Hepatitis B-Immunisierung vornehmen, so wird Transfusionsrisiko für Hepatitis B minimiert. HTX: Vor HTX Grundimmunisierung kompletieren, gegebenenfalls Impfungen vorziehen, wie Hepatitis B schon bei Neugeborenen; Masern-Mumps-Röteln(MMR) und Varizellen ab 9. Lebensmonat; Diphtherie-Pertussis-Tetanus(DPT), Polio, Haemophilus influenza B(Hib) mit 6 Wochen. Nach HTX und Immunsuppression Kontraindikation für Lebendimpfstoffe (Ausnahmen nach immunologischem Konsil). Unter Hochdosis-Steroiden nach Impfungen kein suffizienter Antikörper-Titer zu erwarten. Impferfolgskontrolle unter Immunsuppression durch Titerbestimmung. Phenprocoumon/(Warfarin): im therapeutischen INR-Bereich keine i.m.- und (s.c.)-Injektionen.

Konklusion: Allgemein gilt der STIKO-Impfkalender. Einige Besonderheiten zur Impfung chronisch Kranker sowie bei Komorbiditäten, v.a. bei Immundefizienz, sind zu beachten. Insgesamt muß der allgemeine Durchimpfungsgrad in der Bevölkerung erhöht werden. Umgebungsprophylaxe ist wichtig.

P077

Wirksamkeit und Akzeptanz einer fixen Kombination aus Bisoprolol und Amlodipine bei Hypertoniepatienten mit und ohne Diabetes und koronarer HerzerkrankungU. Hostalek¹, E. Koch²¹Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland²Freelancer, Alsbach, Deutschland

Studienziel: Die Daten einer nicht-interventionellen Beobachtungsstudie an mehr als 10 000 Patienten wurden analysiert, um Zusammenhänge zwischen Bluthochdruck und Diabetes bzw. koronarer Herz- Erkrankung (KHK) zu überprüfen. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine Tablette mit fixer Dosierung von Bisoprolol und Amlodipine zur Verbesserung der Patienten-Adherence und der Blutdruck-Kontrolle beitragen kann.

Material und Methode: Kurz vor Studienbeginn waren die rekrutierten Patienten von einer freien Kombination auf die fixe Kombination aus Bisoprolol und Amlodipine umgestellt worden wobei Dosiskorrekturen vorgenommen werden konnten. Für die Auswertungen wurden anhand der Daten bei der Aufnahmeuntersuchung der Hypertonie-Patienten vier Gruppen gebildet: Gruppe 1: ohne Begleiterkrankung; Gruppe 2: Diabetes positiv; Gruppe 3: KHK positiv; Gruppe 4: Diabetes plus KHK positiv. Die Adherence wurde nach 6 Monaten anhand des Quotienten aus „verbrauchte Tabletten-/verordnete Tabletten-Zahl (%)“ bestimmt: Exzellent: >90%; Gut: 76-90%; mäßig: 51-75%; schlecht: <50%. Die Wirkung auf die Blutdruckwerte wurde durch Berechnung der Effektstärke nach Cohen d (0,2=gering; 0,5=mäßig; > 0,8=stark) und anhand eines Vergleichs hinsichtlich des Anteils von Patienten unter 140/90 mmHg (vorher-nachher) beurteilt.

Resultate: Die Daten von 10430 Patienten wurden ausgewertet (59,3 Jahre; w:45%). Bei Studienbeginn wurden folgende Daten registriert (Anteil pro Gruppe %, Mittelwerte RR_{syst}/diast. mmHg; Pulsdr., RR >140/90 (%)). Gruppe 1: 53%, 145,5/88,3; 57,2; 28%; Gruppe 2: 8%, 149,3/89,2; 60,2; 33%; Gruppe 3: 31%, 148,5/88,3; 60,1; 31%; Gruppe 4: 151,5/90,1; 61,5; 38%. Die mittlere Dosierung der fixen Kombination lag bei 5,7mg BISO und 6,3mg AMLO. Nach 6 Monaten wurde für alle Gruppen eine gute bis exzellente Adherence bei mehr als 95% der Studienteilnehmer festgestellt. Die Mittelwerte RR_{syst}, RR_{diast}, Pulsdr. betrugen nach 6 Monaten: Gr.1:130/79; 54,3, Gr.2:131,7/79,4; 52,3; Gr.3:131,3/79,2; 52,1; Gr.4:132,3/79,2; 53,1. Als Differenzen der syst. Blutdruckwerte mmHg/d gegenüber den Ausgangswerten und als Effektstärken ergaben sich: Gr.1:12,7/0,9; Gr.2:17,7/1,1; Gr.3:17,1/1,1; Gr.4:19,3/1,1. Der Anteil von Patienten mit RR>140/90 lag in allen 4 Gruppen bei 1 bis 2 Prozent.

Schlussfolgerungen: Unter der Behandlung mit freier Kombination bewährter Antihypertensiva zeigen sich in etwa 30% der Hypertonie-Patienten mit und ohne Diabetes/KHK Blutdruckwerte über 140/90 mmHg. Es bestehen bei den RR-Werten deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Begleiterkrankungen. Die Gabe einer fixen Kombination bewirkte unter Studienbedingungen eine hohe Adherence, was unabhängig von den Begleiterkrankungen mit einer signifikanten Absenkung der Blutdruckwerte verbunden war, so dass von einer Minderung der Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse ausgegangen werden kann.

P078

Cholezystolithiasis bei Patienten mit M. Gaucher Typ 1. Risikofaktoren und Rolle der ABCG5/8-GenvariantenA. Zimmermann¹, R. Popp², S. Bucerzan³, I. Nascu⁴, M. Weber⁵, P. Grigorescu-Sido⁶¹Universitätsmedizin Mainz, ¹. Med. Klinik und Poliklinik Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Mainz, Deutschland²Med. Genetik, Universität für Medizin und Pharmazie Iuliu Hatieganu Cluj, Cluj, Romania³Universität für Medizin und Pharmazie Iuliu Hatieganu Cluj, ¹. Pädiatrische Klinik, Zentrum für Genetische Erkrankungen, Cluj, Romania⁴Universität für Medizin und Pharmazie Cluj, ¹. Pädiatrische Klinik, Zentrum f. Genetische Erkrankungen, Cluj, Romania⁵Universitätsmedizin Mainz, ¹. Med. Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Mainz, Deutschland⁶Universität für Medizin und Pharmazie Iuliu Hatieganu Cluj, ¹. Pädiatrische Klinik, Zentrum für Genetische Erkrankungen, Cluj, Romania

Einleitung: Cholezystolithiasis (CHL) ist häufiger bei Patienten mit M. Gaucher Typ 1 (MG1). Risikofaktoren wie Alter, weibliches Geschlecht, Splenektomie, Dyslipidämie werden diskutiert. Die Rolle genetischer Varianten der ABCG5/8-Gene, die über den Cholesterinmetabolismus mit einem erhöhten Risiko für CHL assoziiert sind, wurde bei Patienten mit MG1 bisher nicht untersucht.

Patienten, Methoden: 61 Pat. mit MG1, 41+/-13,8 Jahre, 38W/23M, mit enzymatisch und molekulargenetisch gesichertem MG1. Erfasst wurden: Anzahl der Patienten mit CHL, Alter bei Diagnose MG1/CHL, Dauer der enzymatischen Ersatztherapie (ERT), Splenektomie, Genotyp, Familienanamnese (FA), Marker des Schweregrads, nüchtern-Lipidprofil im Vergleich zu 61 Gesunden (Alters-, Geschlechts- und BMI-adaptiert). ABCG5/8-Genvarianten wurden mittels RFLP analysiert: Q604E/D19H, Y-54C, T400K, A632V.

Ergebnisse: 28/61 Patienten hatten CHL (45,9%). In der CHL-Gruppe waren 20 Frauen (71,4%), in der Gruppe ohne CHL 18 Frauen (54,5%) (p=0,012). Patienten mit CHL waren älter bei Untersuchung (Median (Med.) 46,5 vs. 32,1 Jahre; p=0,001), bei Diagnosestellung MG1 (Med. 37,9 vs. 25,6 Jahre, p=0,002) und bei Start der ERT (Med. 41,1 vs. 25,4 Jahre, p=0,003). Splenektomiert waren 16/28 Patienten mit CHL, 5/33 ohne CHL (p=0,001). Das Alter bei Splenektomie war höher bei Patienten mit vs. ohne CHL (Med. 21,5 vs. 5 Jahre, p=0,002). Patienten mit CHL hatten einen höheren BMI (Med. 26,3 vs. 22,8 kg/m², p=0,02) und hatten häufiger positive FA für CHL (14/28 vs. 3/33, p=0,033). Der MG1-Genotyp zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Lediglich wiesen Patienten mit CHL höhere Werte für Chitoriosidase (p=0,033) und dem Schweregrad Score (SSI) nach Zimran auf (p=0,008). Im Vergleich zu Gesunden zeigten Patienten mit MG1 eine Erkrankungstypische Dyslipidämie mit niedrigeren Cholesterin (C), LDL-C und HDL-C-Werten sowie höheren LDL/HDLs und Triglyzerid-(TG)-Konzentrationen (p<0,001). Patienten mit MG1 und CHL wiesen höhere C-Werte auf (Med. 141,8 vs. 124,2mg/dl, p=0,03) und höheres LDL-C (83,5 vs. 73mg/dl, p=0,03). Die Häufigkeit der ABCG5/8-Genvarianten war nicht relevant unterschiedlich zwischen Patienten mit und ohne CHL, jedoch waren die GG/AG-Varianten für Y54C und die CG-Variante für Q604E häufiger bei Patienten mit CHL und positiver FA im Vergleich zu Pat. mit CHL und negativer FA (p<0,001). Insgesamt zeigten sich für Y54C (AG und GG) in der Tendenz höhere TG-Werte in Vergleich zu AA (Med. 122 vs. 111mg/dl, p=0,07). Das Gleiche gilt für A632V: CT vs. CC (Med. 121 vs. 110mg/dl, p=0,08).

Schlussfolgerung: Neben allgemeinen Risikofaktoren für CHL zeigten Patienten mit MG1 und CHL ein höheres Alter bei Diagnosestellung und Start der ERT, mehr Splenektomien und höheres Alter bei Splenektomie, höhere initiale Chitoriosidasewerte und SSIs, höhere C- und LDL-C-Werte im Vergleich zu Patienten ohne CHL. Die ABCG5/8-Genvarianten Y54C GG/AG und Q604E CG waren häufiger bei Pat. mit CHL und positiver FA.

P079

Plötzlicher Herztod (PHT) und Empfehlungen zur Prävention in der Kinder- und Jugendmedizin

R. Eyermann¹

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

Problemstellung: PHT ist selten, aber dramatisch.

Fragestellung: Prävention PHT?

Methodik: EbM-Literaturrecherche u. Erarbeitung von Empfehlungen, eigene lange kardiologische u. sportmedizinische Erfahrungen in Klinik u. LD von (Hoch)-Leistungssportlern bei Kindern u. Erwachsenen.

Ergebnisse: Inzidenz PHT: bei scheinbar gesunden Adoleszenten pro Jahr sportlicher Aktivität bei @1:250000. PHT häufiger bei Jungen, Afro-Amerikanern, Wettkämpfern von Football u. Basketball. Ätiologisch PHT: bei jüngeren Sporttreibenden präexistente nichterkannte Herzerkrankungen (@90% strukturelle Herzerkrankungen, @10% primär elektrophysiologische Störungen): Häufig dabei in 36% HCM, 23% Koronaranomalien, 10% idiopathische LVH; weniger häufig rupturiertes Aortenaneurysma, Myokarditis, AS, KHK, ARVD; selten WPW-Syndrom, LQTS, MKPS, Commotio cordis, Drugs. In Screeningevaluationen (n bis 115) bei PHT-Betroffenen in vorherigen Evaluationen nur in 3% kardiovaskuläre Erkrankungen aufgedeckt sowie nur in 0,9% korrekte Korrelationen zur drohenden Gefahr PHT hergestellt! Kardiovaskuläre Anamnese bedeutsamstes Screeningelement, Mindestinhalt (Evidenz IC): 1) Früherer Thoraxschmerz, Synkope oder near-Synkope, unerwartete unklare Dyspnoe oder Fatigue assoziiert mit Belastung, 2) Früheres Herzgeräusch oder Hypertonie, 3) Positive FA auf PHT, kardiovaskuläre Events <50 Jahre sowie HCM, Marfan-Syndrom, LQTS, signifikante Arrhythmien. Medizinische Untersuchung Mindestinhalt (Evidenz IC) 1) Auskultation im Liegen u. Stehen, v.a. zur Detektion von Geräuschen dynamischer LVOTO, 2) FP zum Ausschluss einer CoA, 3) Evaluation auf Stigmata Marfan-Syndrom, 4) Ruhe-RR-Messung sitzend.

Weitere Diagnostik: EKG u. Echokardiographie: in USA im Routine-Screening wegen niedriger Inzidenz, hoher Rate falsch-positiver Befunde u. Kosten nicht empfohlen (Evidenz IIb-IIIc), wohl aber in einigen Ländern Europas, führend Italien (Evidenz I-IIaC), mit signifikantem Rückgang PHT. Gentests: zukünftige Involvement bei jungen High-Risk-Sporttreibenden in USA geplant. Aktuelle ESC-, HRS-Guidelines Empfehlung bei Indexpatienten bei Ionenkanalerkrankungen, Kardiomyopathien mit Arrhythmiesyndromen u. PHT zum Schutz naher Verwandter.

Konklusion: 1) Junge intensiver Sporttreibende auf präexistente kardiovaskuläre Erkrankungen mit Gefahr PHT screenen, bei Abnormitäten kardiologisch evaluieren, ihre Belastbarkeit n. Guidelines ACC/ACSM einstufen. 2) Indikation EKG im juvenilen Screening kontrovers beurteilt. 3) Basic u. Pediatric advanced life support (PALS) schulen. 4) Zugang der Bevölkerung zu Defibrillatoren bei Sportveranstaltungen mit hoher Inzidenz von Commotio cordis-Events u. Schulung von Basic u. Advanced life support n. ERC-Guidelines 2015 wirksamste Maßnahme zur Survivalverbesserung bei PHT. 5) Gegen Commotio cordis mit reflektorischem PHT (große US-Registerdaten) Protektoren international als unsicher u. sportartspezifisch hinderlich erwiesen. Intensives Gefahr-Ausweichtraining empfohlen.

Multimorbidität

P080

beh® Homocystein zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Homocysteinspiegel – Ergebnisse einer multizentrischen ernährungsmedizinischen Beobachtungsstudie in Deutschland

R. Hempel¹, D. Hera¹, N. Landbeck¹, H. May¹, M. Mühleisen¹, A. Shah Nazary¹, D. Nguyen¹, H. Tittel¹, D. Götte¹

¹Bioenergy Healthcare GmbH, Köln, Deutschland

Hintergrund: Eine multizentrische nicht-intervenierende Beobachtungsstudie (gem. DiätVO/EG Richtlinie 1999/21 EG) erfasste zwischen Januar und Juni 2014 Patienten mit Hyperhomocysteinämie ($\geq 12 \mu\text{mol/l}$). Allgemeinmediziner, Praktiker, Internisten und andere Therapeuten gaben über ca. 3 Monate das diätetische Lebensmittel beh® Homocystein (1.000 μg Folsäure, 50 mg Vitamine B6 und 1.000 μg B12 pro Kapsel). Primär sollte dokumentiert werden, wie die Homocystein-Werte beeinflusst werden. Bei Vorhandensein der Werte für LDL, HDL, Triglyceride, HbA1c und Kreatinin sollten deren Veränderungen ebenfalls erfasst werden. Daneben sollte die Entwicklung von Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Kopfschmerzen, Hörverlust und bei Männern erektile Dysfunktion im Alltag beurteilt werden.

Patienten und Methoden: Von 388 Patienten (Männer 56,6%, Frauen 43,4%; Alter: 25 – 96 Jahre, Median: 62 Jahre) waren Laborwerte auswertbar. Insgesamt standen Datensätze von 410 Patienten mit unterzeichneter Einverständnis-Erklärung zur Verfügung. Neben den Laborwerten (zu Beginn und nach ca. 3 Monaten Behandlung), den Angaben zum Verlauf klinischer Symptome im Beobachtungszeitraum, zu Geschlecht und Geburtsjahr wurden Diagnose, Anamnese, Compliance, Arzt- und Patientenurteile zum Nutzen von beh® Homocystein und zur Verträglichkeit, unerwünschte Ereignisse etc. erhoben. Die Analysen erfolgten deskriptiv-statistisch.

Ergebnisse: Der Homocystein-Mittelwert verbesserte sich um 30,1% (zu Beginn $17,1 \pm 6,9 \mu\text{mol/l}$, nach 3 Monaten $11,9 \pm 3,7 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). 63,0% der Patienten zeigten eine starke Verbesserung ($\geq 20\%$) und 25,5% eine Verbesserung ($\geq 10\%$ bis $< 20\%$). Bei höheren Ausgangswerten fanden sich absolut und relativ höhere Absenkungen: -40,2% bei Ausgangswerten ab $20 \mu\text{mol/l}$. Bei den sonstigen Parametern dokumentierten die mittleren Triglycerid-Spiegel mit -13,7% ($p < 0,001$) und LDL-Spiegel mit -9,2% ($p < 0,001$) die stärksten Verbesserungen. Bzgl. der Alltagsbeschwerden berichteten 79,8% der Patienten mit expliziter Festlegung eine gute oder sehr gute Besserung bei Müdigkeit/Abgeschlagenheit, 79,0% entsprechende Besserungen beim Leistungsabfall und 68,5% bei Konzentrationsschwächen. Insgesamt beurteilten 81,9% der Patienten und 84,9% der Ärzte/Therapeuten den Nutzen von beh® Homocystein als gut oder sehr gut. 98,7% der Patienten mit expliziter Stellungnahme bezeichneten die Verträglichkeit als einwandfrei.

Schlussfolgerungen: beh® Homocystein wurde von Patienten und Ärzten/Therapeuten in der deutlich überwiegenden Mehrheit positiv/sehr positiv angenommen. Die Studie zeigte beim Homocystein deutliche Verbesserungen, die bei höheren Ausgangswerten absolut und relativ stärker ausfielen. Von den fakultativ erhobenen Laborparametern entwickelten die Triglyceride und LDL die stärksten Verbesserungen. Bei den erhobenen Patienten-Beschwerden im Alltag waren die Verbesserungen am deutlichsten bei Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Leistungsabfall und Konzentrationsschwäche.

P081

? NT-proBNP und ? Kreatinin als Prognosefaktoren von kardiovaskulären Ereignissen und kardialen Dekompensationen bei Patienten mit CKD G 2 - 4

L. Feuer¹, I. Emrich¹, L. Bauer¹, F. Sander mann¹, K. Untersteller¹, S. Seiler-Mußler¹, D. Fliser¹, G. Heine¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg / Saar, Deutschland

Hintergrund: Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) sind eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. In den letzten Jahren wurde propagiert, dass ein rascher Verlust der Nierenfunktion, bestimmt als Differenz (Δ) des Plasma-Kreatinins, mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert ist. Das myokardiale NT-proBNP hat eine zentrale Bedeutung in der Diagnostik und der Prädiktion von kardialen Erkrankungen. Unklar ist, ob eine Veränderung des NT-proBNP (Δ NT-proBNP) eine eigenständige prognostische Bedeutung bei CKD Patienten hat. Wir verglichen daher Δ Kreatinin und Δ NT-proBNP als Prädiktoren von kardiovaskulären Ereignissen bei CKD Patienten.

Methoden: In die fortlaufende CARE FOR HOME Studie wurden Patienten mit CKD G2 – 4 (glomeruläre Filtrationsrate 15 – 89 ml/min/1,73 m²) eingeschlossen und jährlich nachuntersucht. 351 Patienten hatten eine Bestimmung von Kreatinin und NT-proBNP bei Studieneinschluss und bei der Nachuntersuchung nach zwei Jahren (J 2). Wir bestimmten die Differenz (Δ) von Kreatinin und NT-proBNP zwischen Studienbeginn und J 2. Wir beobachteten die Patienten nach J 2 hinsichtlich kardialer Dekompensationen (definiert als Hospitalisationen) und hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (definiert als akuter Myokardinfarkt, Apoplex, Amputation oberhalb des Knöchels, chirurgische oder interventionelle Revaskularisation an Koronarien, Carotiden oder peripheren Arterien oder Tod jeglicher Genese). Nach Stratifizierung der Patienten in Tertile verglichen wir das Δ NT-proBNP und Δ Kreatinin als Prädiktoren für ein ereignisfreies Überleben mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-rank Test.

Ergebnisse: Während der Nachbeobachtung von weiteren $2,7 \pm 1,2$ Jahren nach J 2 erlitten 54 Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis und 28 Patienten eine kardiale Dekompensation. Patienten in der höchsten Δ NT-proBNP Tertile hatten ein signifikant höheres Risiko für atherosklerotische Ereignisse ($p = 0,030$) und für kardiale Dekompensationen ($p = 0,002$), während Δ Kreatinin weder atherosklerotische Ereignisse ($p = 0,275$) noch kardiale Dekompensationen ($p = 0,054$) vorhersagte.

Diskussion: Bei longitudinaler Beobachtung von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ist ein Anstieg des NT-proBNP stärker mit nachfolgenden atherosklerotischen Ereignissen und kardialer Dekompensation assoziiert als ein Anstieg des Kreatinins. Ursächlich dafür könnte sowohl der Anstieg natriuretischer Peptide infolge einer Akkumulation von NT-proBNP bei sinkender glomerulärer Filtrationsrate als auch eine verschlechterte myokardiale Funktion mit Freisetzung von NT-proBNP sein.

P082

Left Atrial Performance in the Course of Hypertrophic Cardiomyopathy: Relation to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis

J. Kowallick¹, M. Silva Vieira², S. Kutty³, J. Lotz¹, G. Hasenfuß⁴, A. Chiribiri², A. Schuster⁴

¹Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland

²King's College London, Department of Cardiovascular Imaging, Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, London, United Kingdom

³University of Nebraska College of Medicine, Children's Hospital and Medical Center, Omaha, USA

⁴Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Herzzentrum Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is associated with left atrial (LA) functional abnormalities. The determinants and the degree of LA dysfunction in the course of HCM are not fully understood. We aimed to characterize LA mechanics in HCM, according to the extent of left ventricular (LV) hypertrophy and fibrosis.

Methods and Results: 73 HCM patients and 23 age- and gender-matched controls underwent cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging including late gadolinium enhancement (LGE). LA reservoir, conduit and contractile functions were quantified by fractional volume changes and CMR feature-tracking derived strain and strain rate. In multivariable regression, LA mechanics were associated with the extent of LV LGE ($p=0.033$ to $p<0.001$), but not with the LV mass extent or maximum wall thickness ($p=0.108$ to $p=0.964$). LA function decreased according to the increase in extent of LV fibrosis (Non-LGE; mild LGE=10%; intermediate LGE=11-19%; severe LGE=20%). Compared to healthy controls, LA conduit function was impaired in HCM with no LGE already (LA emptying fraction [LAEF] Conduit: $32 \pm 7\%$ vs. 26 ± 14 , $p=0.037$). Conversely, LA contractile booster pump function was impaired in HCM with severe LGE only (LAEF Booster: $40 \pm 8\%$ vs. $20 \pm 10\%$, $p<0.001$; for controls vs. LGE=20%, respectively).

Conclusions: LA functional abnormalities are associated with LV fibrosis, but not with LV hypertrophy. Whilst LA conduit function is impaired in early HCM stages as represented by mild or absent LV fibrosis, LA contractile function is impaired later in the course of disease progression as demonstrated by the presence of severe LV fibrosis only. These novel markers of LA performance may potentially prove useful for disease staging and early detection of cardiac deterioration.

P083

Substanzspezifische immunologische Einflüsse von Eisen-Saccharose und Eisen-Isomaltosid 1000 auf Monozyten in vivo

A. Sellier¹, L. Fell¹, S. Seiler-Mußler¹, A. Zawada¹, D. Fliser¹, G. Heine¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

Einleitung: Eisenmangel ist ein bedeutender Faktor, der zur Anämie der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung beiträgt. Die First-Line-Strategie zur Behandlung der Eisenmangelanämie chronisch nierenkranker Patienten im Stadium CKD 5D stellt eine intravenöse (i.v.) Eisentherapie dar. Dabei stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die im Verdacht stehen, substanzspezifisch das Immunsystem zu beeinflussen. Vorangegangene in vitro Experimente zeigten, dass weniger stabile Eisenpräparate wie Eisen-Saccharose starke immunmodulatorische Effekte auf Monozyten als zentrale Mediatoren der Immunabwehr ausüben, während sich stabilere Eisenpräparate wie Eisen-Isomaltosid 1000 immunologisch neutral verhalten. Da

die klinische Relevanz dieser Daten bisweilen unklar ist, wurde diese in der vorliegenden Studie in vivo überprüft.

Methoden: Bei chronisch nierenkranken Patienten im Stadium CKD 5D, die mit Peritonealdialyse behandelt wurden und eine Eisenmangelanämie aufwiesen, untersuchten wir die immunologischen Einflüsse einer i.v. Eisensupplementation mit 500 mg Eisen-Saccharose bzw. 500 mg Eisen-Isomaltosid 1000 auf zirkulierende Monozyten. Dazu wurde jeweils unmittelbar vor Eisengabe und an bis zu 3 Zeitpunkten danach (1, 3, 48 Stunden) die Verteilung der Monozytenpopulationen (klassische, intermediäre, nicht-klassische Monozyten), die Expression von CD86 und weiterer proatherogener Marker (CCR5, CX3CR1) sowie die Eisenaufnahme (Calcein-Assay) und die Phagozytosekapazität mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Nach Behandlung mit Eisen-Saccharose wurde zusätzlich der Effekt auf die Sekretion reaktiver Sauerstoffspezies und auf die Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF) analysiert.

Ergebnisse: Während die Gabe von Eisen-Isomaltosid 1000 keinen signifikanten Einfluss auf Phänotyp und Funktion der Monozyten ausübte, führte Eisen-Saccharose innerhalb einer Stunde zu einer signifikant verminderten Phagozytosekapazität der klassischen Monozyten. Zudem zeigte sich 3 Stunden nach Eisen-Saccharose Gabe eine signifikant verminderte CD86 Expression aller Monozytenpopulationen. Darüber hinaus wiesen intermediäre Monozyten 48 Stunden nach Gabe von Eisen-Saccharose verstärkte Expressionen der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-1 β sowie eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies auf. Mit Hilfe des Calcein-Assays konnte zudem gezeigt werden, dass Eisen-Saccharose stärker als Eisen-Isomaltosid 1000 von zirkulierenden Monozyten aufgenommen wurden.

Diskussion: Obgleich unsere in vivo Ergebnisse eine schwächere Immunmodulation von Eisen-Saccharose aufzeigen als vorangegangene in vitro Studien, konnten substanzspezifische immunologische Effekte unterschiedlicher i.v. Eisenpräparate in Abhängigkeit ihrer Stabilität auch im Patienten nachgewiesen werden.

P084 BOUSSOLE - Elemente eines Familien-/Angehörigengesprächs

A. Lieske¹, C. Vahlhaus², R. Kröger³

¹Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

²Klinikum Leer, Kardiologie, Leer, Deutschland

³St. Elisabeth Krankenhaus, Innere Medizin, Thuine, Deutschland

Einführung: Das Angehörigen-Gespräch gehört zum Alltag jedes Intensivmediziners, vor allem wenn es um schwierige Verläufe und/oder um Therapiezieländerungen geht. Während für viele andere Gesprächssituationen strukturierte Pläne existieren, gibt es keine für ein Angehörigen-Gespräch. Dagegen finden sich in der Literatur eine Fülle von Beschreibungen, welche Elemente zum Gelingen beitragen können. Ein Vergleich dieser Optionen fördert Überschneidungen und Parallelitäten zutage, so dass es sinnvoll erscheint, diese zu einem nachvollziehbaren Plan zusammenzufügen.

Keywords: Ärztliche Kommunikation, Intensivstation, Angehörigen-Gespräch, Therapiezieländerung

Methoden: Nach Durchsicht und Analyse der ärztlichen Kommunikations-Literatur wurde eine Synopse der vorgeschlagenen Schritte angefertigt. Dieser „synoptische“ Vergleich ergab Parallelen und Überschneidungen und gleiche Schritte. Es liegt nahe, daraus einen Algorithmus zu entwickeln, der die Inhalte dieser wesentlichen Schritte praktikabel und gut memorierbar darstellt. Durch eine Alliteration entsteht das Akronym BOUSSOLE (frz. für Kompass).

Gesprächselemente nach B O U S S O L E: B - Begrüßen und vorstellen / O - Offenen Raum herstellen / U - Unterstützung zusagen / S - Sprechen lassen und sensibel zuhören / S - Situation erklären und Sorgen nehmen / O - Optionen ordnen: Patientenwille / L - Logik der nächsten Schritte / E - Entscheiden und ermutigen

Beschreibung: Die Voraussetzung dafür, daß ein echtes Gespräch entsteht, bildet die Fähigkeit des Arztes, Offenheit zu schaffen. Durch „leichte Sprache“ und das Vorgehen, Angehörige zuerst sprechen zu lassen, wird ein „offener Raum“ geschaffen. Alle Teilnehmenden erhalten die Chance, sich frei zu äußern und tragen so gemeinsam zu einer Lösung im Entscheidungsprozess bei. Mit der Empathie des Arztes, die Emotionen der Angehörigen anzuerkennen, bewirkt er eine vertrauensvolle Atmosphäre. Auf dieser Basis wird es möglich, – selbst in schwierigen und langwierigen Verläufen – dem Patientenwillen Rechnung zu tragen, angemessene Therapieziele und deren Änderung (mit der Familie) festzulegen

Zusammenfassung: Die Kommunikation mit Angehörigen von (sterbenden) Patienten auf der (Intensiv-) Station braucht besondere Sorgfalt, gute Vorbereitung und eine sensible Durchführung. Dadurch können Konflikte mit den Angehörigen verhindert und gemeinsame Entscheidungen ermöglicht werden. Es wird empfohlen, „Angehörigen-Gespräche“ als Rollenspiele einzuüben. Der „Gesprächs-Kompass“ BOUSSOLE gibt dem Arztgespräch eine klare Struktur und ein professionelles Vorgehen. Wesentliche Haltungen, wie Sensibilität, Empathie und die ständige Reflexion des eigenen Verhaltens, tragen dazu bei, das Angehörigen-Gespräch zu einem Instrument ärztlichen Handelns werden zu lassen mit dem Ziel, den/die Angehörigen als Partner für ein vertrauensvolles Arbeitsbündnis zu gewinnen.

P085

Akute und langfristige hämodynamische Auswirkungen einer MitraClip-Implantation auf eine vorbestehende sekundäre Rechtsherzinsuffizienz

B. Beuthner¹, E. Lubos², A. Bleckmann³, S. Baldus⁴, U. Schäfer², R. von Bardeleben⁵, W. Schillinger¹, G. Hasenfuss¹, M. Puls¹, M. Hünlich¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Abt. Kardiologie & Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Hamburg, Deutschland

³UMG, Hämatologie und Onkologie, Göttingen, Deutschland

⁴Herzzentrum der Universität zu Köln, Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Köln, Deutschland

⁵Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Kardiologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) führt zu einem kontinuierlichen Rückstau von Blut in die Lungengefäße. Diese chronische Stauung mündet sehr häufig in eine reaktive pulmonale Vaskonstriktion mit konsekutiver sekundärer pulmonaler Hypertonie. Langzeitauswirkungen einer minimalinvasiven Mitralklappenreparatur mittels MitraClip auf eine sekundäre pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzinsuffizienz wurden bislang noch nicht in einer größeren Patientenkohorte untersucht.

Methoden: Zwischen 2009 und 2012 wurden in den Herzzentren Göttingen und Hamburg 70 Patienten mittels MitraClip behandelt, bei denen bereits eine sekundäre pulmonale Hypertonie vorlag. Es fand eine retrospektive echokardiographische Analyse insbesondere der Rechtsherzparameter (vor MitraClip-Implantation, zum Entlassungszeitpunkt sowie 1 Jahr nach dem Eingriff) durch zwei unabhängige verblindete Untersucher statt.

Ergebnisse: Das Patientenkollektiv litt überwiegend unter einer sekundären MI (in 71%) und war charakterisiert durch ein hohes Durchschnittsalter (72,5 Jahre), fortgeschrittene Stadien der Herzinsuffizienz (94% NYHA III und IV) und ein ausgeprägtes Komorbiditätsprofil (log. EuroSCORE $30 \pm 12\%$, STS Score $10 \pm 4\%$). Bereits zum Entlassungszeitpunkt nach erfolgreicher MitraClip-Implantation zeigte sich eine signifikante Reduktion der maximalen Geschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation (TR) von 3,51 auf 3,16 m/s ($P=0,0001$) und des systolischen pulmonalarteriellen Drucks (PAPs) von 61 auf 54 mmHg ($P=0,04$) sowie eine signifikante Zunahme der Trikuspidalannulus-Bewegung (TAPSE) als Maß der rechtsventrikulären Kontraktilität (von 16 auf 20 mm, $P=0,0002$) (Abb. 1). Nach 1 Jahr blieben diese positiven Veränderungen bestehen, und der PAPs war sogar noch weiter gefallen (auf 46 mmHg). Weiterhin zeigte sich nach 1 Jahr nun auch eine signifikante Reduktion des Diameters der rechtsventrikulären Ausflussbahn

(RVOT) von 3,51 auf 3,30 cm ($P=0,001$) sowie der Breite der Vena contracta der TR (von 0,77 auf 0,74 cm, $P=0,01$). Wir untersuchten weiterhin, ob eine Verbesserung der rechtsventrikulären Kontraktilität infolge des Eingriffes zu einem verbesserten Langzeitüberleben führen könnte. Bei 17 Patienten kam es zu einer Normalisierung der TAPSE auf ≥ 16 mm, während 33 Patienten sowohl vor als auch nach dem Eingriff eine normale TAPSE gezeigt hatten und dieser Wert bei weiteren 15 Patienten <16 mm geblieben war oder sich dahin verschlechtert hatte. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Entwicklung der rechtsventrikulären Funktion mit dem Langzeitüberleben. Die beste Prognose hatten dabei die Patienten, deren TAPSE sich normalisiert hatte, und die schlechteste diejenigen, deren Wert pathologisch geblieben oder geworden war ($p=0,029$, vgl. Abb. 2).

Abb. 1: Entwicklung rechtsventrikulärer Parameter zum Entlassungszeitpunkt sowie nach 12 Monaten (A: TAPSE; B: maximale Geschwindigkeit des TR-Jets; C: PAPs; D: Vena contracta des TR-Jets; E: Breite des RVOT)

P086

Association of controlled attenuation parameter (CAP) and HbA1c in patients with fatty liver

A. Arslanow¹, A. Eid², J. Geisel², F. Lammert¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Deutschland

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

Background and aim: Chronic liver diseases and serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels are linked to one another through the metabolic syndrome. Our aim now was to analyze for the first time the potential association between hepatic steatosis, as determined quantitatively with the controlled attenuation parameter (CAP), and HbA1c.

Patients and methods: At a tertiary referral center in Germany, we evaluated a group of 212 outpatients with hepatic steatosis retrospectively, of whom 93.4% presented with non-alcoholic liver disease. Hepatic steatosis was assessed non-invasively using controlled attenuation parameter (CAP), which quantifies the degree of ultrasound attenuation based on vibration-controlled transient elastography (VCTE, Fibroscan). Serum HbA1c and liver function tests were measured with standardized clinical chemistry assays. The prosteatotic gene variant PNPLA3 p.I148M was genotyped using Taqman assays.

Results: Overall in this cohort (113 men, median age 52 years), median CAP was 293 dB/m (100-400), and 171 (80.7%) patients presented with elevated CAP = 238 dB/m, indicating marked hepatic steatosis. Median BMI was 30.2 kg/m² (17.2-47.4), median HbA1c was 5.6% (3.7-10.4) and serum ALT activities were 45 U/l (9-301). The frequency of elevated CAP increased with higher serum HbA1c levels ($r_s = 0.230$, $P = 0.001$). Patients with both hepatic steatosis and increased HbA1c levels (HbA1c = 6.0%) displayed significantly ($P = 0.001$) higher CAP values as compared to those with normal levels (312 vs. 286 dB/m). In our cohort, 104 patients (49.0%) carried at least one PNPLA3 p.I148M risk allele. When stratifying for the patient's PNPLA3 genotype, the genetic association was maintained for carriers of the risk allele p.I148M and normal levels of HbA1c ($P < 0.001$) but not for those with increased levels. Overall, the risk for hepatic steatosis was independently associated with HbA1c, BMI, ALT and age as determined by multivariate linear regression analysis (all $P = 0.013$).

Conclusions: Non-invasive risk stratification and follow-up of fatty liver in patients with metabolic syndrome is needed because of potential progression to steatohepatitis. Steatosis as assessed by CAP is associated with HbA1c in non-diabetic individuals, and the combination of these non-invasive markers improves individual risk assessment of patients with chronic liver diseases.

Molekulare Mechanismen der Krankheitsentstehung

P087

microRNA-Profil in bronchialen Lavageproben von zwei Patientenkohorten: Korrelation mit Art der Erkrankung sowie lokale Zellexpression und Inflammation

A. Tufman¹, U. Schirmer², K. Kahnert³, R. Kiehl⁴, R. Kuner⁵, P. Mertsch³, L. Schröder⁵, H. Sültmann⁶, R. Huber⁷

¹Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL CPC-M), München, Deutschland

²AG Krebsgenomforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL TLRC), Heidelberg, Deutschland

³Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL CPC-M), München, Deutschland

⁴Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL CPC-M), München, Deutschland

⁵AG Krebsgenomforschung, Abteilung Molekulare Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL TLRC), Heidelberg, Deutschland

⁶AG Krebsgenomforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL TLRC), Heidelberg, Deutschland

⁷Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL CPC-M), München, Deutschland

Einleitung: MicroRNAs (miRNAs) sind kurze regulatorische Ribonukleinsäure (RNA)-Moleküle, die die Expression von Genen und die Aktivität von Signalwegen modifizieren. Die Expression von einzelnen miRNAs könnte bei Lungenkarzinompatienten prognostisch bzw. prädiktiv relevant sein. Wir stellen die Ergebnisse zweier Patientenkohorten vor, in der miRNAs in Lavageproben von Lungenkrebspatienten, Pneumoniepatienten und Kontrollpatienten ohne pathologischen Befund (OPB) verglichen wurden.

Methoden: Lavageproben wurden in der üblichen klinischen Technik gewonnen, filtriert und analysiert. Die Restflüssigkeit wurde in 0,5-1,0ml Aliquots bei -20 °C eingefroren. In der Pilotstudie wurden zwei aufgetaute 200 µl Aliquots von vier Patienten mittels sechs qPCR-Experimenten analysiert. Nach einer Pilotstudie wurden weitere Lavageproben mittels miRNA-Arrays analysiert und die Expression von einzelnen miRNAs zwischen klinisch-definierten Patientengruppen verglichen. Die Zellpopulationen in der BAL sowie die Expression von CRP, TNF-alpha und IL-22 wurden gemessen und eine Korrelation mit den microRNAs erstellt.

Ergebnisse: Lavageproben von vier Patienten (Sarkoidose, Lungenkarzinom, Lungenfibrose und chronische Abstoßung) wurden für miR-142 3p, miR-205 und miR-486 analysiert. Spike-in C. elegans miRNAs -39 und -54 wurden gleichmäßig in allen Proben detektiert. RNA U6B wurde nur schwach exprimiert. Die gesuchten miRNAs konnten in allen Proben gemessen werden. Anschließend wurden von 2 Kohorten (Kohorte 1 mit 28 Patienten, Kohorte 2 mit 35 Patienten) Lavageproben aufgearbeitet. RNA wurde extrahiert und mittels miRNA-Arrays analysiert. Kohorte 1: Durchschnittsalter 58,3 Jahren, 62,5% Männer, NSCLC: 10 (31%), OPB: 8 (25%), Pneumonie: 12 (38%), Ab-

stoßung: 1, Sarkoidose: 1. Der Vergleich von Lungenkarzinom mit OPB zeigte signifikante Unterschiede in der Expression von 8 miRNAs (miR-155, miR-636, miR-222, miR-142-5p, miR-19a, miR-212, miR-345 und miR-145). Der Vergleich von Lungenkarzinom mit OPB/Pneumonie zeigte eine unterschiedliche Expression von miR-155, und der Vergleich von Pneumonie mit OPB zeigte einen signifikanten Unterschied von miR-28-5p, miR-223 und miR-652. Kohorte 2: 7 NSCLC, 1 SCLC, 9 Pneumonie, 9 OPB und 8 andere Lungenkrankheiten. miR-155, miR-223, miR-202 und miR-381 wurden gemessen. Die miR-155 Expression in der BAL war bei Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen Lungenkrankheiten erhöht. BAL, CRP, TNF-alpha und IL-22 korrelierten nicht mit der Expression der einzelnen miRNAs. Subgruppenanalysen werden durchgeführt.

Diskussion: miRNAs konnten in allen Lavageproben reproduzierbar gemessen werden. Die Expression einzelner miRNAs variierte signifikant zwischen den untersuchten Krankheitsgruppen in Kohorte 1. In Kohorte 2 zeigte sich eine höhere miR-155-Expression in Patienten mit Lungenkarzinom im Vergleich mit anderen Lungenkrankheiten. Die Korrelation mit lokaler Entzündung wird weiter untersucht.

P088

Klinischer Verlauf einer 15 jährigen LDL-Apheresetherapie bei Kindern mit homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH)

B. Kurt¹, M. Soufi¹, G. Klaus², J. Schaefer¹

¹Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Zentrum für seltene und unerkannte Erkrankungen (ZusE), Marburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Pädiatrie, Marburg, Deutschland

Einleitung: Seit mehr als 15 Jahren betreuen wir ein eineiiges Zwillingsspaar mit einem homozygotem LDL Rezeptor Defekt (p.W556R). Die beiden mittlerweile 18 jährigen Jungen hatten bei Erstdiagnose Cholesterinspiegel von 1200 mg/dl und wurden im Alter von 3 Jahren 2 mal wöchentlich mittels einer selbstkonstruierten LDL-Apherese Einheit behandelt. Damit gelang es das Cholesterin im Jahresmittel um etwa 50% abzusenken, jedoch zeigte sich im weiteren Verlauf der Behandlung ein rebound Effekt der mit einer IMT Erhöhung einherging. Durch Umstellung auf eine wöchentliche Apherese reduzierten sich die Cholesterinspiegel um 57%. Mit fortschreitendem Alter konnten dann die Aphereseparameter systematisch weiter adjustiert werden und die Apherese-Systemleistung optimiert werden, sodass es zu einer weiteren Absenkung der Cholesterinspiegel auf nunmehr 68% kam. Klinisch kam es zu im Verlauf der Therapie zu einer Normalisierung der IMT und der Rückbildung aller Xanthome.

Ergebnisse: Im 15 jährigen Verlauf der Lipid-Apherese zeigten sich nur bei Beginn der Therapie in den ersten 3 Jahren häufiger Komplikationen wie Blutdruckabfall, Kopfschmerzen und Zugangsprobleme bei denen interveniert werden musste. Ansonsten verlief die Therapie sicher. Durch eine systematische Anpassung der Aphereseparameter (Blutfluss, Plasmafluss/Volumen) und dem Beginn der Therapie im Kindesalter konnten kardiovaskuläre Komplikationen bis zum heutigen Zeitpunkt verhindert werden.

Diskussion: Trotz innovativer neuer Therapiekonzepte wie PCSK9-Inhibition/Statingabe die bei heterozygoter und auch in Fällen von homozygoter FH mit residualer LDLR -Aktivität klinisch signifikante Ergebnisse liefern, stellt die LDL-Apherese bis zum heutigen Tag die einzige Therapieoption zur Verhinderung tödlicher Herzinfarkte bei homozygoter FH mit kompletter LDLR-Defizienz dar. Unsere Daten aus 15 Jahren LDL-Apheresetherapie (548 Behandlungen) bei einem eineiigen Zwillingsspaar mit kompletter LDLR- Defizienz, konnten zeigen, dass eine frühzeitige Intervention im Kindesalter ohne nennenswerte Komplikationen möglich ist und das kardiovaskuläre Risiko minimiert wird. Im Verlauf dieser Therapie kam es zudem zu keinen

Entwicklungsstörungen und einen kompletten Rückgang aller FH-charakteristischen Merkmale.

P089

SNP (rs7877190) im TBC1D8B-Gen als genetische Risikovariante der chronischen Pankreatitis

C. Zimmer¹, J. Mössner¹, S. Beer¹, M. Krehan¹, D. Mosztbacher², C. Ruffert³, P. Michl⁴, J. Rosendahl³

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

²János Balassa County Hospital Tolna, Department for Pediatrics, Szekszárd, Szekszárd, Ungarn

³Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Halle (Saale), Deutschland

⁴Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Halle (Saale), Deutschland

Einleitung: Die chronische Pankreatitis (CP) ist eine anhaltende destruiende Inflammation der Bauchspeicheldrüse und führt neben Oberbauchschmerzen häufig zu einer endokrinen und/oder exokrinen Dysfunktion. Zu den Risikofaktoren der CP zählen ein übermäßiger Alkoholkonsum über einen langen Zeitraum sowie das Rauchen. Als prädisponierende genetische Faktoren sind Veränderungen in den Genen PRSS1, CFTR, SPINK1, CTSC, CPA1 sowie CEL beschrieben worden. In einer genomweiten Assoziationsstudie gelang es kürzlich zwei SNPs (single nucleotide polymorphism) in dem CLDN2-MORC4-Lokus als Risikovarianten zu identifizieren. Die funktionellen Konsequenzen der SNPs sind bisher nicht verstanden. Daher könnten in linkage disequilibrium stehende (genetisch gekoppelte) SNPs für die Entstehung der CP entscheidend sein.

Methoden: Mit einer PMCA-Analyse (Phylogenetic Module Complexity Analysis; Claussnitzer et al., Cell 2014) wurde die Variante rs7877190 als funktionell relevant identifiziert. Diese liegt auf dem X-Chromosom im TBC1D8B-Gen. Die Variante wurde mittels FRET (Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer) am LightCycler 480© in CP Patienten (n=585) und Kontrollen (n=1678) genotypisiert. Statistische Analysen erfolgten mit dem Chi-Quadrat Test getrennt für Frauen und Männer (SPSS; Signifikanzniveau p-Wert<0.05). Der Effekt des SNP (rs7877190) auf das mRNA-Expressionslevel wurde durch real-time-PCR-Messungen an humanen Pankreasgewebeproben (Operationspräparate, n=19) gemessen.

Ergebnisse: Bei Patienten mit nicht-alkoholischer CP (NACP) (w=119, Altersmedian=32 Jahre; m=140, Altersmedian=39 Jahre) war das Risiko-Allel (T-Allel) bei beiden Geschlechtern mit der NACP assoziiert (Frauen: OR=1,67 (p=0,0005); Männer: OR=1,7228 (p=0,004)). In der Gruppe der Patienten mit alkoholischer CP (ACP) (w=40, Altersmedian 48 Jahre; m=286, Altersmedian 49 Jahre) war die Assoziation nur in der Gruppe der Männer signifikant (OR=1,7921 (p<0,0001)). Die mRNA-Level im humanen Pankreasgewebe zeigten keine Unterschiede in der Beurteilung der gesamten mRNA in Abhängigkeit von dem Risiko-Allel. Jedoch existieren geringe Unterschiede im Verhältnis von Splicingvarianten. Bei Vorliegen des Risiko-Genotypes (n=6) zeigte sich die Splicing-Variante 2 stärker exprimiert als in den Wildtyp-Proben (n=13) (61% vs. 54%).

Schlussfolgerung: Die Variante (rs7877190) ist mit der NACP bei Frauen und Männern sowie mit der ACP bei Männern assoziiert. Trotz fehlender Unterschiede der mRNA-Expressionslevel könnte die untersuchte Variante einen Einfluss auf das Splicing haben. Hierfür ist eine Validierung mit einem Splicing-Assays notwendig.

	G	T (=Risikoaallel)	p-Wert	Odds Ratio	95% CI
NACP					
Frauen	156/238 (65,5%)	82/238 (34,5%)	0,002	1,8465	1,250–2,726
Männer	86/140 (61,4%)	54/140 (38,6%)	0,004	1,7228	1,188–2,497
ACP					
Frauen	57/80 (71,3%)	23/80 (28,8%)	0,189	1,5306	0,809–2,892
Männer	173/286 (60,5%)	113/286 (39,5%)	<0,0001	1,7921	1,354–2,370
Kontrollen					
Frauen	1198/1574 (76,1%)	376/1574 (23,9%)			
Männer	653/891 (73,3%)	238/891 (26,7%)			

Tabelle 1: (Allelverteilung und Ergebnisse)

P090

Prognostische Bedeutung von S-Adenosylhomocystein bei chronisch nierenkranken Menschen

I. Emrich¹, A. Zawada², S. Seiler-Mußler², R. Obeid³, J. Geisel⁴, D. Fliser⁵, G. Heine⁶

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg (Saar), Deutschland

³Universitätsklinikum des Saarlandes, Zentrallabor, Homburg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg/Saar, Deutschland

⁶Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg / Saar, Deutschland

Hintergrund: Chronisch nierenkranke Menschen sind eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. Störungen im C1-Metabolismus, welcher Homocystein, S-Adenosylhomocystein (SAH) und S-Adenosylmethionin (SAM) umfasst, könnten zum kardiovaskulären Risiko chronisch nierenkranker Menschen beitragen. Bisherige Untersuchungen zeigten, dass sich Plasma-SAH-Spiegel im Gegensatz zu Plasma-Homocystein-Spiegel nicht durch Substitution mit Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B 12 senken lassen, und erste prospektive Daten charakterisierten SAH als unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Nierengesunden. In der prospektiven CARE FOR HOME Studie soll nun erstmals die prognostische Bedeutung von Plasma-SAH-Spiegeln bei chronisch nierenerkrankten Menschen überprüft werden.

Methodik: Im Zeitraum von Februar 2012 bis April 2013 wurden 297 chronisch nierenkranke Patienten der K/DOQI Stadien G 1-5 im Rahmen der CARE FOR HOME Studie untersucht und Blutproben zur Analyse der Metabolite des C1-Metabolismus entnommen. Die Bestimmung von Homocystein erfolgte mittels eines Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays und des dem Abbott AxSym System; die Messung von SAM und SAH mittels eines HPLC-MS/MS Systems (Waters 2795 alliance HAT und Quatro Micro API Tandem-Massenspektrometer). Über einen Zeitraum von $2,5 \pm 0,7$ Jahren wurden die Teilnehmer im Hinblick auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (akuter Myokardinfarkt, ischämischer Insult, Amputation oberhalb der Knöchel, chirurgische oder interventionelle Revaskularisation an Coronarien, Carotiden oder Becken-Bein-Arterien und Tod jedweder Genese) nachbeobachtet.

Ergebnisse: In Korrelationsanalysen zeigte sich eine starke Assoziation der eGFR mit dem Plasma-SAH ($r = 0,497$), die signifikant größer

war als die Korrelation der eGFR mit dem Plasma-Homocystein ($r = 0,424$). Darüber hinaus wiesen Patienten mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen höhere Plasma-SAH-Spiegel $58,3 \pm 43,0$ nmol/l als Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen $46,3 \pm 31,8$ nmol/l; ($p = 0,007$) auf. Von den 297 Patienten erlitten 33 Patienten im Beobachtungszeitraum von $2,5 \pm 0,7$ Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis. Nach Stratifizierung der Patienten anhand der Plasma-SAH Spiegel in Tertile hatten die Patienten mit den höchsten Plasma-SAH-Spiegeln in univariaten Kaplan-Meier Analysen mit logrank Test eine signifikant geringere ereignisfreie Überlebenszeit ($p = 0,004$).

Schlussfolgerung: Eine Erhöhung von Plasma-SAH stellt einen neuen kardiovaskulären Risikofaktor bei chronisch nierenkranken Menschen dar. Da Substitutionen mit Vitamin B 12, Vitamin B6 und Folsäure nicht zur Absenkung von Plasma-SAH beitragen, sollten alternative Therapiestrategien zur Senkung von SAH entwickelt werden.

P091

Maximal resolution of the heart transcriptome with cell type specific profiling

D. Lbik¹, S. Khadjeh¹, B. A. Mohamed¹, R. Halder², A. Fischer², G. Hasenfuß¹, K. Toischer¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Psychiatrie und Psychotherapie, Göttingen, Deutschland

In order to improve diagnosis and treatment of heart failure, it is crucial to describe and understand the pathophysiology of the failing heart as well as the transition from a healthy to a diseased heart. This requires detailed analyses of transcriptional and epigenetic landscapes. However, expression and chromatin profiles from heart tissue might be incomplete or even wrong as information from several cell types is condensed. So that, especially opposing expression levels from different cell types might lose significance. Progression to heart failure is accompanied by cell type specific events like cardiomyocyte hypertrophy, increased fibrosis and apoptosis. That is why ultimately particular cell types need to be analyzed and profiled. Here we describe a method for purifying nuclei from specific cell types of the heart that allows determination of expression and chromatin profiles. The method is based on cell type specific immuno-labeling of the nuclear envelope and subsequent purification of nuclei by fluorescence activated cell sorting (FACS). We describe the use of the method to isolate nuclei from snap frozen human left ventricular samples of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and from left ventricles of mice. We have validated the nuclei populations from cardiomyocytes, fibroblasts and endothelial cells by RT-qPCR. Sequencing of RNA from isolated nuclei and RNA from isolated and cultured cells showed a consensus of >99% between nuclear and total transcriptome for cardiomyocytes, fibroblasts and endothelial cells. We are using a mouse model of pressure-overload to follow the progression of heart failure. Therefore, we are sampling cardiomyocyte and fibroblast nuclei from mouse hearts 1 and 8 weeks after transverse aortic constriction (TAC) or Sham for further RNA sequencing and subsequent analysis. Especially when compared to whole tissue sequencing data, these results will give us an insight into communication between cardiomyocytes and fibroblasts as well as a more detailed view on the pathophysiology of the failing heart. The outlined experiments will aid to gain insights into cell type specific effects in healthy and diseased hearts. Once established in the mouse model, the method will be applicable in human tissue and enables to analyze biopsy samples from patients suffering cardiomyopathies and might facilitates the identification of potential therapeutic targets for the treatment of the failing heart.

P092

Assessment of platelet dysfunction in cirrhosis using multiple electrode aggregometryG. Selhorst¹, M. Tiller², D. Anton¹, W. Schepp², F. Gundling²¹Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Kardiologie, München, Deutschland²Klinikum Bogenhausen, Städtisches Klinikum München GmbH, Gastroenterologie, München, Deutschland

Introduction: Dysfunction of platelets is a well known phenomenon in cirrhosis. Functional deficits of platelets are crucial to trigger e.g. variceal haemorrhagia. However, there are only a few data investigating thrombocytic function in cirrhotic patients.

Methods: Screening of platelet function was performed in 58 patients with cirrhosis as assessed by using the Multiplate Analyzer (Roche diagnostics, Basel, Switzerland), which includes testing on Thromboxan A₂-activation (ASPI-test), Thrombin-receptor activation (TRAP-test) and adenosinediphosphat-receptor activation (ADP-test). Platelet reactivity was expressed as "area under the curve" units (AUC). The mean age was 66 years (median 67 years, range 37 to 89). 25 patients were female. 13 patients were classified as stage A, 24 as stage B and 21 as stage C as assessed by CHILD-Pugh score. Etiology of cirrhosis was chronic alcohol abuse in 42, autoimmune liver disease in 6, chronic viral hepatitis in 3 and cryptogenic in 7 patients. Variceal bleeding could be observed in 11 patients. Patients with administration of antiplatelet therapy (ASS/P2Y₁₂ inhibitors) were excluded.

Results: Results of ADP-,ASPI- and TRAP-testing were compared. Mean value of ADP-test in CHILD-A patients was 824 AUC (Norm 524-1220 AUC; defined according to specifications by the manufacturer), mean value of TRAP-test was 1107 AUC (Norm 641-1561) and mean value of ASPI-test was 858 AUC (Norm 745-1316 AUC). In patients suffering from child B cirrhosis mean values were 634 AUC for ADP-test, 940 AUC for TRAP-test and 647 AUC for ASPI-test. In CHILD C cirrhotics we measured a mean value of 423 AUC for ADP-test, 753 AUC for TRAP-test and 450 AUC for ASPI-test. When correlating severity of liver disease as assessed by CHILD-Pugh classification and results of platelet function tests a significant ($p < 0,05$) difference could be observed between CHILD C and non-CHILD C patients in all tests, excepting TRAP-test comparison of Child A and CHILD C patients, which did not meet significance criteria ($p = 0,055$). Interestingly, TRAP-Test in Child C was still normal, while all other test showed decreased values. Moreover, we analysed results of ADP-testing in patients with acute variceal bleeding. Mean value was 443 AUC, while mean value of patients without a variceal bleeding was 550 AUC. However, the difference measured did not meet significance criteria ($p > 0,5$).

Conclusion: Platelet function as quantified by ADP- and ASPI-testing was significantly altered in correlation with the severity of liver function as assessed by Child-Pugh score. We gained similar results by using TRAP-test, but comparing CHILD A and CHILD C-patients the difference measured did not meet significance criteria. In patients with acute variceal bleeding results of ADP-test showed decreased values. However, in correlation to non-bleeders this lowering was not significant.

P093

Divergente Wirkung freier Fettsäuren auf Zellen des KnochenstoffwechselsK. Frommer¹, A. Schäffler², U. Lange¹, S. Rehart³, J. Steinmeyer⁴, M. Rickert⁴, U. Müller-Ladner¹, E. Neumann¹¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland²Universitätsklinikum Standort Giessen, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Gießen, Deutschland³Markus-Krankenhaus, Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland⁴Orthopädische Universitätsklinik, Universitätsklinikum Gießen & Marburg, Gießen, Deutschland

Hintergrund und Zielsetzung: Chronisch erhöhte freie Fettsäurespiegel tragen zu verschiedenen entzündungsassoziierten kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen bei. Diese pathophysiologisch beobachtete Verbindung zur Entzündung konnte bereits an verschiedenen Zelltypen auch in vitro beobachtet werden. Der Einfluss von freien Fettsäuren (FF) auf Zellen des Knochenstoffwechsels ist jedoch bisher größtenteils unklar. Die Beobachtung, dass Adipositas mit einem erhöhten Arthrose-Risiko auch in nicht-gewichtstragenden Gelenken und ein erhöhter Anteil an viszeralem Körperfett mit einer verminderten Knochendichte assoziiert ist, legen nahe, dass FF auch im Knochenstoffwechsel eine Rolle spielen. Daher untersuchten wir in diesem Projekt die Wirkung von FF auf Zellen des Knochenstoffwechsels im Kontext rheumatischer Erkrankungen.

Methoden: Primäre Osteoblasten (OB) von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und von Patienten mit Arthrose (OA) sowie aus PBMC differenzierte Osteoklasten (OC) wurden mit der gesättigten FF Palmitinsäure (PA) und ungesättigten FF Linolsäure (LA) stimuliert. Immunassays wurden verwendet, um die FF-induzierte Protein-Sekretion zu quantifizieren. mRNA-Expressionslevel wurden mittels Real-Time PCR gemessen. Die Mineralisierungsaktivität von OB wurde mittels Alizarin Red S-Färbung quantifiziert, die Anzahl an ausdifferenzierten OC wurde durch Zählung von TRAP-positiven mehrkernigen Zellen bestimmt. Toll-Like Receptor (TLR) 4 und TLR2 wurden durch neutralisierende Antikörper blockiert.

Ergebnisse: Sowohl PA als auch LA erhöhten bei OB die Sekretion des proinflammatorischen Zytokins IL-6 (bis 9,1-fach) und der Chemokine IL-8 (bis 221-fach), GRO- α und MCP-1. Der Grad der Reaktion war stark spenderabhängig. RANKL sowie OPG, wichtige Regulatoren der Osteoklastogenese und OC-Aktivität, blieben durch die FF sowohl auf der Protein- als auch der mRNA-Ebene generell unbeeinflusst. Die mRNA-Expression der OB-Aktivitätsmarker ALP und Collagen Typ I sowie von Markern der OB-Differenzierung (z.B. Osteocalcin) war nach FF-Stimulierung ebenfalls unverändert. Die PA-induzierte IL-8 Sekretion von OB konnte durch TLR4-Blockade signifikant reduziert werden, während eine TLR2-Blockade keine Wirkung zeigte. RA-OC reagierten auf PA- und LA-Stimulierung mit erhöhter IL-8 Sekretion und reduzierter MMP-9 Sekretion, die Anzahl an TRAP-positiven, mehrkernigen Zellen nahm ab. Weitere Marker der Osteoklastenaktivität (CLCN7, CTSK, TCIRG) blieben unverändert.

Schlussfolgerungen: Die Wirkung von FF auf Zellen des Knochenstoffwechsels scheint divergenter Natur zu sein, da FF auf OB vorwiegend proinflammatorisch wirken und über die erhöhte Entzündungsaktivität indirekt zu einer verminderten Knochendichte beitragen könnten, während die Wirkungen auf OC größtenteils auf eine verminderte Knochenresorption hindeuten. Weitere Studien sind daher erforderlich, um zu klären, welche Wirkung FF letztendlich auf den Knochen in vivo besitzen.

P094

EZH2-abhängige posttranskriptionelle Regulation der NFATc1-Expression im kolorektalen Karzinom

S. Bremer¹, H. Bohnenberger², M. Hasselluhn¹, K. Reutlinger¹, S. Hanheide¹, J. Gaedcke³, P. Ströbel², V. Ellenrieder¹, E. Heßmann¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Pathologie, Göttingen, Deutschland

³Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Göttingen, Deutschland

Das kolorektale Karzinom ist die häufigste onkologische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts. Trotz signifikanter Fortschritte in der Frühdiagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms ist das mechanistische Verständnis der Entstehung und Progression der Erkrankung noch unzureichend. Wir untersuchen die Funktion des inflammatorischen Transkriptionsfaktors NFATc1 in der Entstehung und Progression des kolorektalen Karzinoms. Eine hohe transkriptionelle Aktivität von NFATc1 in humanen kolorektalen Karzinomzelllinien ist mit einem verstärkten Tumorzellsurvival und einer höheren Tumorzellproliferation vergesellschaftet. Darüber hinaus korreliert die NFATc1-Expression in 217 Patientenproben invers mit dem Gesamtüberleben. Weitere mechanistische Untersuchungen in kolorektalen Karzinomzelllinien identifizieren eine NFATc1-Komplexbildung mit der Histonmethyltransferase EZH2 und charakterisieren den Verlust der EZH2-abhängigen posttranskriptionellen NFATc1-Destabilisierung als potentiellen Mechanismus der NFATc1-Überexpression im kolorektalen Karzinom. Unsere Daten identifizieren NFATc1 als zentrales Onkogen der kolorektalen Karzinogenese und Tumorzellprogression und beschreiben EZH2 als essentiellen negativen Regulator der NFATc1-Aktivität. Pharmakologische Ansätze, die zu einer Stabilisierung der EZH2 Expression im kolorektalen Karzinom führen, können daher als vielversprechende Strategie in der Behandlung des kolorektalen Karzinoms diskutiert werden.

P095

Frühdetektion kolorektaler Karzinome: Multizentrische Phase II-Studie zur Validierung eines neuen DNA-basierten Stuhltests

M. Dollinger¹, S. Hiemer², S. Behl³, T. Schinköthe⁴, W. Fleig⁵

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

²Universitätsklinikum Halle, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV, Halle, Deutschland

³Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Halle (Saale), Deutschland

⁴Institute for Innovation and Medicine, München, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Medizinischer Vorstand, Leipzig, Deutschland

Einleitung: Die Vorsorgekoloskopie gilt derzeit als Goldstandard bei der Früherkennung kolorektaler Karzinome, wird jedoch nur von einem Fünftel der deutschen Bevölkerung in Anspruch genommen. Besser akzeptiert werden Stuhltests, die aber im Vergleich entweder eine zu geringe Sensitivität oder Spezifität aufweisen. Als Alternativen werden zunehmend DNA-basierte Testverfahren entwickelt, die Tumor-assoziierte Mutationen im Stuhl nachweisen können.

Ziel: Validierung eines neuen DNA-basierten Stuhltests (ColoAlert™) zur Frühdetektion kolorektaler Karzinome im Vergleich zu kommerziell verfügbaren Stuhltest-Verfahren (ColoScreen™ und M2-PK™).

Methodik: 734 Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren mit Indikation für eine elektive Koloskopie wurden in diese multizentrische, verblindete Phase II-Studie eingeschlossen. An Hand klinischer sowie endoskopisch/histologischer Kriterien wurden 6 Gruppen gebildet: gesunde Kontrollen, Reizdarm, chronisch entzündliche Dar-

merkrankungen (CED), hyperplastische Polypen, Adenome oder kolorektale Karzinome. Vor der Koloskopie wurde bei jedem Patienten ein Test auf okkultes Blut (ColoScreen™; RG BioChemica), ein M2-PK Enzym-Stuhltest (ScheBo; Biotech) und der DNA-basierte Stuhltest (ColoAlert™; Nordiag) durchgeführt. Dieser detektiert zusätzlich zu okkultem Blut Mutationen im Kras Codon 12/13, Braf Codon 600 sowie quantitativ freie humane DNA (total DNA).

Ergebnis: 626 Patienten (85%) konnten in die finale Analyse einbezogen werden, darunter 282 Kontrollen, 28 bzw. 23 Patienten mit Reizdarm oder CED, 92 mit hyperplastische Polypen, 147 mit Adenom und 54 mit kolorektalem Karzinom. Während der Stuhltest kolorektale Karzinome mit hoher Spezifität (96,7%) jedoch geringer Sensitivität (66,7%) detektierte, war dies beim M2-PK Enzym-Stuhltest mit einer Sensitivität von 83,3% und einer Spezifität von 60,9% umgekehrt. Auch eine Kombination der beiden Tests zeigte keinen komplementären Effekt, anders als die kombinierten Testverfahren im neuen DNA-basierte Stuhltest mit einer Sensitivität von 84,6% und einer Spezifität von 89,8% (siehe Abbildung).

Zusammenfassung: Die mit einer Tumorentwicklung assoziierten DNA-Marker und der Test auf okkultes Blut detektieren kolorektale Karzinome komplementär. Kombiniert in einem Stuhltest zeigten die beiden Verfahren eine hohe Sensitivität und Spezifität in dieser Validierungsstudie.

Abbildung 1: Sensitivität und Spezifität der Testverfahren

P096

Mcl-1 ist ein neues Zielgen der p53-Familie

F. Saskia¹, M. Meinhard², A. Pelc³, S. Schlosser¹, E. Aschenbrenner¹, K. Pollinger¹, M. Müller¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Regensburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik, Heidelberg, Deutschland

³Uniklinik Köln, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Köln, Deutschland

Einleitung: P63 und p73 sind wie ihr bekanntestes Familienmitglied p53 entscheidend an apoptotischen Vorgängen in der Zelle beteiligt und nehmen im Falle einer Mutation oder Defizienz eine essentielle Rolle in der Genese von Tumoren ein. Ihnen ist gemein, dass sie entweder mit einer Transaktivierungsdomäne ausgestattet oder trankriert auftreten können und hierbei häufig anti- bzw. prokanzerogen wirken. Als Transkriptionsfaktoren nehmen alle drei Gene Einfluss auf verschiedenste Zellvorgänge und sind interessanter Ansatzpunkt für neue personalisierte Therapien. Insbesondere beim Hepatozellulären Karzinom (HCC), welches sich häufig im Rahmen einer Leberzirrhose entwickelt, sind Therapiemöglichkeiten im metastasierten Sta-

dium deutlich limitiert und bieten nur eine geringfügige Besserung der Prognose. In Vorarbeiten zur Identifizierung neuer Zielgene der p53-Familie für neue Therapieansätze wurde über Transduktion von Hep3B-Zellen mit rAd-p53, rAd-TAp63 oder rAd-TAp73 und anschließende Microarrayanalyse das Bcl-1-Familienmitglied Myeloid cell leukemia sequence 1 (Mcl-1) als potentiell p53-Familien reguliertes Gen entdeckt.

Material und Methoden: Über pDraw32, Husar und Match wurde die Sequenz von Mcl-1 auf potentielle Bindungsstellen der p53-Familie untersucht. Die Bindungsstellen der p53-Familie wurden kloniert sowie in einem weiteren Schritt mutiert und jeweils Luziferase-Reporter-Assays durchgeführt. Zellen der immortalisierten HCC-Zelllinie Hep3B wurden mit rAd-GFP, rAd-p53, rAd-TAp63 α , rAd-TAp73 β , rAd-DNp63 α und rAd-DNp73 β transduziert. Anschließend wurde die Genexpression auf DNA- und Protein-Ebene mittels Real-time quantitative PCR und Western Blots untersucht.

Ergebnisse: Mittels der Software pDraw 32, HUSAR und MatchTM konnten potentielle Bindungsstellen der p53-Familie im Promoter sowie Intron 1 und Intron 2 von Mcl-1 identifiziert werden. Mcl-1 ist somit ein relevantes Zielgen der p53-Familie. Analysen über Real-time quantitative PCR ergab eine antagonistische Regulation von Mcl-1 durch TA- und DN-Formen der p53-Familie. Auch auf Proteinebene konnte in Western Blots eine Regulierung nachgewiesen werden. Mcl-1 wird demnach über p53, DNp63 und DNp73 hochreguliert, wohingegen die TA-Form von p63 und p73 zu einer Inhibierung der Mcl-1-Expression führen. Ebenso konnten direkte Protein-Protein-Interaktionen in einem LUMIER-Assay (LUMinescence-based Mammalian IntERactome mapping) zwischen TAp63 und Mcl-1 nachgewiesen werden.

Diskussion: Wir können hier erstmalig eine Regulation von Mcl-1 über p63 und p73 auf DNA- wie Protein-Ebene nachweisen. TAp63 und TAp73 wirken inhibierend auf Mcl-1, während DNp63 und DNp73 zu einer Hochregulation der Expression führen. Eine Stabilisierung der TA-Isoformen könnte hierüber die Mcl-1-Genexpression beeinflussen und eine Chemotherapeutische Resistenzbildung beim Hepatozellulären Karzinom überwinden.

P097

Assoziation zwischen Eisenmangel und erhöhtem phosphaturischen Hormon FGF-23 bei chronischer Nierenerkrankung

F. Sandermann¹, L. Bauer¹, I. Emrich¹, L. Feuer¹, K. Untersteller¹, S. Seiler-Mueller¹, L. Fell¹, A. Zawada¹, V. Brandenburg², D. Fliser¹, G. Heine¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg (Saar), Deutschland

²Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Medizinische Klinik I, Aachen, Deutschland

Einleitung: Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) sind Eisenmangel, Eisenmangelanämie und erhöhte Plasmaspiegel des phosphaturischen Hormons FGF-23 häufige Koinzidenzen, die jeweils als wichtige Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität gelten. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass bei nierengesunden Menschen ein Eisenmangel kausal mit erhöhten FGF-23-Spiegeln assoziiert ist. Wir untersuchten nun in unserer Kohorte, ob Patienten mit Eisenmangel erhöhte Plasma- FGF-23-Spiegel aufweisen und ob FGF-23 auch nach Korrektur für Parameter des Eisenstatus ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bleibt.

Methodik: In die prospektive CARE FOR HOME Studie wurden von 2008 bis 2014 544 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (K/DOQI Stadien G2-G4; geschätzte „estimated“) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 15 – 89 ml/min/1,73 m²) rekrutiert. Bei allen Patienten erfolgte zu Studienbeginn eine Bestimmung von c-terminalem FGF-

23 und Parametern des Eisenstatus (Ferritin, Transferrin(sättigung)). Im Rahmen jährlicher Nachbeobachtungen wurde das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse mittels standardisierter Fragebögen dokumentiert und mittels Krankenblattstudium verifiziert.

Ergebnisse: Bei Studieneinschluss zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen niedrigem Ferritin und hohem FGF-23 ($r = -0,211$; $p < 0,001$), die auch nach Korrektur für die eGFR persistierte ($r = -0,297$; $p < 0,001$). Hingegen korrelierte niedriges Ferritin nicht mit Plasma-Phosphat (nach Korrektur für eGFR: $r = -0,036$, $p = 0,413$) oder fraktioneller Phosphatausscheidung (nach Korrektur für eGFR: $r = 0,046$; $p = 0,299$). In univariaten Kaplan-Meier Analysen war nach Stratifizierung der Patienten in Tertile erhöhtes FGF23 (log-rank test $p < 0,001$), nicht jedoch erniedrigtes Ferritin ($p = 0,464$) Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. In Cox-Regressionsanalysen war FGF-23 vor (3. vs 1. Tertile: HR = 3,5 [95 % CI 2,2 – 5,6]; $p < 0,001$), nach Korrektur für eGFR und Albuminurie (3. vs 1. Tertile: HR = 2,0 [95% CI 1,1 – 3,5]; $p = 0,016$), nach zusätzlicher Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (3. vs 1. Tertile: HR = 1,9 [95% CI 1,0 – 3,3]; $p = 0,037$) und nach Korrektur für Ferritin (3. vs 1. Tertile: HR = 1,9 [95% CI 1,0 – 3,4]; $p = 0,039$) Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse.

Diskussion: Wir konnten zunächst zeigen, dass eine Hypoferritinämie als Eisenmangelindikator mit erhöhtem Plasma FGF-23 assoziiert ist. Dennoch bleibt Plasma FGF-23 auch nach Korrektur für Parameter des Eisenstatus unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Allerdings wurde in CARE FOR HOME ein ELISA zur Bestimmung von c-terminalem FGF-23 verwendet, welcher sowohl aktives FGF-23 als auch dessen inaktive Spaltprodukte nachweist. Zukünftige Studien sollten nun untersuchen, ob eine separate Bestimmung von metabolisch aktivem intakten FGF-23 und inaktivem FGF-23 dieses Ergebnis bestätigt.

P098

Die Rolle der Histonacetyltransferase MOF für die zelluläre Stressantwort in Podozyten

I. Hild¹, W. Bechtel-Walz¹, B. Sheikh², J. Lucci², O. Karpiuk², B. Hartleben¹, J. Vornweg¹, M. Helmstädter¹, A. Sahyoun², V. Bhardwaj², T. Stehle², S. Diehl², O. Kretz¹, A. Voss³, T. Thomas³, T. Manke³, A. Akhtar², T. Huber¹

¹Universitätsklinik Freiburg, Medizin IV, Nephrologie, Freiburg, Deutschland

²Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg, Deutschland

³The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australien

Males absent on the first (Mof) kodiert für eine Histonacetyltransferase, deren wichtigstes Substrat H4K16 (Lysin an Stelle 16 des Histons Nummer 4) ist. MOF ist für die Acetylierung dieses Lysins in *Drosophila melanogaster* und Säugetieren notwendig und spielt eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung. Diese Studie untersuchte die unterschiedliche Wirkung von MOF auf proliferierende Zellen und postmitotische Zellen unter physiologischen Bedingungen sowie unter zellulärem Stress. In teilungsfreudigen murinen embryonalen Fibroblasten band MOF für den Zellzyklus benötigte Gene und stellte deren Expression sicher. In Zellkultur gebracht treten die in vivo teilungsunfähigen Podozyten von Mäusen mit reinem C57BL/6-Hintergrund wieder in den Zellzyklus ein. In vitro wurde bei Knockout-Podozyten eine verminderte Proliferation im Vergleich zur Kontrolle beobachtet. Im Gegensatz dazu scheint MOF in ausdifferenzierten, postmitotischen Podozyten in vivo in diesen Mäusen unter physiologischen Bedingungen keine Relevanz zu haben. In Kombination mit dem nephrotoxischen Chemotherapeutikum Adriamycin als Stressor hingegen war MOF für die Homöostase dieses Zelltyps in vivo essentiell. Entsprechend litten Mäuse mit einem podozytären Mof-Knockout nach Adriamycin-Injektion unter einer Proteinurie. PAS-Färbungen von Nierenschnitten dieser Mäuse zeigten eine Glomerulosklerose sowie dilatierte Tubuli mit Proteinzyllindern. Außerdem wiesen die

Podozyten einen Verlust ihrer Fußfortsätze, Strukturdefekte der Zellkerne, des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates in Transmissionselektronenmikroskopie-Aufnahmen auf. Es wurden genomweite Expressionsanalysen in Podozyten durchgeführt. Hierbei wurden einige durch MOF regulierte Signalwege zur Stressantwort ermittelt. Dabei zeigte sich, dass MOF die Transkription von Genen für Signalwege von Lysosomen und Vakuolen aufrecht erhält. Diese sind für die Autophagozytose relevant, welche die Nierenzellen inklusive der Podozyten vor Schäden schützt und somit für die podozytäre Integrität von großer Bedeutung ist. Vor allem mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen, die zu Glomerulosklerose und Fibrose mit kontinuierlichem Verlust von Nierenparenchym und Nephrone führen. Daraus resultiert wiederum eine vermehrte Beanspruchung der verbleibenden Glomeruli, für deren Funktion eine intakte Stressantwort essentiell ist. Interessanterweise deuteten genomweite Expressionsanalysen darauf hin, dass ein MOF-Verlust in Adriamycin-behandelten MCP5 Podozyten zu ähnlichen Genexpressionsveränderungen führt wie sie aus Proben von erkrankten humanen Nieren bekannt sind. Diese Studie identifizierte MOF als ein Schlüsselenzym bei der podozytären Stressantwort.

P099

RLX030 vermittelt Renoprotektion durch Antagonisierung von TGF- β 1

F. Hesse¹, G. Müller¹, M. Zeisberg¹, B. Tampe¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Einleitung: Die Progression chronischer Nierenerkrankungen (CKD) mit dem histologischen Korrelat der tubulo-interstitiellen Fibrosierung ist ein ungelöstes Problem in der klinischen Nephrologie. Mechanismen, die aufzuhalten sind führende therapeutische Ansätze. Die Hemmung der Aktivierung residenter Fibroblasten ist dabei ein führendes Therapieziel, um Fibrogenese in der Niere zu antagonisieren. Zurzeit zielen Behandlungsmethoden von chronische Nierenerkrankungen auf die Symptomverbesserung und die Reduzierung von kardiovaskulären Risikofaktoren. In prä-klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das rekombinante Analogon des humanen Relaxin-2, RLX030 (Novartis) günstige Effekte in Modellen des chronischen Nierenschadens vermittelt. Relaxin ist ein Hormon, welches vor allem von schwangeren Frauen produziert wird. Es vermittelt nicht nur hämodynamische Umbauprozesse während der Schwangerschaft, beispielsweise eine gesteigerte Herzaktion und einen erhöhten renalen Blutfluss, sondern es führt zudem zu einer Relaxation der Ligamenta des Beckens sowie der Symphyse durch Abbau von extrazellulärer Matrix. Auf Grundlage dieser Funktionen und einem Verlust der endogenen Relaxin-Expression bei nierenkranken Patienten entstand die Hypothese, das RLX030 zu einer Inhibition von Organfibrosen führen kann. Ziel dieser Studie war daher die Analyse der Rezeptorexpression von Relaxin als mögliches Therapieziel und die Testung von RLX030 im Mausmodell der renalen Fibrogenese.

Ergebnisse: Die Relaxin-Rezeptoren 1 und 2 (Rxfp1/2) sind in der murinen Niere insbesondere in interstitiellen Fibroblasten exprimiert. Zudem ist renale Fibrogenese im UUO-Modell mit deren Induktion assoziiert. Humane Pathologien sind in ähnlicher Weise mit einer Induktion der Relaxin-Rezeptoren RFXFP1/2 unabhängig von der Grunderkrankung charakterisiert. Die Applikation von RLX030 (500 µg/kg BW) attenuiert unabhängig vom Geschlecht die Akkumulation interstitieller Fibroblasten und renaler Fibrogenese im UUO-Nagermodell. Diese Ergebnisse konnten auch in den Zellkulturexperimenten beobachtet werden, hier zeigte RLX030 signifikante Effekte auf TGF- β 1 stimulierte Fibroblasten schon bei einer Stimulation mit 10 ng/ml. Der intrarenale Verlust des endogenen Relaxin-1 bei nierenkranken Patienten wird hierbei durch aberrante Promoter-Methylierung vermittelt. Methylierte DNA-Promoterfragmente lassen sich auch im

Blut nierenkranker Patienten nachweisen und korrelieren mit dem Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung.

Schlussfolgerung: RLX030 vermittelt im Mausmodell anti-fibrotische Effekte und schützt die Niere. Der Verlust des endogenen Relaxin durch aberrante Promoter-Methylierung lässt sich als zirkulierende Promoterfragmente nachweisen. Dies könnte als Biomarker zur Identifizierung von Patienten dienen, welche von RLX030 profitieren.

P100

Die Rolle der extrazellulären Matrix in der Kniegelenksregeneration im rot getüpfelten Wassermolch *Notophthalmus viridescens*

C. Schönfeld¹, S. Susanto¹, M. Geyer¹, C. Schreyäck¹, U. Lange¹, M. Looso², T. Braun², E. Neumann¹, U. Müller-Ladner¹

¹Justus-Liebig-Universität, Kerckhoff-Klinik, Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland

²Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland

Hintergrund: In Säugetieren führt die Verletzung von Geweben oftmals zur Ausbildung von Narbengewebe. Die unterschiedlichen Eigenschaften von gesundem und fibrotischen Geweben können zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Funktionalität betroffener Organe führen. Im Gegensatz zu Säugetieren besitzen viele Amphibien und Reptilien eine bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit: Unter anderem können ganze Körperteile wie abgetrennte Beine innerhalb kurzer Zeit neu gebildet werden. In unserer Arbeitsgruppe haben wir den rot getüpfelten Wassermolch *N. viridescens* als Modelltier zur Untersuchung der Kniegelenksregeneration etabliert. Durch Kollagenaseinjektion oder durch chirurgische Entfernung des artikulären Knorpels können Symptome, die der menschlichen Arthrose sehr ähneln, hervorgerufen werden. Die behandelten Tiere zeigen charakteristische Veränderungen, wie z. B. eine Fehlstellung des behandelten Gelenks. Im Gegensatz zu Säugetieren klingen diese Symptome jedoch rasch ab und innerhalb von drei Monaten können die Tiere das behandelte Bein wieder normal bewegen.

Zielsetzung: Im Rahmen dieser Arbeit sollten neue, differentiell regulierte Kandidaten identifiziert werden, die eine Rolle in der Kniegelenksregeneration spielen.

Methoden: Arthrose-ähnliche Symptome wurden in den Tieren mittels operativer Schädigung oder Kollagenaseinjektion induziert. Im Anschluss wurde ein cDNA Microarray durchgeführt. Hierbei wurden zahlreiche deregulierte Kandidatengene identifiziert und auf mRNA Ebene mittels real-time PCR verifiziert. In immunohistochemischen Färbungen wurde die Proteinexpression ausgewählter Kandidaten bestätigt. In *in vitro* Experimenten wurden in primären Molchzellen und Zelllinien Adhäsions- sowie Knock-down Experimente durchgeführt.

Ergebnisse: Zahlreiche matrizelluläre Proteine wie z. B. Tenascin-C (TN-C) wurden während der Regeneration stark hochreguliert. So zeigte sich für TN-C an Tag 10 nach Kollagenase-induzierter Schädigung eine 22,4-fach erhöhte mRNA Expression im Vergleich zur Kontrolle; nach operative Schädigung war eine 15,6-fache Steigerung nachweisbar. In unbehandelten Beinen war die Proteinexpression von TN-C auf das Periost beschränkt. Während der Regeneration war zusätzlich im Bereich der operativen Schädigung eine erhöhte Expression ersichtlich. Im späteren Verlauf (Tag 20 und 40) war TN-C in sich regenerierenden Gewebearealen (z. B. im neu gebildeten Knorpel) detektierbar. In Adhäsionsexperimenten zeigte sich, dass TN-C die Adhäsion der Zellen deutlich verringert (B1H1: TN-C vs. Kontrolle 42% Reduktion). Der Knock-down von TN-C selbst hatte allerdings keinen Einfluss auf die Adhäsion.

Fazit: In beiden Arthrose-Modellen wird TN-C während des Regenerationsprozesses in geschädigten Kniegelenken induziert. Weiterführende Analysen könnten helfen, die zu Grunde liegenden Signalwege besser zu verstehen, die die Regeneration im Molch vorantreiben. Diese Erkenntnisse könnten dazu dienen, neue Therapieansätze zur Behandlung der Arthrose im Menschen zu finden.

P101

Calreticulin ist ein wichtiger Regulator des Calcium-Gleichgewichtes in der Niere, eine anhaltende Runterregulierung ihrer Expression resultiert in chronisches Nierenversagen

G. Dihazi¹, G. Müller¹, H. Dihazi¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Goerg-August Universität Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Objectives: The body Ca^{2+} homeostasis is tightly regulated and disturbances in its balance may lead to pathogenesis. Kidney especially renal epithelium as the site of Ca^{2+} reabsorption plays an important role in the body Ca^{2+} homeostasis. The increase in cytosolic calcium concentration has been associated with cellular dysfunctions in a variety of conditions including chronic kidney diseases (CKD). Calreticulin (Calr) is an endoplasmic reticulum resident protein. It plays two main functions in endoplasmic reticulum (ER), as a chaperon and as a Ca^{2+} -binding and -storage protein.

Methodes: in this study Calr knockout mouse was used. Calr homozygous is lethal; the impact of low level of Calr on kidney function was investigated in adult heterozygous (Calr^{+/-}). For this propose wild mice type (WT) and heterozygous ones at the age of 20 and 40 weeks were used. The genotype of all animals was confirmed with PCR and western blot analyses. Kidneys were harvested in PBS, fixed with paraformaldehyde and embedded in paraffin. H&E, Periodic acid shift (PAS) and immunohistochemistry staining were used for to monitor the histological changes in kidney sections. Calcium imaging was used to track the level of free calcium in kidney cells. Protein expression level was tested with Western blot. Results: The Calr heterozygous mice (Calr^{+/-}) displayed chronic physiological low level of Calr in the kidney (~50%) compared to wild-type. Histological analysis of Calr^{+/-} kidney tissues illustrated that chronic low expression of Calr was associated with progressive renal injury as evidenced by an age-dependent development of the glomerulosclerosis and tubulointerstitial damage. Measurements of serum calcium concentration demonstrated significant increase in calcium concentration in serum of Calr^{+/-} mice compared to wild type. Calcium imaging studies in primary cells and in intact kidney tissue confirmed an alteration of the calcium homeostasis in Calr^{+/-} mice. Furthermore the Calr expression in primary kidney cells is subjected to the parathormon (PTH) and vitamin D₃ (VD₃) control. The plasma level of PTH and VD₃ levels was significantly decreased in Calr^{+/-} mice. In accordance with this finding the expression level of cytosolic calcium binding proteins was significantly elevated in Calr^{+/-} mice tissue compared to wild type suggesting cellular calcium homeostasis alteration.

Conclusion: The Calreticulin plays a critical role in maintaining calcium homeostasis, renal cell function, and in preventing kidney damage. Thus Calr regulation can serve as a potential therapeutic target in cellular calcium toxicity.

P102

Identifikation einer neuen Mutation im Mikrosomalen-Triglycerid-Transferprotein-Gen bei einem Patienten mit Abetalipoproteinämie (ABL)

M. Soufi¹, B. Kurt¹, H. Klein², J. Schaefer¹

¹Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Zentrum für seltene und unerkannte Erkrankungen (ZusE), Marburg, Deutschland

²Institut für Humangenetik und Labormedizin, MVZ, Martinsried, Deutschland

Abstrakt: Abetalipoproteinämie (ABL) ist eine autosomal rezessiv vererbte Lipidstoffwechselstörung, welche durch das Fehlen von Apo-B-haltigen Lipoproteinen im Plasma charakterisiert ist. Phänotypisch finden sich bei den betroffenen Patienten Fettesorptionsstörungen, Neuropathien und Retinopathien. Ursache für ABL sind Mutationen im Gen des Mikrosomalen-Triglycerid-Transfer-Proteins (MTTP). Wir untersuchten einen Patienten mit den klinischen Symptomen einer Abetalipoproteinämie und konnten eine neue compound heterozygote Mutation im MTTP-Gen identifizieren.

Patientenbeschreibung und Methodik: Der Patient wies eine stark ausgeprägte Hypcholesterinämie mit Apo-B-Plasmaspiegeln <10 mg/dl auf. Das Gesamtcholesterin und die Triglyceridspiegel lagen bei 47 mg/dl bzw. 5mg/dl. LDL und HDL waren nicht detektierbar, jedoch konnte ein Lp(a)-Wert von 8mg/dl ermittelt werden. Neben einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen fanden sich eine Akanthozytose, Hepatomegalie, Steatorrhoe, Polyneuropathie und Retinitis pigmentosa. Die Sequenzierung des MTTP-Gens identifizierte eine neue compound heterozygote Mutation in Intron 9 (IVS9+1G>A) und Exon 14 (c.1949del T) als molekulare Ursache für ABL. Beide Mutationen führen zur Produktion von trunkierten MTTP.

Diskussion und Schlussfolgerungen: Unsere Untersuchungen führten zum Nachweis eines neuen Falles von Abetalipoproteinämie (ABL) in Deutschland. Bisher wurden weltweit 50 ABL-Fälle identifiziert deren Ursache das Fehlen von funktionellen MTTP ist. MTTP wird ausschließlich im Darm und der Leber exprimiert und katalysiert die Synthese von Chylomikronen und VLDL. Wie bereits für andere Fälle beschrieben fand sich auch bei unserem Patienten die für ABL typische Symptomatik. Durch diätetische Maßnahmen und die Substitution fettlöslicher Vitamine bereits im Kindesalter zeigte sich unser Patient im follow up in einem sehr guten Allgemeinzustand. Ein sehr interessanter Befund unserer Untersuchungen war, dass sich trotz fehlender Sekretion Apo-B-haltiger Lipoproteine Lp(a) nachweisen ließ, was auf ein intrahepatisches Assembling von Lp(a) hindeutet.

P103

Das gen silencing Protein Trim 28 ist ein wichtiger Regulator der Nephrogenese

G. Dihazi¹, B. Tampe¹, D. Tampoe¹, M. Zeisberg¹, G. Müller¹, H. Dihazi¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Goerg-August Universität Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Objective: During the kidney development the ureteric bud undergoes branching morphogenesis. Signals from the mesenchyme promote branching of the bud, while signals from the bud lead to proliferation of nephron progenitor cells within the mesenchyme. This induces a mesenchymal-to-epithelial transition to form pre-tubular cells. These cells will differentiate and form the nephron. In this study we will focus on the role of Trim28 and Cbx5 in nephrogenesis.

Material and Methods: Embryonic kidneys at the stages E16, E19 and P1 were fluorescence stained. E14 rudiments were used for ex-vivo kidney culture, and further for knocking down Trim28 using siRNA. The cultured kidneys were fluorescence stained and examined. Kidneys at stage E14, E19 and adult were used for chromatin immunoprecipitation.

on (ChIP) analysis (H3K9me3), and the expression of various markers of the kidney development was analysed by PCR. Additionally, qRT-PCR analysis was performed from the kidney extracts.

Results: Proteomics and bioinformatic analyses highlighted Trim28 as potential regulator protein in nephrogenesis. It is involved in gene silencing and was down-regulated in the course of kidney development. Trim28, a potential epigenetic regulator of the branching inhibitor Bmp4, was highly expressed in the branching interface between ureteric bud and metanephric mesenchyme in early developmental stages. Silencing of Trim28 in cultured kidneys resulted in branching arrest. To gain insights into potential silenced gene by Trim28, gene promoters of factors involved in kidney development (Bmp2, Bmp4, Cdh4, Dact1, Dkk1, Eya1, Foxd1, Pax2, Ret, Six2, Slco4c1, Sox9, Wnt4, Wt1) were analyzed by chromatin immunoprecipitation (ChIP). Although total H3K9me3 levels remained unchanged between E14.0 and E19.0, we found dynamic changes in H3K9me3 distribution between E14.0 and E19.0 especially for Bmp4, Six2, Slco4c1, Wnt4 and Wt1. Repressive H3K9me3 distribution at these gene promoters at E14 and E19 inversely correlate with mRNA expression levels analyzed by qRT-PCR, potentially reflective of an involvement of Trim28-Cbx5/H3K9me3 in transcriptional regulation of these genes.

Conclusion: Trim28 plays an important role in the ureteric bud branching and nephron formation in the kidney by controlling the expression of nephrogenesis key transcription factors.

P104

Dopamin und Knochenabbau bei rheumatoider Arthritis

S. Capellino¹, M. Rickert², J. Steinmeyer², S. Rehert³, U. Müller-Ladner¹, E. Neumann¹

¹Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Justus-Liebig-Universität Giessen, Abt. für Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland

²Justus Liebig Universität Gießen, Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Gießen, Deutschland

³Markus-Krankenhaus, Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

Einleitung: Aktuell basiert die Therapie der Gelenkerstörung und der systemischen Osteoporose bei rheumatischen Erkrankungen auf der Hemmung des Knochenabbaus. Allerdings führt ein solcher Therapieeinsatz nicht zur Wiederherstellung des verlorenen Knochens. Wünschenswert wäre daher die selektive Modulation der Osteoblasten zusätzlich zur Hemmung der Osteoklasten, um das Gleichgewicht beim Knochenumbau wieder herzustellen. Dopamin ist ein Neurotransmitter des zentralen Nervensystems, der auch Immunzellen und deren Funktion beeinflussen kann. Wir konnten zeigen, dass Dopamin auch von synovialen Zellen in entzündeten Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) produziert wird. Darüber hinaus deuten zwei Studien in vivo auf die Wirkung des Dopamins auf den Knochenabbau bei der experimentellen Arthritis hin. Ziel unserer Studie ist es, die Wirkung der Dopaminrezeptoren (DRs) in Knochenzellen von RA-Patienten zu charakterisieren, um ein mögliches therapeutisches Ziel zu identifizieren.

Methoden: Gewebepreparate aus Knochen von Patienten mit RA (N=4) und Arthrose (osteoarthritis, OA) (N=5) wurden histologisch untersucht um die Expression der verschiedenen DRs zu betrachten. Darüber hinaus wurden Osteoblasten isoliert um die Expression der DRs in vitro und deren Wirkung auf die Entzündung nachzuweisen.

Ergebnisse: D1, D3, D4 und D5 DRs wurden in der Knorpel/Knochen Grenzfläche bei RA-Patienten nachgewiesen. Bei OA-Patienten konnten die gleichen DRs nachgewiesen werden, allerdings waren die Intensität der Färbung und die Dichte positiver Zellen deutlich geringer im Vergleich zu RA. D3 und D4 DRs wurden außerdem in den

Knochenabbauzonen bei RA-Patienten nachgewiesen. Isolierte Osteoblasten vom OA- und RA-Patienten exprimierten weiterhin DRs, insbesondere D2 und D3. Die Stimulierung der DRs mittels spezifischer Agonisten (Fenoldopam für D1-ähnliche DRs und Ropinirole für D2-ähnliche DRs) führte zu einem Anstieg von IL-6 in RA-Osteoblasten (Fenoldopam: +79 ±43%, P<0.005. Ropinirole: +70 ±49%, ns), wohingegen IL-8 nicht verändert wurde. Die Stimulierung der DRs zeigte keine Wirkung bei OA-Osteoblasten.

Schlussfolgerungen: Dopamin, das lokal im synovialen Gewebe im Laufe einer Arthritis produziert wird, kann den Knochenabbau beeinflussen. Die Stimulierung der auf Osteoblasten vorhandenen DRs führt zur vermehrten Freisetzung von IL-6 aus Osteoblasten, was zur Osteoklastenaktivierung führen kann. Dieses Ergebnis, zusammen mit der Expression der DRs in der Knochenabbauzone bei RA, unterstützt somit die Hypothese eines negativen Einflusses von peripheren DA auf die Knochendichte bei RA Patienten.

P105

RIPK3-Expression im viszeralem Fettgewebe von NAFLD-Patienten ist mit vermehrter Apoptose und Necroptose im Fett- und Lebergewebe verbunden

A. Leven¹, M. Schlattjan¹, T. Hasenberg², L. Bechmann¹, G. Gerken¹, J. Sowa¹, A. Canbay¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

²Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zählt in der westlichen Bevölkerung zu den meistverbreiteten Leberpathologien. Bei der Progression von einer simplen Steatosis (NAFL) zur nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) scheint das viszerale Fettgewebe eine wesentliche Rolle zu spielen. Ziel dieser Arbeit war es, das Zusammenspiel zwischen dem Leber- und viszeralem Fettgewebe hinsichtlich Apoptose und Necroptose zum Zeitpunkt eines bariatrischen Eingriffs zu untersuchen.

Material und Methoden: Für diese Arbeit wurden 58 Patienten (Alter 50J. +/- 10; w:44/m:14) rekrutiert, denen im Rahmen einer bariatrisch chirurgischen Intervention, Leber- und viszerale Fettgewebe sowie Serum entnommen wurde. Mithilfe der NAS-Kriterien wurde die histologische Unterscheidung zwischen NASH und NAFL vorgenommen. Serum-Konzentrationen von Standardlaborparametern, Zelltod-(M65) und Apoptosemarkern (M30) wurden bestimmt. Die mRNA-Expression von Necroptose-Genen (RIPK3), Inflammasom-assoziierten Genen (NLRP, IL-18), einem Marker der Makrophagen-Aktivierung (MCL-1) sowie TNF-R wurde mittels quantitativer realtime PCR (qRT-PCR) im Lebergewebe bestimmt. Des Weiteren wurde RIPK3-mRNA-Expression im Fettgewebe mittels qRT-PCR quantifiziert.

Ergebnisse: Im Fettgewebe wurde eine signifikante Erhöhung der mRNA-Expression von RIPK3 bei Patienten mit NASH und NAFL im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Die RIPK3-mRNA-Expression im Fettgewebe korrelierte mit dem Verhältnis M30/M65 im Serum. Im Lebergewebe war die mRNA-Expression von RIPK3 im Patientenkollektiv nominell höher als bei den Kontrollen, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Jedoch wurden signifikante Korrelationen zwischen der RIPK3-mRNA-Expression im Lebergewebe mit der mRNA-Expression der Gene TNF-R, MCL-1, NLRP und IL-1beta im Lebergewebe gefunden. Ebenso korrelierte die RIPK3-mRNA-Expression im Lebergewebe signifikant mit der Serumkonzentration von M65.

Diskussion: Eine erhöhte RIPK3-mRNA-Expression korreliert mit Inflammasom-assoziierten Genen und Markern der Makrophagen-Aktivierung in der Leber. Dies könnte auf einen Zusammenhang zwi-

schen Necroptose und inflammatorischen Reaktionen in der Leber hindeuten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte RIPK3-mRNA-Expression im Fettgewebe positiv mit der Ratio M30/M65 korreliert. Necroptotische Prozesse im Fettgewebe könnten somit das Ausmaß der Leberschädigung bei NAFLD-Patienten mit beeinflussen.

P106

MicroRNA miR-29b is a mediator of aortic stiffness and hypertension in a murine model of diabetes mellitus type 2

U. Raaz¹, I. Schellinger¹, L. Maegdefessel², J. Spin³, G. Hasenfuß¹, P. Tsao³

¹Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Herzzentrum Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Karolinska Institute, Department of Medicine, Stockholm, Schweden

³Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

Background: Accelerated arterial stiffening is a complication of diabetes mellitus and associated with the development of hypertension. Arterial stiffening results from extensive extracellular matrix remodeling (elastin breakdown, collagen accumulation). MicroRNA miR-29b directly regulates the expression of genes governing fibrosis (such as COL1A1, COL3A1) and elastin breakdown (MMP2, MMP9). However, its impact on aortic stiffness is unclear.

Aims: This study was designed to investigate the role of miR-29b as potential mediator of diabetic aortic stiffening.

Methods and Results: Serial ex vivo mechanical testing of the thoracic aorta and volume-pressure recording (VPR) based tail-cuff blood pressure measurements revealed that aortic stiffening precedes blood (pulse) pressure elevations in diabetic db/db mice. Vascular stiffening was accompanied by increased elastin fragmentation and collagen deposition (EvG and Picrosirius Red staining). qRT-PCR, in-situ hybridization and immunohistochemistry revealed decreased expression of miR-29b and de-repression of target genes (Col1A1, COL3A1, MMP2, MMP9) in db/db mice compared to controls. Investigating the mechanistic significance of miR-29b for arterial stiffening, forced downregulation of miR-29b (via systemic LNA-miR-29b inhibitor application) results in enhanced elastin fragmentation, increased medial collagen deposition, aortic stiffness and augmented pulse pressure.

Conclusion: In conclusion this study identifies miR-29b as a regulator - and potential therapeutic target - of diabetic aortic stiffening.

P107

Identifikation von IGFBP2 als neues Zielgen von Tap73 im hepatozellulären Karzinom

D. Gschwind¹, M. Lohse¹, T. Fürtjes¹, S. Schlosser¹, K. Pollinger¹, E. Aschenbrenner¹, M. Müller¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin ¹, Regensburg, Deutschland

Einleitung: Die Transkriptionsfaktoren p53, p63 und p73 spielen über die Aktivierung ihrer Zielgene eine entscheidende Rolle in der Kanzerogenese und Prognose des Hepatozellulären Karzinoms (HCC). In Vorarbeiten haben wir potentielle Zielgene der p53-Familie identifiziert. Hierfür wurden Hep3B-Zellen mit rAd-p53, rAd-Tap63 oder rAd-Tap73 transduziert. Über Microarrayanalyse gelang die Bestimmung von Gensignaturen für p53, p63 und p73. Zur Klärung der prognostischen Relevanz dieser Gensignaturen wurden diese mit klinischen Daten eines Sets von 139 HCC-Patienten verglichen. Es fand sich eine gemeinsame prognostisch relevante Gensignatur aus 28 Genen. Sieben dieser Gene sind bereits für sich prognostisch relevant und stel-

len wichtige Prognosefaktoren für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom dar. Zu Ihnen gehört IGFBP2.

Material und Methoden: Zur weiteren Charakterisierung von IGFBP2 als Zielgen der p53-Familie analysierten wir potentielle Bindungsstellen über die Datenbanken TRANSFAC (TRANScriptioN FACtor database), JASPAR, TFBIND und PROMO. Zum Nachweis einer Regulation von IGFBP2 durch die p53-Familie auf DNA- und Proteinebene wurden Zellen der HCC-Zelllinie Hep3B jeweils mit rAd-p53, rAd-Tap63, rAd-Tap73, rAd-Dnp63 oder rAd-bDnp73 transduziert. Anschließend wurden die transkriptionelle Regulation mittels real-time quantitative PCR untersucht. Zudem wurden die intra- und extrazelluläre Proteinkonzentrationen mittels Western Blots und ELISA untersucht.

Ergebnisse: Über Datenbankanalyse konnten wir neue Bindungsstellen der p53-Familie in Promoter sowie Intron 1 und 2 des IGFBP2-Gens identifizieren. Für p53 konnten wir 5 Bindestellen in Promotor (1), Intron 1 (3) und Intron 2 (1) nachweisen. Eine p63-Bindungsstelle zeigte sich in Intron 1. P73-Bindungsstellen fanden sich im Promotor (1) und Intron 1 (5). Real-time quantitative PCR ergab eine mehr als 40-fache Hochregulation von IGFBP2 in Tap73-transduzierten Zellen. Auch im Zelllysate von Tap73-transduzierten Hep3B-Zellen zeigte sich in Western-Blots eine deutliche Erhöhung des IGFBP2-Proteins. Im Kulturüberstand waren extrazellulär ebenso mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assays bis zu 10-fach erhöhte Proteinkonzentrationen von IGFBP2 nach Tap73-Transduktion nachweisbar.

Diskussion: Mit obigen Arbeiten gelang uns erstmalig die Identifizierung von IGFBP2 als direktes Zielgen von Tap73. Unsere Arbeit ist ein Beispiel für wichtige Verbindungen zwischen dem p53-, hier erstmals dem p73- und dem IGFBP2-Signalweg. Hierbei ist das Netzwerk der p53-Familie der primäre Tumor-inhibierende Mechanismus, während die Wachstumshormon/IGF-Achse der entscheidende Mediator von Zellwachstum ist. Es ist naheliegend, dass die differenzierte Balance zwischen diesen beiden Signalwegen über Wachstum, Tumorentstehung und Therapieansprechen entscheidet.

P108

Verlust von endogenem BMP7 determiniert die Progression von Nierenerkrankungen

D. Tampe¹, B. Tampe¹, G. Müller¹, M. Zeisberg¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Die Progression chronischer Nierenerkrankungen mit dem histopathologischen Korrelat der tubulointerstitiellen Fibrosierung ist ein imminentes Problem in der klinischen Nephrologie, wobei effektive Therapiestrategien bislang nicht verfügbar sind. Bone Morphogenic Protein 7 (BMP7) stellt ein endogenes Morphogen dar, im adulten Organ wichtige renoprotektive Rollen einnimmt. Chronische Nierenerkrankungen sind mit einem Verlust von endogenem BMP7 assoziiert, die exogene Administration von BMP7 oder dessen synthetische Agonisten sind führende Kandidaten zur therapeutischen, anti-fibrotischen Therapie und werden derzeit in klinischen Phase I und II-Studien getestet. In Vorarbeiten konnte etabliert werden, dass der endogene Verlust von BMP7 auf aberranter Promotermethylierung in der Niere basiert und sich diese Promoterfragmente auch im Blut nierenkranker Patienten detektieren lassen. Das Ziel der hier geplanten Studien war es daher, einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Verlust von endogenem BMP7 und Progression von Nierenerkrankungen zu untersuchen, um einen Biomarker für die individuelle Progression einzelner Patienten zu identifizieren. Wir zeigen, dass methylierte BMP7-Promoterfragmente im Blut mit dem Ausmaß der Promotermethylierung in der Niere und mit dem Grad der Nierenerkrankung korrelieren. Ein renaler Ursprung dieser im Blut detektierten Fragmente konnte in nierentransplantierten Patienten bewiesen

werden, welche eine Akkumulation donor-spezifischer Polymorphismen nach Anreicherung methylierter BMP7-Promoterfragmente im Blut aufweisen. Der Verlust von endogenem BMP7 und dessen Aktivität ist hierbei ein Marker für die Progression der Erkrankung in eine chronifizierte Niereninsuffizienz und konnte in multiplen Mausmodellen bestätigt werden. Ferner zeigen Mäuse mit akzeleriertem BMP7-Verlust (Bmp7^{-/-}) weniger ergenerative Fähigkeiten und eine frühe Progression mit dem histopathologischen Korrelat der Nierenfibrose. Dies konnte in einer Kohorte nierenkranker Patienten bestätigt werden, der frühe Verlust von endogenem BMP7 (reflektiert durch eine Akkumulation von methylierten BMP7-Promoterfragmenten im Blut) determiniert die individuelle Prognose der Nierenerkrankung und separiert Patienten mit stabiler Nierenfunktion von Patienten mit rascher Progression in eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht (Sensitivität 91%, Spezifität 100%) über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren. Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass der Verlust von endogenem BMP7 die Progression von Nierenerkrankungen ungünstig determiniert und beeinflusst. Der stabile Nachweis methylierter BMP7-Promoterfragmente im Blut reflektiert diesen Verlust und ist hierbei ein vielversprechender Biomarker für die Prognose individueller Patienten.

P109

Endogener Verlust von DICER beeinflusst die miRNA-Homöostase in der Niere

B. Tampe¹, D. Tampe¹, G. Müller¹, M. Zeisberg¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie / Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

MicroRNAs (miRNAs) sind Oligonukleotide mit einer Länge von 21 bis 23 Basenpaaren, charakterisiert durch eine Schlüsselsequenz von 7 Basenpaaren. Die Reifung von miRNAs mit daraus entstehender biologischer Funktion wird durch die Endonuklease DICER vermittelt, ca. 60% der Genexpression wird somit zumindest in Teilen reguliert. Bislang sind eine Vielzahl von miRNAs in verschiedensten Erkrankungen als dereguliert identifiziert worden, dagegen ist über die Regulation von DICER selbst im Kontext chronischer Nierenerkrankungen bislang nichts beschrieben. Daher war das zentrale Ziel dieser Studie, die Regulation von Dicer im Kontext der chronisch kranken Niere und dessen Folgen für die miRNA-Homöostase zu untersuchen. Die durchgeführten Studien beinhalten Mausmodelle der renalen Fibrogenese (unilaterale Ureterobstruktion/UUO, nephrotoxische Serumnephritis/NTN), histologische Analysen und miRNA-Screening. Expressionsanalysen zeigen einen transkriptionellen Verlust von DICER bei unterschiedlichen Erkrankungen der Niere (IgA-Nephropathie, FSGS, hypertensive Nephrosklerose). DICER kann insbesondere in interstitiellen Fibroblasten der Niere nachgewiesen werden, wobei die Aktivierung zu Myofibroblasten (Aquisition mesenchymaler Marker wie alphaSMA) mit einem transkriptionellen Verlust einhergeht. In experimentellen Modellern der renalen Fibrogenese wird diese transkriptionelle Suppression durch vermehrte CpG-Promotermethylierung von Dicer vermittelt. Da Dicer bei der Reifung von miRNA-Vorläufern zentral beteiligt ist, führt dessen endogener Suppression zu Akkumulation unreifer miRNAs und Verlust reifer miRNAs in der Niere und korrespondierenden Fibroblasten. Die konditionelle Depletion von Dicer in Myofibroblasten (alpha-SMA-Cre;Dicerflox/flox transgene Mäuse) führt in Mausmodellen der renalen Fibrogenese (NTN, UUO) zu vermehrter Fibroblastenaktivierung und ultimativ akzelerierter interstitieller Fibrose. Ein Screen auf reife miRNAs in Myofibroblasten konnte bislang unbekannte miRNAs identifizieren, welche durch den Verlust von Dicer beeinflusst sind. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass der Verlust von DICER in verschiedenen chronischen Krankheitsentitäten der Niere nachgewiesen werden kann, zur Fibroblastenaktivierung beiträgt und ultimativ renale Fibrogenese vermittelt. Daher könnte die therapeutische Beeinflussung der miR-

NA-Reifung oder Administration spezifischer miRNAs Potential zur Behandlung der renalen Fibrogenese haben.

P110

Adipokine beeinflussen die Differenzierung der Spongiosa-abgeleiteten mesenchymalen Stammzellen

L. Tsiklauri¹, J. Werner², K. Frommer¹, U. Müller-Ladner¹, S. Wenisch², E. Neumann¹

¹Justus-Liebig-Universität, Kerckhoff-Klinik, Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Bad Nauheim, Deutschland

²Klinik für Kleintiere, Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie, JLU, Giessen, Deutschland

Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil des Knochenmarkfettgewebes wohingegen die Knochendichte und -qualität abnehmen. Das osteoporotisch veränderte Hartgewebe wird somit direkt von den Adipozyten des Knochenmarks begrenzt. Angesichts der sekretorischen Aktivität des Fettgewebes sind Adipokine eventuell am Verlust der Knochendichte und -qualität im Rahmen der Osteoporose sowie Arthrose beteiligt. Fettgewebe sezerniert neben den klassischen Adipokinen (z.B. Visfatin, Resistin und Leptin) Zytokine, Chemokine sowie Matrix-Metalloproteinasen (MMP). Letztere könnten im Bereich der Knochenmark-Hartgewebe-Grenze zu osteoporotischen Veränderungen direkt beitragen. In dieser Studie untersuchten wir das Expressionsmuster der Adipokine im Knochen nicht-osteoporotischer und osteoporotischer Spender mit Osteoarthritis und die Wirkung der Adipokine auf die Differenzierung der humanen Spongiosa-abgeleiteten mesenchymalen Stammzellen (MSC) osteoarthritischer Spender, sowie von kommerziell erworbenen hMSC. Zur Untersuchung des Genexpressionsmusters der Adipokine im Knochen mittels Real-Time qPCR erfolgte die RNA-Isolierung aus Spongiosa humaner Hüftköpfe. Sowohl kommerziell erworbene, als auch primär Spongiosa-abgeleitete MSCs aus osteoarthritischem Knochen mit bzw. ohne Osteoporose wurden für 21 Tagen ohne bzw. mit Zugabe von Adipokinen (Visfatin, Resistin und Leptin) adipogen und osteogen differenziert. Der Einfluss der Adipokine auf die Differenzierung der hMSCs wurde anhand des Expressionsmusters von MMPs, TIMPs und osteogenen Differenzierungsmarkern mittels qPCR zu verschiedenen Analysezeitpunkten untersucht. Die Expressionsmuster der Adipokine zeigten deutliche Unterschiede zwischen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Spendern: Das Expressionslevel von Visfatin und Leptin war signifikant im osteoporotischen Knochen erhöht (n=10), während das Adipokin Resistin eine deutliche Herunterregulation zeigte. Die Expression von TIMP1, TIMP2 und MMP2 blieb durch Adipokine unbeeinflusst. Allerdings führte Visfatin zu einem signifikanten Expressionsanstieg von MMP13 (z.B. Tag 21: 72-fach) in den adipogen differenzierten Zellen. Hinsichtlich der Expression des Transkriptionsfaktors der Osteogenese, RunX2, führte die Stimulation mit Visfatin zu einer deutlichen Herunterregulation (z.B. Tag 21: 5,85-fach). Zwar wurde bei osteogen differenzierten hMSC die MMP2-Expression durch alle Adipokine herabgesetzt, jedoch bewirkte lediglich Visfatin ebenfalls eine Reduktion der Expression von MMP13 (z.B. Tag 21: 55-fach), TIMP1 (z.B. Tag 21: 2,86-fach) und TIMP2 (z.B. Tag 21: 3,17-fach). Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass Adipokine in die Differenzierung der hMSCs involviert sind: Visfatin vermindert das osteogene Differenzierungspotential durch die Herunterregulation der RunX2-Expression. Die adipokininduzierte Dysregulation der MMP- und TIMP-Expression führt somit möglicherweise zu einem gestörten Knochenumbau an den Knochen-Knochenmark-Grenzflächen.

P111

Der Einfluss von Adipokinen auf die Interaktion von synovialen Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Endothelzellen

R. Hasseli¹, K. Frommer¹, T. Umscheid², S. Rehart³, M. Schönburg⁴, U. Müller-Ladner¹, E. Neumann¹

¹Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim/ Universitätsklinik Giessen, Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland

²Helios William Harvey Klinik, Gefäßchirurgie, Bad Nauheim, Deutschland

³Markus-Krankenhaus, Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

⁴Kerckhoff-Klinik, Herzchirurgie, Bad Nauheim, Deutschland

Hintergrund: Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die sich meist polyartikulär präsentiert. Entzündliche Prozesse werden durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst. Das Fettgewebe als endokrines Organ zeigt eine immunmodulierende Wirkung bei Entzündungen. Die Immunmodulation wird unter anderem durch sogenannte Adipokine, die vor allem durch das Fettgewebe sezerniert werden, beeinflusst. Das Migrationsverhalten der RA synoviale Fibroblasten (SF) konnte bereits im Mausmodell gezeigt werden. RASF migrieren hierbei in vivo über das Blutgefäßsystem. Die Adhäsion der RASF an Endothelzellen (EC) spielt dabei eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Adipokine auf die Interaktion von RASF mit Endothelzellen im dynamischen System untersucht. Zudem wurde die Expression ausgewählter Adhäsionsmoleküle von RASF und EC nach Stimulierung mit Adipokinen (Adiponektin, Visfatin und Resistin), Glukokortikoiden und Methotrexat (MTX) analysiert.

Methodik: RASF und EC wurden 17 h mit Adiponektin (10 µg/ml), Visfatin (100 ng/ml) und Resistin (20 ng/ml), Prednisolon (1 µM), Dexamethason (1 µM) oder MTX (1,5 µM) stimuliert. Anschließend wurde ihr Adhäsionsverhalten unter dynamischen Bedingungen in Endothelzell-beschichteten Kanälen untersucht. Auf stimulierten RASF wurde die Expression der Adhäsionsmoleküle, VCAM-1, ICAM-1, Integrin α2, Integrin α4, Integrin α7, Integrin β1, Integrin β5 und Cadherin-11 mittels qRT-PCR untersucht, in EC die Expression von VCAM-1, ICAM-1 und P-Selectin.

Ergebnisse: Im dynamischen System adhären RASF (Flussgeschwindigkeiten 18,4/30,5/60,5 ml/h, je n=3) nach Stimulierung mit Visfatin (+156%/+87%/+89%) und TNF-α (+61%/+18%/+19%) verstärkt an EC. Dexamethason (-9%/-39%/-53%) und Prednisolon (-31%/-64%/-53%) reduzierten die Adhäsion. Die mRNA-Expression von Integrin α2 durch RASF war nach Stimulierung mit Resistin (2,8-fach; n=7) und TNF-α (12,6-fach; n=6) erhöht. ICAM-1 wurde nach Stimulation mit TNF-α (40-fach; n=5) bei den RASF hochreguliert. Visfatin (2,9-fach; n=10) und TNF-α (59-fach; n=9) führten bei RASF zur Hochregulation von VCAM-1. Die Stimulierung der EC mit TNF-α führte zu einer starken Hochregulation von ICAM-1 (46,5-fach; n=9), wohingegen Adiponektin (-2,9-fach; n=5) diese reduzierte. Adiponektin (-1,3; n=5) führte zur Reduktion der VCAM-1 Expression bei EC, TNF-α zur Hochregulation (235-fach; n=7). P-Selectin wurde nach Stimulierung der EC mit TNF-α (-8,6-fach; n=7) schwächer exprimiert.

Schlussfolgerung: Die zelluläre Expression von Adhäsionsmolekülen wird in RASF und EC durch Adipokine beeinflusst und somit auch die Interaktion zwischen beiden Zelltypen. Unter Flussbedingungen fördern die Adipokine die Adhäsion der RASF an EC. Die Adhäsion, ein wichtiger Faktor im Rahmen der Zellmigration, könnte durch die immunmodulierende Wirkung der Adipokine gefördert werden. Dies könnte ein wichtiger Faktor bei der Ausbreitung der RA von Gelenk zu Gelenk darstellen.

P112

Mechanismen der Induktion des SR-Calcium-Lecks durch den späten Natriumstrom in ventrikulärem Myokard

J. Eiringhaus¹, J. Herting¹, F. Schatter¹, M. Köhn², G. Hasenfuss¹, A. El-Armouche³, S. Sossalla¹, T. Fischer¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Abt. Kardiologie & Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²European Molecular Biology Laboratory Heidelberg, Cell Biology and Biophysics Unit, Heidelberg, Deutschland

³Technische Universität Dresden, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Dresden, Deutschland

Die Entwicklung der Herzinsuffizienz geht mit Störungen der elektromechanischen Kopplung einher. Pathogenetisch bedeutsam ist eine Erhöhung des späten Natriumstroms (late INa), welcher durch eine Verlängerung des Aktionspotentials frühe Nachdepolarisationen induziert. Ein erhöhter late INa führt darüber hinaus zu einer Aktivierung der Calcium-Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II (CaMKII). Es kommt zu vermehrter Phosphorylierung von Ryanodin Rezeptor II (RyR2) und Induktion des arrhythmogenen SR-Ca²⁺-Lecks. Die Rolle von Proteinkinase A (PKA) sowie der Proteinphosphatasen 1 (PP1) und -2 (PP2) bei der late INa induzierten Leck-Induktion ist noch nicht geklärt. Zur spezifischen Erhöhung des late INa wurden isolierte ventrikuläre Maus-Kardiomyozyten (KMs) mit Anemonia Sulcata Toxin II (ATX-II) behandelt. ATX-II führte zu einem Anstieg der basalen Ca²⁺-Spark-Frequenz (CaSpF, Konfokal Mikroskopie) um 278±57% (p<0.001) sowie zu einer Erhöhung des errechneten SR-Ca²⁺-Lecks um 472%±133% (p<0.01). Zudem erhöhte ATX die Amplituden stimulierter systolischen Ca²⁺-Transienten um 52±17% (Epifluoreszenz Mikroskopie, p<0.05), hatte aber keine Auswirkung auf den SR-Ca²⁺-Gehalt (Koffein, 10mmol/L; p=0.77). Eine PKA-Inhibition mittels H89 reduzierte die late INa-abhängige SR-Ca²⁺-Leck-Induktion um 69%±8% (p=0.01) sowie die Amplituden der systolischen Ca²⁺-Transienten (p<0.001). Da eine Aktivierung der PKA durch cAMP erfolgen kann, untersuchten wir die Auswirkungen eines erhöhten late INa auf zytoplasmatische cAMP-Level. FRET-Messungen an ventrikulären KMs, die einen EPAC-basierten cAMP Sensor überexprimieren, zeigten eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Spiegel unter ATX (p<0.001), welche durch eine Inhibition des Na⁺/Ca²⁺-Austauschers (NCX) mit KBR aufgehoben werden konnte (p<0.001) und eine Ca²⁺-abhängige Aktivierung der Adenylzyklen vermuten lässt. Eine Inhibition der PP2a durch Okadaic Acid (OA; 10 nmol/L) zeigte keine Auswirkungen auf das SR-Ca²⁺-Leck (p=0.71), wohingegen eine Inhibition von PP1 & PP2a (OA; 100 nmol/L) das late INa-induzierte SR-Ca²⁺-Leck verdoppelte (p<0.01) sowie zu einer Erhöhung von stimulierten Ca²⁺-Transienten um 66%±15% führte (p<0.001). Passend hierzu konnte durch eine selektive Aktivierung der PP1 mittels des Peptids PDP3 (1 µmol/L) eine starke Reduktion des SR-Ca²⁺-Lecks erzielt werden (um 80%±5%, p<0.01). Negative Auswirkungen auf die Amplitude systolischer Ca²⁺-Transienten ergaben sich nicht. Zusammenfassend zeigt diese Studie erstmalig, dass die Induktion des pathogenetisch bedeutsamen diastolischen SR Ca²⁺ Lecks durch den späten Natriumstrom durch das Gleichgewicht kardialer Phosphatasen (PP1, PP2a) und Kinasen (PKA, CaMKII) moduliert wird. Eine Aktivierung der PP1 stellt dabei einen vielversprechenden neuen Ansatzpunkt dar, eine pathologisch erhöhte Kinaseaktivität zu antagonisieren und somit das arrhythmogene SR-Ca²⁺-Leck zu vermindern.

P113

Of mice and men – a direct comparison of signaling in pressure overload induced hypertrophy and failure

S. Khadjeh¹, R. Vidal², V. Capece², D. Lbik¹, B. Mohamed¹, B. Danner¹, S. Sossalla¹, A. Fischer², S. Bonn², G. Hasenfuß¹, K. Toischer¹

¹University Medical Center Goettingen, Heartcenter, Cardiology and Pneumology, Göttingen, Deutschland

²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Göttingen, Deutschland

Purpose: It is still largely unknown, if signaling in the heart in response to pressure overload is conserved in patients and mouse models. The aim of this study is to compare signaling in human biopsies with pressure overload induced compensated hypertrophy (CH) and “mild” failure (HF) to the transverse aortic constriction (TAC) mouse-model of CH and HF. Using transcriptomics and computational tools we received for the first time a highly comparative data-set comprising expression profiles, signaling pathways and microRNAome changes at different stages after pressure overload in human and mouse.

Methodes: totalRNA was extracted from myocardium of human non-failing control (C), aortic stenosis (AS) patients with CH (ejection fraction > 55%), patients with HF (ejection fraction < 55%), sham operated mice (control), and animals one week (CH) and 8 weeks after TAC (HF) (n=5/group). mRNA-sequencing and smallRNA-sequencing was carried out (single read Hiseq sequencing, mRNA-seq: 40 Million reads / sample; smallRNA-seq: 15 Million reads / sample). Data-sets were compared for common and unique differentially expressed genes and microRNAs (miRs). Expression profiles were assessed according to disease progression (C, CH, HF).

Results: 788 deregulated genes are shared in the mouse and human datasets, representing 23% of the 3411 genes changing in the human transcriptomes of AS-patients (cut off: 100% regulation, adjusted p-value = 0.05). 395 genes are exclusively deregulated in CH (CH specific changes), 240 genes are shared in all data-sets and 153 genes are only present in HF (HF specific changes). Especially the exclusive overlaps are quite high, representing 61% of the 642 genes changing only in human CH and 28% of the 538 genes changing only in human HF. The CH specific changes are enriched in metabolic processes while the HF specific molecules are associated with collagen formation / ECM disassembly and signaling involved in morphogenesis, development and cell growth. Finally, we assessed expression profiles according to disease progression in human and mouse, identified genes regulated analogously and differentially, performed target analysis of deregulated miRs and identified conserved and species-specific molecular interaction and reaction networks.

Conclusion: This study provides new comparative data on conserved and species specific molecular processes and signaling pathways during the pathogenesis of pressure overload induced heart failure. These insights will form a prerequisite for the development of therapeutic strategies for the intervention in disease progression.

P114

Molecular and structural transition mechanisms in long-term volume overload

B. Mohamed¹, M. Schnelle¹, S. Khadjeh¹, D. Lbik¹, M. Herwig², W. Linke², G. Hasenfuß¹, K. Toischer¹

¹Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Institut für Physiologie, Abteilung für Kardiovaskuläre physiologie, Bochum, Deutschland

Aim: We have previously reported that early phase (1 week) of experimental volume overload (VO) has an adaptive phenotype while wall

stress-matched pressure overload (PO) is maladaptive. Here we investigate the transition from adaptation to heart failure (HF) in long-term VO.

Methods and results: FVB/N wild-type mice were subjected to VO induced by aortocaval shunt, and were followed by serial echocardiography until in vivo left ventricular ejection fraction was below < 50% (135 ± 35 days). HF was evident from increased lung and liver weight and increased mortality as compared to sham. Maladaptive remodeling resulted in significantly reduced sarcomeric titin phosphorylation (causing increased sarcomeric stiffness), whereas interstitial fibrosis was not increased. This was paralleled by re-expression of the fetal gene program, activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), decreased Akt phosphorylation, high oxidative stress and increased apoptosis. Consistently, HF development and mortality were significantly aggravated in Akt-deficient mice.

Conclusion: Transition to HF in VO is associated with decreased Akt and increased CaMKII signaling pathways together with increased oxidative stress and apoptosis. Lack of interstitial fibrosis together with sarcomeric titin hypo-phosphorylation indicates an increased stiffness at the sarcomeric but not matrix level in VO-induced HF (in contrast to PO). Transition to HF may result from myocyte loss and myocyte dysfunction due to increased stiffness.

P115

Die Rolle der membrangebundenen Carboanhydrasen 9 und 12 in pulmonalem Gefäß- und Parenchym-Remodeling: Molekulare Analogien zur Krebsentstehung

J. Schneider¹, A. Petrovic¹, O. Pak¹, E. Bieniek¹, S. Viehmann¹, H. Ghofrani², N. Weißmann¹, F. Grimminger³, W. Seeger⁴, D. Kusanovic¹, R. Schermuly¹

¹Justus-Liebig-Universität, UGMLC, Gießen, Deutschland

²Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Gießen, Deutschland

³Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin IV und V, Gießen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland

Einleitung: Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH) und Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) sind zwei schwerwiegende Krankheitsbilder mit hoher Mortalität und ohne Aussicht auf Heilung. Neue Therapieansätze, die an molekularen Pathomechanismen ansetzen, werden dringend gebraucht. Obwohl sehr unterschiedlich im Krankheitsphänotyp, teilen IPAH und IPF, wie schon in früheren Publikationen angemerkt, einige krebsähnliche Eigenschaften wie abweichendes Apoptoseverhalten, vermehrte Proliferation und Migration sowie einen glykolytischen Metabolismus. Mittlerweile sind die Carboanhydrasen (CA) 9 und 12 ein wichtiger Schwerpunkt in der Tumorforschung, da ihnen eine Schlüsselrolle bei der Ermöglichung invasiven Wachstums und aerober Glykolyse durch pH-Kontrolle sowie der Vermittlung weiterer Tumoreigenschaften zugeschrieben wird. CA 9 und 12 werden in erster Linie durch den Hypoxie-induzierenden-Faktor (HIF) 1 Signalweg reguliert, der v.a. im Zusammenhang mit der durch Hypoxie bedingten Veränderung von Proteinexpressionsprofilen bekannt ist. Das Protein HIF-1a wurde bereits in früheren Arbeiten mit IPAH und IPF assoziiert. Wir vermuten, dass die Proteinlevel von CA 9 und 12 in Lungengewebe von IPAH und IPF erhöht sind. Nach unserem gegenwärtigen Wissen wurde bisher noch kein systematischer Versuch unternommen die Expression von CA 9 und 12 in IPAH oder IPF zu quantifizieren.

Ergebnisse: Wir untersuchten die Expression von CA 9/12 in menschlichem Lungengewebe (n=10) von IPAH- und IPF-Patienten und Spendern sowie Lungengewebe der entsprechenden Tiermodelle, Monocrotaline (MCT) (n=10), Bleomycin (n=11) und Kontrollen (n=10,

n=11) mit Hilfe immunhistochemischer Analyse (IHA) und computergestützter Signalquantifizierung sowie Western-Blot-Analysen (WBA) für die humanen Gewebe. CA 9 und 12 konnten vorwiegend in den durch Remodeling veränderten pulmonalen Blutgefäßen bei IPAH-Patienten sowie in den fibrotischen Regionen der Lungen bei IPF-Patienten nachgewiesen werden. IHA und WBA zeigten eine starke Erhöhung der Expression beider CAs in IPAH- und IPF-Lungen gegenüber den Spendern. Ähnliche Erhöhungen zeigten sich auch in den jeweiligen Tiermodellen.

Fazit: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Expression von CA 9 und 12 sowohl in IPAH und IPF als auch in den jeweiligen Tiermodellen erhöht zu sein scheint. Die Bedeutung dieser Erhöhung für die Pathologie der jeweiligen Krankheitsbilder ist noch durch weitere Untersuchungen aufzuklären (Zellkulturexperimente, Knockout-Tiermodelle, selektive Inhibition). Da die Gewebsexpression beider CAs unter physiologischen Umständen in den meisten humanen Geweben sehr gering zu sein scheint, sollte eine selektive Inhibition wenige Nebenwirkungen mit sich bringen. Die in einem Maus-Xenograft-Tumormodell beobachtete Tumolvolumenreduktion von bis zu 85% durch Silencing von CA 9/12 lässt auf einen ähnlich dramatischen Effekt in Bezug auf die Proliferation von Gefäßzellen bei IPAH und auf stark proliferierende Fibroblasten bei IPF-Patienten hoffen.

Personalisierte Therapie

P116

Datenanalyse des Therapieverlaufs von älteren vs. jüngeren Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) unter Sorafenib® Therapie

P. Piontek¹, M. Bitzer¹, L. Zender¹, N. Malek¹, R. Plentz¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin ¹, Tübingen, Deutschland

Einleitung: Die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) nimmt weltweit zu. Patienten mit fortgeschrittenem HCC im Stadium Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) C können mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib® behandelt werden. Aufgrund der zunehmenden demographischen Alterung ist zu erwarten, dass auch immer älter werdende Patienten mit Sorafenib® therapiert werden. Detaillierte Daten zum Therapieverlauf und der Verträglichkeit von Sorafenib® bei älteren HCC Patienten aus Deutschland sind derzeit nur wenig verfügbar.

Patienten und Methoden: Retrospektiv wurden Patienten mit einem HCC, die in den Jahren 2008 bis 2013 mit einer Sorafenib® Therapie in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) behandelt wurden, ausgewertet. Die Daten wurden zwischen jüngeren (≤ 70 Jahre) und älteren (> 70 Jahre) Patienten mit HCC verglichen.

Ergebnisse: In den Jahren 2008 bis 2013 erhielten insgesamt 61 (63%) jüngere und 36 (37%) ältere Patienten mit HCC eine Therapie mit Sorafenib®. Von den älteren Patienten waren 30 männlich (83%) und 6 weiblich (17%). In der Gruppe der Patienten >70 Jahre war die HCC-Verteilung in 25 (69%) Fällen multifokal und in 11 (31%) solitär. Jüngere Patienten hatten zu 88,5% (n=54) eine Leberzirrhose in den Stadien Child-Pugh A (55,6%, n=30), B (27,8%, n=15) und C (5,6%, n=3). Bei 6 (11,1%) Patienten waren Daten fehlend. Bei den älteren Patienten hatten 86,1% (n=31) eine Leberzirrhose in den Stadien Child-Pugh A (61,3%, n=19) und B (29,0%, n=9). Bei 3 (9,7%) Patienten waren Daten fehlend. Die Höchstdosis Sorafenib® mit 800mg/Tag konnten 39,3% (n=24) der jüngeren und 41,7% (n=15) der älteren Patienten erhalten. Bei Patienten ≤ 70 Jahre kam es in 42,6% und bei den älteren Patienten

in 36,1% der Fälle zu mindestens einer Therapieunterbrechung. Eine Dosisreduktion fand bei 39,3% (n=24) der jüngeren und 44,4% (n=16) der älteren HCC Patienten statt. Als Nebenwirkungen wurden u.a. Diarrhoe, Müdigkeit, abdominelle Schmerzen, Hand-Fuß-Syndrom und hämatologische Nebenwirkungen in beiden Gruppen beschrieben. Das progressionsfreie Überleben betrug in der Gruppe ≤ 70 Jahre im Median 105 Tage und in der Gruppe > 70 Jahre im Median 71 Tage. Die untersuchten Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Altersgruppen.

Diskussion: Die Sorafenib® Therapie ist auch bei älteren Patienten mit HCC und Leberzirrhose sicher und unterscheidet sich nicht signifikant von dem jüngeren Patientenkollektiv. Nach unserer Auswertung gibt es somit keinen Grund, ältere Patienten mit einer geringeren Sorafenib®-Dosis zu behandeln oder womöglich eine Therapie aufgrund des Alters abzulehnen.

P117

Eigenartige klinische Manifestation einer Typ-A-Aortendissektion - Fallbeschreibung

D. Dumbrava¹, J. Jovanovic¹, M. Sudau¹, J. Mittag¹, H. Schmidt¹

¹Klinikum Magdeburg gmbh, Kardiologie / Zentrum für Innere Medizin, Magdeburg, Deutschland

Kasuistik: Ein 59-jähriger Patient stellte sich in unserer Chest Pain Unit mit stattgehabter Synkope, stechenden Schmerzen im Halsbereich, Heiß- und Kältegefühl sowie Übelkeit vor. Zudem einmaliges Erbrechen nach der Synkope und Kribbeln in den Händen und Füßen. Angina Pectoris und Luftnot verneint. Die körperliche Untersuchung zeigte mit Ausnahme eines blassen Hautkolorits einen unauffälligen Status. Es bestand eine leichte Hypotonie (105/75 mm Hg). EKG zeigte T-Negativierungen in V4 bis V6 und einen intermittierenden AV-Block II°. Laborchemisch zeigte sich eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion bei bisher unbekannter Niereninsuffizienz (eGFR 70 ml/min). Die Herzenzymen und D-dimer waren negativ. Aufgrund von in der Notfallambulanz aufgetretenen passageren Wortfindungsstörungen mit leichter Desorientierung (ohne weitere neurologische Defizite) erfolgte eine notfallmäßige Kopf-CT. Es wurden frische Ischämien und intrazerebrale Blutungen ausgeschlossen. Zur weiteren Abklärung der gesamten Symptomatik wurde der Patient auf unsere internistische Wachstation aufgenommen. Im Verlauf traten linksseitige Flankenschmerzen und ein leichtes thorakales Druckgefühl auf. Die Wortfindungsstörungen waren regredient, die Nierenfunktion nahm weiterhin unklar ab. Im Rahmen der Synkope-Diagnostik wurde eine Dopplersonographie vom Halsgefäße angefertigt. Hier zeigte sich eine Dissektion im Bereich der Art. Car. Com (ACC) und Art. Car. Int. (ACI) Rechts. Echokardiographisch wurden eine Aortenektasie (45 mm Diameter) mit einer mittelgradigen Aortenklappeninsuffizienz nachgewiesen. Kein Perikarderguß. Wir stellten den dringlichen Verdacht auf eine Aortendissektion und führten eine notfallmäßige Computertomographie durch. Diese ergab eine Typ-A-Aortendissektion mit Beteiligung des Aortenbogens, thorakaler und abdominaler Aorta bis zur rechten ACI und Truncus brachiocephalicus sowie bis zur Aortenbifurkation und Einfluß der abdominalen Gefäße. Der Patient wurde zu der operativen Versorgung der Dissektion in die Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie notfallmäßig verlegt. Die Aorta ascendens (Suprakoronar), der Aortenbogen und 15 cm der Aorta descendens wurden durch eine Hybridprothese ersetzt. Die linke A. Subclavia, der Tr. Brachiocephalicus sowie die A. carotis rechts wurden plastisch rekonstruiert. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Diskussion: Die akute Aortendissektion ist eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung mit einer weiterhin hohen Letalität. Die Krankheit kann sich neben den klassischen Lehrbuchsymptomen („Vernichtungsschmerz“) in einer weiten Bandbreite auch geringerer und atypischer Beschwerden manifestieren, so dass die Diagnostik

und die Therapie eine große Herausforderung darstellen. Dieser Fallbericht stellt die Komplexität der Erkrankung, die Dynamik der Symptomatik und den Aufwand der Diagnosestellung dar. Die Dopplersonographie von Halsgefäßen war in diesem Fall die erste, unspezifische bildgebende Untersuchung, die zur Diagnoseerstellung geführt hat.

P118 Fallvorstellung: Herzstillstand und 2-tägige Reanimation nach Suizidversuch mit Eibe mit gutem neurologischem Outcome

T. Zellner¹, V. Schrettl¹, N. Felgenhauer¹, F. Eyer¹

¹Technische Universität München, Klinische Toxikologie und Giftnotruf München, München, Deutschland

Einleitung: Wir wurden wegen der Übernahme eines Patienten kontaktiert, der in suizidaler Absicht Eibe ingestiert hatte. Vom Notarzt wurde der Patient reanimiert, Return of spontaneous circulation (ROSC) wurde erreicht. In der Notaufnahme entwickelte er eine Asystolie und Krampfanfall. Er wurde reanimiert und intubiert. Nach Stabilisierung Verlegung per Helikopter.

Diagnose und Behandlung: Der Patient kam instabil auf unserer Intensivstation (ITS) an. Er erhielt Insulin/Glukose, Calcium-Chlorid, Kalium, Lipid rescue und Magnesium (Mg). Unter Behandlung stabilisierte er sich und erhielt CaCl. Er entwickelte eine Bradykardie (Br) und Hypotonie (HoT) und war reanimationspflichtig. ROSC wurde erreicht und ein LUCAS wurde angelegt. Er entwickelte lange QTc Intervalle (IQTcl) mit Br und Extrasystolen; Mg wurde gestartet. Die erste Kardioversion wurde angewandt und NaBic verabreicht. Nach einer stabilen Phase mit ventrikulären Ersatzrhythmus und Hypertonie (HrT) entwickelte er erneut HoT und erhielt Mg und Adrenalin (Supra). Er wurde Br und HoT, es wurde erneut Herzlungenmassage (HLM) und Supra angewandt. Danach HoT und Infusion von Supra als Bolus und per Perfusor. Erneute HoT und Entwickeln einer hoch-frequenten ventrikulären Aktivität mit flachen Amplituden. HLM, Infusion von Supra und 2x Defibrillation. Danach regelmäßiger Rhythmus - im EKG ventrikulärer Rhythmus und Irregularitäten in V4. Im Verlauf unveränderter Rhythmus und Reduktion Supra, Glukose und Insulin. Im Labor S-100B von 1001 pg/ml (< 100) und NSE von 84 ng/ml (= 16). Aspirations-Pneumonie, die mit Antibiotika (Piperazillin und Tazobactam) behandelt wurde. Während der nächsten Tage akutes Nierenversagen durch eine Rhabdomyolyse. Hypothermie wurde gestartet, musste aber wegen Instabilität gestoppt werden – die Zieltemperatur wurde nicht erreicht. Fieber von 39,3°C. Heparin per Perfusor zur Thrombose-Prophylaxe. Computertomographie (CT) des Kopfes unauffällig. Nach 7 Tagen Beatmung und antibiotischer Therapie ohne Katecholamine stabil und extubiert. In einem Kontroll-CT des Kopfes und des Thorax zeigten sich eine Sternum-Fraktur und eine rechtsseitige Lungenembolie. Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin.

Outcome: Der Patient entwickelte ein Durchgangssyndrom welches mit Haloperidol behandelt wurde. Er entwickelte ein IQTcl, das Haloperidol wurde gestoppt und mit Lorazepam ersetzt. Unter Behandlung Sistieren die psychotischen Symptome. Verlegung mit gutem neurologischen Outcome in eine stationäre Psychiatrie.

Zusammenfassung: Eine protrahierte HLM kann bei Eiben-Vergiftungen notwendig sein. Obwohl unser Patient über eine lange Zeit instabil war, im Labor Prädiktoren für ein fatales Outcome hatte und mehrfach reanimiert werden musste, hatte er unter korrekter Behandlung ein exzellentes neurologisches Outcome.

P119 Akute Vergiftung versus elektive einbestellte Entgiftungen. Unterschiede im Beikonsum aus der EURO-DEN-II Studie versus Beikonsum bei elektiven Patienten (EDII-E)

T. Zellner¹, N. Zellner², F. Eyer¹

¹Technische Universität München, Klinische Toxikologie und Giftnotruf München, München, Deutschland

²Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

Einleitung: Zwischen 2012 und 2014 wurden alle Patienten, die mit akuter Drogen-Intoxikation auf unsere Intensiv- oder Überwachungsstation aufgenommen wurden, in die EURO-DEN-II Studie aufgenommen. Die Überdosis musste mit einem Abusus als Motivation passiert sein.

Studiendesign: Bei allen Patienten mit Überdosis und Symptomen wurde eine ausführliche Diagnostik auf Beikonsum, zusätzlich zur Haupt-Intoxikations-Droge per HPLC durchgeführt. Die Patienten wurden im Rahmen der EURO-DEN-II Studie ausgewertet und zusammen mit den Patienten der anderen Zentren veröffentlicht. Für unserer Studie (EURO-DEN-II vs. Elektiv Retrospektiv (EDII-E)) wurde zu jedem Patienten mit einer akuten Intoxikation mit der bekannten Haupt-Droge, Nebekonsum und vorliegender Analytik ein match aus elektiven Patienten zugewiesen. Gematchte Patienten wurden nach Geschlecht, Altersgruppe und Hauptdroge ausgewählt.

Ziel: Ziel der Studie war es die Hauptdroge und den Beikonsum zu identifizieren, die Symptome, Nebenwirkungen und Komplikationen zu vergleichen und den Behandlungserfolg zu vergleichen (Vergleich der Abbruchrate, durchgeführten akuten Entgiftungen, weiterführende ambulante oder stationäre Behandlung und Vermittlung einer Langzeittherapie, Rückfallquote). Psychische Nebenerkrankungen wurden ebenfalls dokumentiert und verglichen. Des Weiteren wurden unsere beiden Patientengruppen mit einem historischen Kollektiv unserer Klinik aus 2006 verglichen.

Ergebnisse: Als Hauptdroge waren die Intoxikationen mit Badesalz (MDPV, alpha, 3-MMC) neu verglichen mit dem Kollektiv von 2006. Die Komplikationen der Heroin-, Alkohol-, Benzodiazepin, Mischintoxikationen und Intoxikation mit synthetischen Drogen waren vergleichbar mit der historischen Kontrollgruppe, ebenso die Rückfallquote. Bezüglich des Beikonsums gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit akuten Vergiftungen und den elektiven Entgiftungen. Patienten mit elektiven Entgiftungen hatten eine geringere Abbruchrate, eine niedrigere Komplikationsrate und ließen sich öfters in eine ambulante, stationäre und Langzeittherapie vermitteln. Die psychischen Nebenerkrankungen waren vergleichbar mit der historischen Kontrollgruppe und höher bei Patienten mit akuten Vergiftungen, diese hatten auch ein erhöhtes Rückfallrisiko. Eine interdisziplinäre Behandlung aus Internisten, Psychiatern, Psychologen, Sozialpädagogen, Gesundheits- und Krankenpflegern und Kunst- und Suchttherapeuten war bei allen Patienten notwendig.

Zusammenfassung: Patienten mit Intoxikationen haben oft Mischintoxikationen, Beikonsum ist häufig und die Behandlung der Patienten erfordert ein hohes Maß an Interdisziplinarität. Diese sollte an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.

P120

Gastrointestinale Blutungen unter DOAK: Eine real-life Analyse zu Blutungsmuster, Frequenz und Ätiologien im Vergleich zur Therapie mit VKA

H. Albrecht¹, L. Maass¹, A. Hagel¹, M. Neurath¹, M. Raithe¹

¹Medizinische Klinik ¹, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Einleitung: Die neuen direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) umfassen direkte Faktor-Xa-Hemmer wie z.B. Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban und direkte Thrombininhibitoren wie z.B. Dabigatran. Sie werden zunehmend häufiger in der Schlaganfallprävention, bei Vorhofflimmern und in der Therapie von venösen Thrombembolien eingesetzt. In den Zulassungsstudien zeigte sich kein allgemein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungsereignisse dieser Medikamente verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Metaanalysen berichten im Gegensatz hierzu von erhöhtem Blutungsrisiko beim Einsatz der DOAK, v.a. beim Einsatz von Rivaroxaban und Dabigatran. Das genaue gastrointestinale Blutungsrisiko im klinischen Alltag bleibt somit Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Material und Methoden: Es wurden alle Patienten, die im Jahr 2014 in der Notaufnahme der Medizinischen Kliniken 1-5 des Universitätsklinikums Erlangen mit dem V.a. GI-Blutung vorstellig wurden, auf die Einnahme von Antikoagulantien gescreent. Die Datenerhebung erfolgte mittels SPSS Version 21.0 (IBM, NY, USA) und multivariater Analyse.

Ergebnisse: 409 Patienten wurden im Jahr 2014 in der Notaufnahme der Medizinischen Kliniken 1-5 des Universitätsklinikums Erlangen vorstellig. Von diesen hatten 213 Patienten tatsächlich ein verifizierbares Blutungsereignis. Insgesamt konnten 54 Patienten mit der Einnahme von DOAK oder VKA und einem Blutungsereignis identifiziert werden. Davon erhielten 31 Patienten VKA und 23 Patienten DOAK. Bei den Patienten mit VKA-Einnahme zeigten sich 27 obere (87,1%) und 4 untere GI-Blutungen (12,9%). Bei den Patienten mit DOAK-Einnahme zeigten sich 16 obere (87,1%) und 7 untere GI-Blutungen (30,4%). Bei 35 der 54 Patienten (64,8%) mit Blutungsereignis und Einnahme von DOAK oder VKA lag ein 'major bleeding'-Ereignis vor. Hierbei war der Unterschied zwischen der Einnahme von VKA (21 von 31; 67,7%) und DOAK (14 von 23; 60,8%) nicht signifikant. Von den Patienten mit 'major bleeding'-Ereignis und Einnahme von DOAK oder VKA (n=35) erhielten 17 Patienten Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (48,6%).

Diskussion: Die Einnahme von oralen Antikoagulantien (DOAK und VKA) nimmt in der Bevölkerung zu. Eine der Hauptnebenwirkungen dieser Antikoagulantien ist das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen. Unsere Daten zeigen eine tendenziell etwas höhere Rate an 'major bleeding'-Ereignissen unter VKA verglichen mit DOAK (67,7% vs. 60,8%), wobei keine Signifikanz erreicht wird. Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen oberer und unterer GI-Blutung für beide Gruppen, wobei absolut etwas mehr obere GI-Blutungen unter VKA und etwas mehr untere GI-Blutungen unter DOAK auftraten. Interessanterweise schützt die Einnahme von PPI nach den vorliegenden Daten nicht vor einem 'major bleeding'-Ereignis. Zusammengefasst steigert die Einnahme von Antikoagulantien das Risiko eine GI-Blutung zu erleiden, wobei der Vergleich der einzelnen Arten der Antikoagulation (DOAK vs. VKA) nach den hier vorliegenden Daten wohl vor allem aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahlen noch keine eindeutige Aussage zulässt, welche Art zu bevorzugen ist. Weitere Studien diesbezüglich sind notwendig.

P121

Anti-tumoröse Wirkung von Bromelain und Papain auf humane Zellen des Cholangiokarzinoms

A. Müller¹, S. Barat¹, X. Chen¹, K. Bui¹, P. Bozko¹, N. Malek¹, R. Plentz¹

¹Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin ¹, Tübingen, Deutschland

Einleitung: Das Cholangiokarzinom (CCC) ist weltweit zunehmend und palliative Therapieoptionen limitiert. Es konnte bereits an anderen Tumorarten gezeigt werden, dass Pflanzenextrakte wie z. Bsp. die Cysteine-Protease-Inhibitoren Bromelain und Papain anti-tumoröse Eigenschaften besitzen. Der NF-kB Signalweg spielt eine wichtige Rolle bei der Karzinogenese. Es konnte demonstriert werden, dass eine Aktivierung von AMPK den NF-kB Signalweg runterreguliert. In unserer Studie können wir erstmalig zeigen, dass die beiden Pflanzenextrakte Bromelain und Papain eine anti-tumoröse Wirkung gegenüber intra- und extrahepatische CCC Zellen (TFK-1, SZ-1) haben und die Inhibition über eine Beeinflussung von AMPK bzw. NF-kB erreicht wird.

Methoden: Die anti-tumoröse Wirkung von Bromelain und Papain wurden mittels Zellproliferations-, Migrations-, Invasions-Assay und Western Blot analysiert.

Ergebnisse: Eine Therapie mit Bromelain und Papain resultiert in einer Abnahme der Zellproliferation, Invasion und Migration. Die Inhibition der CCC Zellen erfolgte über den AMPK / NF-kB Signalweg. Die Applikation von Bromelain und Papain führte auch zu einer Beeinflussung von Effektorproteinen (p-AKT, p-ERK, RAC1) und insbesondere auch zur einer Runterregulation von MMP-9, was mit der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) assoziiert ist. Interessanterweise zeigte Bromelain einen insgesamt stärkeren inhibitorischen Effekt im Vergleich zu Papain.

Zusammenfassung: Unsere Arbeit zeigt, dass vor allem Bromelain effektiv die CCC Karzinogenese inhibieren kann und eine vielversprechende und neue Therapie des humanen CCC darstellt.

P122

Effekte der Barorezeptoraktivierungstherapie auf die Natriumausscheidung

M. Wallbach¹, L. Lehnig¹, G. Müller¹, R. Wachter², S. Lüders³, M. Koziol¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

²Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pulmonologie, Göttingen, Deutschland

³St.-Josefs-Hospital, Medizinische Klinik - Nephrologie, Cloppenburg, Deutschland

Fragestellung: Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zu einem Anstieg der Natriumretention und trägt zur Entstehung und Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie bei. Die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) ist eine interventionelle Therapieoption zur Reduzierung einer Überaktivität des sympathischen Nervensystems bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die renale Natriumausscheidung unter BAT zu untersuchen.

Methoden: Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie, die trotz Lifestyle-Intervention sowie polypharmakologischen Therapien weiter einen Blutdruck oberhalb des Zielwertes aufwiesen, wurden prospektiv in diese Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine individuelle Adaptation der programmierbaren Parameter der BAT (Amplitude, Pulsbreite, Frequenz) über die ersten Monate. Die 24-Stunden-Natriumausscheidung (UNa) wurde vor BAT und 6 Monate nach Beginn der Therapie mittels Kawasaki Formel berechnet. Zu-

sätzlich erfolgte die Adjustierung für die Kreatinin- und Cystatin C-GFR sowie die Bestimmung der fraktionierten Natriumausscheidung.

Ergebnisse: 42 Patienten vervollständigten das Follow-up. Der systolische arterielle Blutdruck lag vor BAT trotz der medianen Einnahme von 7(3-9) antihypertensiven Medikamenten im Mittel bei 169 ± 27 mmHg. Nach 6 Monaten BAT, kam es zu einem signifikanten Abfall der auf 150 ± 27 mmHg ($p < 0,01$) bei einem Anstieg des 24-Stunden UNa um 37% im Vergleich zu den Basalinedaten (128 ± 66 vs. 155 ± 83 mmol/Tag, $p < 0,01$). Ebenfalls zeigte sich die fraktionierte Natriumausscheidung signifikant gesteigert ($1,15 \pm 1,20$ vs. $1,61 \pm 1,46\%$, $p = 0,01$). Zusätzlich konnte die Natriumausscheidung bezogen auf die Cystatin C-GFR von $2,7 \pm 2,4$ auf $3,3 \pm 3,1$ mmol/Tag/mL/min ($p = 0,02$) gesteigert werden.

Diskussion und Schlussfolgerung: Nach 6 Monaten BAT konnte neben einer Blutdruckreduktion auch eine Steigerung der fraktionierten Natriumausscheidung bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie erreicht werden. Die vorliegende Studie zeigt einen signifikanten Anstieg des 24-Stunden UNa bei Patienten unter BAT. Die sympathoinhibitorische BAT könnte daher einen Einfluss auf die renale Salzausscheidung nehmen.

P123

Dauerhafte Remission unter HER2/neu-gerichteter Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab bei metastasiertem Gallenblasenkarzinom

E. Czink¹, C. Heining², H. Glimm², B. Brors³, T. Weber⁴, F. Lasitschka⁵, P. Schemmer⁶, P. Schirmacher⁵, K. Weiss⁷, W. Weichert⁸, D. Jäger¹, S. Fröhling², C. Springfeld¹

¹Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Medizinische Onkologie, Heidelberg, Deutschland

²Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Translationale Onkologie, Heidelberg, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum, Angewandte Bioinformatik, Heidelberg, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Heidelberg, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Pathologisches Institut, Heidelberg, Deutschland

⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Chirurgische Klinik, Heidelberg, Deutschland

⁷Universitätsklinikum Heidelberg, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Heidelberg, Deutschland

⁸Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Pathologie, Heidelberg, Deutschland

Karzinome des Gallenwegssystems bilden eine seltene, jedoch aggressive Tumorentität. Bislang besteht der einzige kurative Ansatz in der chirurgischen Resektion, häufig kommt es jedoch zu einem Rezidiv der Tumorerkrankung. Der Nutzen einer adjuvanten oder additiven Therapie ist bislang nicht gesichert. Bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankungssituation konnte durch die Kombination von Cisplatin und Gemcitabin einen Überlebensvorteil gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin erzielt werden, bei Therapieversagen gibt es aktuell jedoch keine anerkannte Zweitlinientherapie. Wir berichten über eine junge Patientin mit frühem Rezidiv eines geringgradig differenzierten Gallenblasenkarzinom mit kutaner und peritonealer Metastasierung, bei der durch Exom- und Transkriptomsequenzierung im Rahmen des NCT MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research)-Programms eine fokale High-Level-Amplifikation des ERBB2-Genlocus und dazu passend eine Überexpression von HER2/neu im Tumorgewebe nachgewiesen wurde. Bei frühem Rezidiv nach platinhaltiger additiver Chemotherapie mit beginnendem Ileus, Harnstau, Cholestase und Hautmetastasen leiteten wir eine individuelle zielgerichtete Therapie mit doppelter

HER2/neu-Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ein, wodurch ein Therapieansprechen mit dramatischer Besserung der klinischen Beschwerden erreicht werden konnte. Da die Patientin bereits nach der additiven platinhaltigen Therapie unter polyneuropathischen Beschwerden litt und diese unter nab-Paclitaxel aggraviert wurden, pausierten wir die Chemotherapie nach vier Zyklen und führten die Therapie zur Remissionserhaltung als doppelte HER2/neu-Blockade fort. Der Remissionsstatus besteht darunter seit insgesamt 12 Monaten. Bei guter Therapietoleranz soll die HER2/neu-gerichtete Therapie bis zum Progress der Erkrankung fortgeführt werden. Diese Fallbeschreibung zeigt, dass durch die Charakterisierung des Tumorgenoms therapeutische Zielstrukturen identifiziert werden können, die nach Versagen der Standardtherapie zu einer Kontrolle der Tumorerkrankung im Sinne einer längerfristigen Remission führen können.

P124

Training verbessert kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

S. Wedegärtner¹, J. Karbach², B. Bernhard¹, J. Ukena¹, M. Böhm¹, I. Kindermann¹

¹Universitätsklinikum Homburg, Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

²Goethe Universität Frankfurt am Main, Institut für Psychologie, Pädagogische Psychologie, Frankfurt am Main, Deutschland

Einleitung: Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen im Vergleich zu Gesunden kognitive Beeinträchtigungen, die sich prognostisch nachteilig auswirken können. Sie sind mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, beeinträchtigen die Lebensqualität und Adhärenz, führen zu vermehrten Krankenhausaufenthalten und somit zu erheblichen Gesundheitskosten. Zu den betroffenen Bereichen zählen exekutive Funktionen (Fähigkeiten wie Initiation und Inhibition von Handlungen) und das Arbeitsgedächtnis. Studien mit gesunden Probanden zeigen, dass kognitive Trainings zu Verbesserungen in den genannten Bereichen führen. Dabei kommt es sowohl zu einem Leistungsanstieg in den trainierten Aufgaben, als auch zu Verbesserungen in neuen, untrainierten Aufgaben und Fähigkeiten (Transfer). Weitgehend unklar ist, ob diese Ergebnisse auch auf Patienten mit kognitiven Einschränkungen übertragbar sind. Die CogTrain-HF Studie gibt hier erste Anhaltspunkte. Ziel ist die Überprüfung von Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit stabiler herzinsuffizienter Patienten durch ein computerbasiertes kognitives Training. Zudem werden ein möglicher Transfer zu untrainierten Aufgaben und Fähigkeiten überprüft sowie eine mögliche Veränderung der Lebensqualität und Adhärenz.

Methoden: In einem Prätest-Training-Posttest-Design wurden drei Gruppen verglichen (N=39; linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 45\%$, NYHA-Klasse II-III): eine Experimentalgruppe, die über 6 Sitzungen an einem kognitiven Training teilnahm (N=13; mittleres Alter=63,7 Jahre, SD=11,1, 71% weiblich), eine aktive Kontrollgruppe, die ein Training des Allgemeinwissens absolvierte (N=12; mittleres Alter=65,3 Jahre, SD=9,2, 0% weiblich) und eine passive Kontrollgruppe (N=14; mittleres Alter=65,1 Jahre, SD=7,8, 14,3% weiblich). Im Prätest und im Posttest absolvierten alle Gruppen kognitive Tests mit untrainierten Aufgaben, um mögliche Transfereffekte messen zu können.

Ergebnisse: Die Ergebnisse des Trainings zeigten signifikante Zugewinne in den trainierten Aufgaben in der letzten relativ zur ersten Sitzung. Trainiert wurden computerbasierte adaptive Aufgaben aus den drei Bereichen verbales Arbeitsgedächtnis ($F(1,9)=14,814$; $p=.004$, $\eta^2=0,622$), visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis ($F(1,9)=18,155$; $p=.002$, $\eta^2=0,669$) und kognitive Flexibilität ($F(1,12)=5,457$; $p=.038$, $\eta^2=0,313$). In den untrainierten Aufgaben des Prä- und Posttests zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen.

Schlussfolgerung: Die Probanden der Experimentalgruppe zeigten signifikante Leistungsverbesserungen in den trainierten Aufgaben. Patienten mit Herzinsuffizienz könnten somit ebenfalls wie Gesunde von kognitiven Trainingsprogrammen profitieren. Transfereffekte konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf der Studie soll daher mittels einer größeren Stichprobe überprüft werden, ob sich auch Leistungsverbesserungen in untrainierten Aufgaben zeigen.

Gefördert durch die Deutsche Herzstiftung/Deutsche Stiftung für Herzforschung.

P125

Kardiale Magnetresonanztomographie als primäre Diagnostik eines AV-Blocks

V. Stahnke¹, J. Lotz¹, M. Steinmetz², A. Schuster³, M. Faßhauer¹, J. Sohns¹, W. Staab⁴, C. Unterberg-Buchwald⁵

¹UMG, Institut für Diagn. u. Interv. Radiologie, Göttingen, Deutschland

²UMG, Abt. Pädiatrische Kardiologie, Göttingen, Deutschland

³UMG, Abt. Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

⁴UMG, Institut für Diagnostische und interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland

⁵Universitätsmedizin Göttingen, Abt. Kardiologie u. Pneumologie; Institut für Diag. und Intervent. Radiologie, Göttingen, Deutschland

Anamnese: Eine 52-jährige bisher gesunde Kaukasierin stellte sich wegen seit einigen Tagen zunehmender Müdigkeit ohne weitere Symptomatik beim Hausarzt vor. Während die klinische Untersuchung unauffällig war, zeigte sich im Elektrokardiogramm ein AV-Block 2. Grades Mobitz II verbunden mit einem kompletten Rechtsschenkelblock und einem linksanterioren Hemiblock. Daraufhin erfolgte die Überweisung in die Universitätsmedizin.

Diagnostik: Nachdem echokardiographisch keine Pathologie gefunden wurde, wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine intensive Kontrastmittelanreicherung von Gadolinium im Septum sowie in der Lateralwand des linken Ventrikels (LV), was bei akuter Myokarditis, insbesondere Riesenzellmyokarditis und typischerweise bei kardialer Sarkoidose zu finden ist. Zur Analyse der LV-Funktion wurde darüberhinaus eine real time Aquisition gewählt, da wegen der Arrhythmie die normale Aufnahmetechnik mit Mittelung eines Herzschlages aus ungefähr 25 Einzelschlägen nur sehr unscharfe Bilder ergab. Die im weiteren durchgeführte Computertomographie der Lunge ergab einzelne periphere Rundherde, eine hiläre Lymphadenopathie konnte nicht nachgewiesen werden. Zur weiteren Diagnostik erfolgte eine Biopsie aus dem rechtsventrikulären Septum, in der sich eine granulomatöse Myokarditis zeigte, wobei die Immunhistochemie die Diagnose der kardialen Sarkoidose sicherte.

Therapie: Eine Kortikoidtherapie wurde begonnen und ein 2-Kammer-Schrittmacher implantiert. 5 Monate nach der Schrittmacherimplantation entwickelte die Patientin ventrikuläre Tachykardien, weshalb auf einen Zweikammerdefibrillator gewechselt wurde.

Zusammenfassung: Die primäre kardiale Manifestation einer Sarkoidose ist selten. Das Ausmaß der myokardialen Beteiligung im LGE in der kardialen MRT ist - wie in der Literatur belegt - ein unabhängiger Prädiktor für tödliche Ereignisse. Bei Indikation zur Schrittmachtherapie sollte in Abhängigkeit vom Ausmaß der Infiltration eine primäre Defibrillatortherapie erwogen werden. Bei jeder Manifestation der Sarkoidose sollte auch die Frage der möglichen kardialen Beteiligung abgeklärt werden.

Abbildung 1: LV-Myokard: HLA-DR-α-Expression in epithelioidzelligen Granulomen und polynukleären Riesenzellen

Abbildung 2: MRT: Kontrastmittelanreicherung im Septum und der Lateralwand in den T1-gewichteten IR-Sequenzen.

P126

Kasuistik Patientin mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei neuer LDL-Rezeptor-Mutation und schwerer frühzeitiger koronarer Herzerkrankung

u. Kassner¹, T. Grenkowitz¹, T. Hollstein¹, N. El-Zidy Ibrahim¹, N. Buchmann¹, D. Spira¹, I. Demuth², E. Steinhagen-Thiessen³

¹Charité - Universitätsklinikum Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Stoffwechselzentrum Lipidambulanz, Berlin, Deutschland

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für medizinische Genetik und Humangenetik / Forschungsgruppe Geriatrie Berliner Altersstudie II, Berlin, Deutschland

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum, Lipidambulanz / Forschungsgruppe Geriatrie Berliner Altersstudie II, Berlin, Deutschland

Einleitung und Hintergrund: Die autosomal-dominante Form der Familiären Hypercholesterinämie (FH) ist die häufigste monogenetisch bedingte Krankheit (Häufigkeit heterozygot 1:200-300, homozygot 1:160.000-300.000). Charakteristisch für die FH ist das stark erhöhte Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) im Serum (LDL-C bei Heterozygoten 200-400 mg/dl, bei Homozygoten > 500 mg/dl). Erkrankte können klinisch Sehnenxanthome sowie einen Arcus li-

poides aufweisen und zusätzlich an frühzeitiger, schwerer Atherosklerose leiden. Mittlerweile wurden weit über tausend Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen oder seltener, in der Häufigkeit absteigend, im Apolipoprotein B100- und PCSK9-Gen als krankheitsverursachend beschrieben. Zur klinischen Diagnosestellung werden die Dutch Lipid Clinic Network Criteria (DLCN-C) angewandt.

Fallbericht: In unserer Klinik stellte sich eine 32-jährige Patientin, türkischer Herkunft mit Hypercholesterinämie, HDL-Erniedrigung, beidseitigen Achillessehnen-Xanthomen, Xanthomen im Bereich des rechten Ellenbogens, sowie des linken Knies, einer Belastungsdyspnoe, sowie einer positiven Familienanamnese für Fettstoffwechselstörungen und kardiovaskuläre Ereignisse und einem Exnikotinkonsum von ca. 5 Pack-Years vor. Es erfolgte eine Laboranalyse (Tab. 1), die Erhebung der Familienanamnese, eine Bestimmung des klinischen Gefäßstatus sowie eine molekulargenetische Analyse bezüglich einer FH. Die DLCN-C ergaben mit einem Score von 18 die Diagnose einer klinisch gesicherten FH. Die kardiologische Diagnostik zeigte eine koronare Dreifäßerkrankung, die mittels ACVB-OP versorgt wurde. Die Mutter der Patientin hat eine Hypercholesterinämie. Bei den Urgroßeltern und Großeltern mütterlicherseits besteht Konsanguinität. Die Patientin hat fünf Kinder, im Alter von 1,3,7,8 und 9 Jahren. Drei Kinder sind untersucht und klinisch als FH-Patienten einzustufen. Im LDLR-Gen wurde bei der Patientin eine neue Mutation homozygot nachgewiesen (c.259T>C, p.Trp87Arg). Für die Aminosäure 87 sind bereits zwei andere Mutationen bekannt (c.259T>G, p.Trp87Gly, sowie c.260G>A, p.Trp87X). Die Mutation c.259T>C, p.Trp87Arg ist nach den Vorhersageprogrammen Mutation Taster und Polyphen II als pathogen einzustufen. Eine medikamentöse Therapie führte zu keiner ausreichenden Senkung des LDL-C, daher leiteten wir eine Lipidapherese ein, darunter konnten die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden und es kam zu einem weiteren Progress der KHK. Daraufhin haben wir parallel die Therapie mit dem monoklonalen Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9-(PCSK9)-Antikörper Evolocumab zur LDL-C Senkung begonnen.

Datum	Gesamt Chol.	LDL-C	HDL-C	Triglyzeride	Therapie
2.3.15	743	687	38	90	-
8.6.15	374	296	46	76	Atorvastatin 80 mg/d + Ezetimib 10 mg/d
28.9.15	227/127	182/92	37/30	61/41	+ Lipidapherese

Tab. 1 Werte in mg/dl

P127 Low Impact of Urinary Cortisol in the Assessment of Hydrocortisone Replacement Therapy

A. Rahvar¹, B. Harbeck¹, S. Danneberg¹, H. Mönig², H. Lehnert¹, C. Haas¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Kiel, Deutschland

Background: Hydrocortisone replacement therapy is a cornerstone in the treatment of adrenal insufficiency. Physiological levels of blood cortisol are deemed to be important in this setting. While urinary cortisol has been widely used as a diagnostic tool for adrenal insufficiency, it remains unclear whether it is a useful parameter to monitor hydrocortisone replacement therapy. In addition, no standard values are available for urinary cortisol excretion rates so far.

Objective: To evaluate the significance and value of urinary cortisol excretion in order to assess the effectiveness of hydrocortisone replacement therapy in adrenal insufficiency.

Methods: In a case-control study, urinary cortisol excretion was determined in 14 patients with primary and secondary adrenal insufficiency receiving hydrocortisone infusions from midnight to 8 a.m. The results were compared to those obtained from healthy volunteers, who were divided in three groups of varying ages.

Results: Urinary cortisol excretion did not differ significantly between the three healthy groups: In the subgroup of volunteers between 20 and 34 years the mean cortisol urinary excretion rate was 13.1 µg/8h (range 2.6 – 24.0). Healthy subjects at age of 35 to 49 years showed a urinary cortisol excretion rate of 16.3 µg/8h (range 0.24-31.6), while the mean rate was 12.8 µg/8h (range 3.3 – 35.4) in the group of volunteers >50 years. Patients with primary and secondary adrenal insufficiency receiving hydrocortisone infusions demonstrated significantly higher rates of urinary cortisol excretion (51.6 µg/8h; range: 17.1 – 120.0, p<0.0001). Of interest, five AI patients showed excretion rates similar to those noted in healthy volunteers.

Conclusion: We showed that: (i) there is a wide inter-individual variability in urinary profiles of cortisol in healthy subjects; (ii) urinary cortisol excretion rates appear to be age-independent in healthy subjects and in patients with adrenal insufficiency; and (iii) intravenous hydrocortisone infusions increase urinary cortisol excretion rates significantly in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. Thus urinary cortisol excretion seems not to be a relevant monitoring parameter in the assessment of hydrocortisone replacement therapy.

P128 Effekte der Barorezeptoraktivierungstherapie auf den ambulanten 24-Stunden-Blutdruck

M. Wallbach¹, L. Lehnig¹, C. Schroer¹, S. Lüders², E. Böhning¹, G. Müller¹, R. Wachter³, M. Koziolek¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

²St.-Josefs-Hospital, Medizinische Klinik - Nephrologie, Cloppenburg, Deutschland

³Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pulmonologie, Göttingen, Deutschland

Fragestellung: Für die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) konnte eine sehr gute Absenkung des Praxisblutdrucks gezeigt werden. Für das Erst-Generationsgerätes (BAT Rheos) konnte bei einer sehr kleinen Anzahl von 15 Patienten eine Absenkung des ambulanten 24-Stunden-Blutdrucks gezeigt werden. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effekte des unilateralen, Zweit-Generationsgerätes (BAT neo) auf den ambulanten 24-Stunden-Blutdruck bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie zu untersuchen.

Material und Methode: Prospektiv eingeschlossen wurden Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie, die mit dem BAT neo Gerät behandelt wurden. Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessungen wurden vor BAT und 6 Monate nach Beginn der BAT durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 51 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Sieben Patienten wurden von der Auswertung aufgrund von fehlenden bzw. unvollständigen Follow-up-Daten ausgeschlossen. In der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung konnte der mittlere arterielle Blutdruck signifikant von 106±13mmHg auf 100±18mmHg (p=0.02) reduziert werden, während die Anzahl der Antihypertensiva reduziert wurde (6,6±1.5 vs. 6,0±1.8, p=0.03). Nach 6 Monaten konnte der systolische (148±17mmHg auf 140±23mmHg, p<0.01), der diastolische (82±13mmHg auf 77±15mmHg, p<0.01), der mittlere arterielle Blutdruck am Tag (109±13mmHg auf 102±19mmHg, p=0.01) sowie der mittlere arterielle Blutdruck in der Nacht

(100±14mmHg auf 94±17mmHg, $p<0,01$) signifikant reduziert werden. Herzfrequenz und Pulsdruck blieben jeweils unverändert.

Diskussion und Schlussfolgerung: Übereinstimmend mit 1-Jahres-Daten von 15 Patienten aus der offenen DEBuT-HTN-Studie zeigt die vorliegende Studie, dass das BAT neo Gerät in der Lage ist, den ambulanten 24-Stunden-Blutdruck signifikant zu senken. Die vorliegende Studie zeigt zum ersten Mal eine signifikante Verbesserung des 24-Stunden-Blutdrucks bei Patienten mit therapierefraktärer arterieller Hypertonie, bei denen eine chronische, elektrische Stimulation des Carotissinus mittels BAT neo durchgeführt wurde.

Versorgungsforschung

P129

HEPATEL - Telemedizinische Begleitung von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites

J. Ahrens¹, M. Nguyen-Tat¹, K. Haller¹, J. Rey², M. Wörns¹, P. Galle¹, J. Marquardt¹

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

²Innere Medizin II, Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland

Hintergrund: Die hepatische Dekompensation mit Ausbildung von Aszites ist mit einer Akzeleration der Erkrankung und einer schlechten Prognose assoziiert. Aktuelle Leitlinien empfehlen u.a. ein tägliches Wiegen sowie das Führen eines Gewichtstagebuchs mit dem Ziel, eine beginnende hydropische Dekompensation rechtzeitig zu erkennen. Diese Empfehlungen werden in der Realität der klinischen Versorgung allerdings nur in seltenen Fällen von Patient und Behandler konsequent umgesetzt.

Objektive: Im Rahmen der vorliegenden Pilotstudie wird untersucht, (1) inwieweit ein telemedizinisches Monitoring des Gewichtsverlaufs von Patienten mit Leberzirrhose technisch und praktisch umsetzbar ist, (2) wie die Akzeptanz und Umsetzung der o.g. Leitlinien-Empfehlung zum täglichen Wiegen unter telemedizinischer Überwachung ist sowie (3) ob das Auftreten von Komplikationen mit dem telemetrisch erfassten Gewichtsverlauf korreliert, diese ggf. frühzeitig erfasst und ein stationärer Krankenhausaufenthalt vermieden werden kann.

Methodik: In der vorliegenden proof-of-principle Studie wird mittels funk- und telefonbasierter Telemetrie-Ausrüstung bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Aszites das Körpergewicht täglich telemetrisch erfasst. Im Falle einer relevanten Gewichtszunahme erfolgt eine telefonische Kontaktaufnahme und bei Bedarf die telefonische Kontaktaufnahme durch einen Studienarzt, der ggf. weitere Maßnahmen wie eine Anpassung der Diuretika-Dosierung oder eine zeitnahe ambulante Vorstellung veranlassen kann.

Ergebnisse: In einer ersten Projektphase wurden die technischen Voraussetzungen definiert sowie ein stabiles Übertragungs-, Reporting- und IT-System etabliert. In der laufenden zweiten Projektphase erfolgt das tägliche Gewichtsmonitoring mit Erinnerungsanrufen sowie ggf. ärztlicher Beratung. Über einen Zeitraum von April 2013 bis Dezember 2015 wurden insgesamt 24 Patienten telemedizinisch begleitet. Die häufigste Genese der Leberzirrhose war nutritiv-toxisch (67%), die Erkrankung war bei 13 (54%) Patienten in einem fortgeschrittenem Child-Pugh-Stadium C. Das mediane Alter der Patienten betrug 58,5 Jahre. Die Rate der täglich durchgeführten Gewichtsmessungen lag nach technischer Etablierung des Systems bei >90%.

Schlussfolgerungen: Ein telemedizinisches Monitoring bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist technisch umsetzbar. Die Adhärenz der Patienten ist hoch, mittels telemedizinischer Begleitung können Leitlinien-Empfehlungen wie die Empfehlung zum täglichen Wiegen nachgehalten werden. Die Intervention hat das Potenzial, Komplikationen frühzeitig zu erkennen und ggf. stationäre Krankenhausaufenthalte zu vermeiden.

P130

Klinischer Verlauf und Kodierung von Patienten mit und ohne nephrologisch konsiliarische Betreuung bei akut-auf-chronischer Nierenschädigung an einem Universitätsklinikum

A. Haase-Fielitz¹, A. Spura¹, C. Albert², B. Robra¹, M. Haase²

¹Universitätsklinikum, Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Magdeburg, Deutschland

²Universitätsklinikum, Magdeburg, Deutschland

Zielstellung: Bislang fehlende robuste Daten zum klinischen Verlauf und zur Kodierung von Patienten mit akut-auf-chronischer Nierenschädigung wurden in einer Pilotstudie am Universitätsklinikum Magdeburg erhoben.

Methode: Von 212 konsekutiv stationär auf nicht-nephrologischen Stationen behandelten Patienten mit akut-auf-chronischer Nierenschädigung wurden Daten zu Demographie, Aufnahme- und Entlass-Status, Kodierung und stationärem bzw. poststationärem Nierenfunktionsverlauf in Abhängigkeit vom Konsilstatus (nephrologisches Konsil: ja/nein) analysiert. Betroffene Patienten wurden über einen EDV-gestützten Algorithmus zur Detektion eines Kreatinin-Anstiegs (KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] Diagnosekriterien: >50% vom Vorwert innerhalb von max. 7d oder >0,3 mg/dl innerhalb von max. 2d) identifiziert. Datengrundlage waren die elektronischen Patientenakten.

Ergebnisse: Patienten mit Konsil (N=51; 24,1%) und ohne Konsil (N=161; 75,9%) waren vergleichbar hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung und Aufnahmezustand (Tab. 1). Patienten mit Konsil wiesen einen fast 3-fach höheren Kreatinin-Anstieg auf als Patienten ohne Konsil, jedoch fielen die Kreatininwerte in beiden Gruppen auf ein vergleichbares Niveau zum Zeitpunkt der Entlassung ab ($p=0,64$). Patienten mit nephrologischem Konsil wurden hauptsächlich auf der Intensivstation behandelt und wiesen einen höheren Schweregrad der akuten Nierenschädigung auf (Stadium 2 + 3: N=37, 72,6% vs. N=42, 26,1%; $p<0,001$). Alle Patienten mit Indikation für eine akute Nierenersatztherapie (N=29, 13,7%) erhielten ein nephrologisches Konsil. 55,6% der Patienten ohne Konsil wiesen eine mind. über 72 Stunden anhaltende akut-auf-chronische Nierenschädigung auf. Die Kodierung der Diagnose ‚Akute Nierenschädigung‘ (N17.8 oder N17.9) wurde bei 66,7% der Patienten mit Konsil und bei 12,4% der Patienten ohne Konsil vorgenommen. Die Krankenhausverweildauer lag im Median bei 16 Tagen, wobei Patienten mit Konsil ca. 7 Tage länger im Krankenhaus verbrachten. 25% aller Patienten verstarben innerhalb von 180 Tagen nach Diagnosestellung ‚akute Nierenschädigung‘; davon 43,1% der Patienten mit Konsil und 19,9% der Patienten ohne Konsil; $p<0,001$. 16% aller Patienten mit akut-auf-chronischer Nierenschädigung mussten innerhalb von 30 Tagen nach Krankenhausentlassung erneut stationär aufgenommen werden, die meisten davon entwickelten erneut eine akute Nierenschädigung (77,8%), wobei dies unabhängig vom Konsilstatus zu sein schien (Tab. 1).

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigt, dass Patienten mit akut-auf-chronischer Nierenschädigung eine schlechte Prognose aufweisen. Die relativ niedrige Kodierungsrate über alle Stadien gesehen sollte im medizinischen Controlling adressiert und die Versorgungsqualität in weiterführenden Studien untersucht werden.

	Alle Patienten (N=212)	Mit nephrologischem Konsil* (N=51)	Ohne nephrologisches Konsil* (N=161)	p-Wert* (MWU/Chi-Quadrat)
Alter (Jahre, 25.-75. P.)	74 (63-79)	71 (61-79)	74 (65-80)	0,20
Geschlecht, männlich	127 (59,9%)	31 (60,8%)	96 (59,6%)	0,88
AKI-Diagnose auf Intensivstation	71 (33,5%)	26 (51,0%)	45 (28,0%)	0,002
Aufnahmestatus				
Notarzt/Rettungsdienst	20 (9,4%)	6 (11,8%)	14 (8,7%)	0,34
Selbstvorstellung in	116 (54,7%)	31 (60,8%)	85 (52,8%)	
Notaufnahme	76 (35,9%)	14 (27,5%)	62 (38,5%)	
Elektive Aufnahme				
Chirurgisch aufgenommene Patienten	92 (43,4%)	14 (27,5%)	78 (48,5%)	0,008
Ambulant erworbenes AKI	71 (33,5%)	22 (43,1%)	49 (30,4%)	0,13
Nierenfunktion				
Kreatinin zur Aufnahme, micromol/l	119 (89-154)	142 (110-197)	109 (84-146)	<0,001
eGFR-Aufnahme, ml/min	47 (31-69)	37 (25-57)	51 (34-73)	<0,001
AKI Stadium				
1	133 (62,7%)	14 (27,5%)	119 (73,9%)	<0,001
2	33 (15,6%)	6 (11,8%)	27 (16,8%)	0,39
3	46 (21,7%)	31 (60,8%)	15 (9,3%)	<0,001
AKI-Diagnosezeitpunkt (Tage nach KH-Aufnahme)	3 (2-8)	3 (2-6)	3 (2-8)	0,69
Kreatinin zum Zeitpunkt der AKI-Diagnose, micromol/l	155 (125-216)	204 (151-247)	147 (121-198)	<0,001
Höchster Kreatininwert, micromol/l	176 (139-258)	279 (178-364)	159 (129-219)	<0,001
Zeitpunkt des höchsten Kreatininwertes, d nach Krankenhausaufnahme	4 (1-9)	5 (2-11)	3 (1-8)	0,14
AKI >72h (falls Kreatininmessung >72h erfolgt)	115 von 191	31 von 40	84 von 151	0,012
AKI-Progression*	49 (23,1%)	29 (56,9%)	20 (12,4%)	<0,001
Kreatinin zur Entlassung, micromol/l	120 (85-173)	127 (77-190)	118 (86-159)	0,64
Entlassung mit höchstem Kreatininwert (ohne verstorbene Patienten)	48 (22,6%)	6 (11,8%)	42 (26,1%)	0,033
Klinischer Verlauf und Kodierung				
Krankenhausverweildauer, d	16 (9-26)	21 (13-44)	14 (9-24)	<0,001
Wiederaufnahme im Universitätsklinikum innerhalb von 30 Tagen	27 von 169	7 von 32	20 von 137	0,31
AKI bei Rehospitalisierung im Universitätsklinikum	21	6	15	0,72
Entlass-Status				
nach Hause	119 (56,1%)	21 (41,2%)	98 (60,9%)	0,001
Rehabilitation	25 (11,8%)	9 (17,7%)	16 (9,9%)	
Externes Krankenhaus	18 (8,5%)	2 (3,9%)	16 (9,9%)	
Pflegeeinrichtung	7 (3,3%)	0 (0%)	7 (4,3%)	
Verstorben	43 (20,3%)	19 (37,3)	24 (14,9%)	
Kodierung (N17,9 / N17,8)	54 (25,5%)	34 (66,7%)	20 (12,4%)	<0,001
Krankenhausletalität	43 (20,3%)	19 (37,3%)	24 (14,9%)	0,001
Letalität innerhalb von 180 Tagen nach AKI-Beginn	54 (25,5%)	22 (43,1%)	32 (19,9%)	0,001

Tab. 1: lineare Daten: Median (25.-75. Perzentile); AKI, acute kidney injury (akute Nierenschädigung); MWU, Mann-Whitney U Test *Zweigruppenvergleich (Patienten mit nephrologischem Konsil versus Patienten ohne nephrologisches Konsil) *Verschlechterung des Stadiums bzw. Nierenersatztherapie im Verlauf

P131

1-Jahresdaten aus dem DACCORD Register: Häufigkeit von COPD- Exazerbationen im Verlauf

P. Kardos¹, R. Buhl², C. Crieé³, C. Vogelmeier⁴, N. Lossi⁵, C. Mailänder⁵, H. Worth⁶

¹Gemeinschaftspraxis + Zentrum, Klinik Maingau - Pneumologie, Frankfurt am Main, Deutschland

²Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Mainz, Deutschland

³Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende e.V., Pneumologie, Beatmungsmedizin / Schlaflabor in Lengeln, Göttingen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland

⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

⁶Facharztforum Fürth, Fürth, Deutschland

Einführung: Für Patienten mit COPD wird die Exazerbationshäufigkeit bzgl. Morbidität und Mortalität als der wichtigste patientenbezogene Parameter angesehen. Wir haben die Häufigkeit von Exazerbationen im Verlauf über ein Jahr unter Alltagsbedingungen in einem großen, ambulant behandelten COPD Patientenkollektiv evaluiert.

Methoden: Die DACCORD Kohorte wurde herangezogen, um das Auftreten und die Häufigkeit von COPD Exazerbationen unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. In dieser Auswertung wurden 1-Jahresdaten von 4123 COPD-Patienten analysiert. Bei Einschluss in das Register wurden die anamnestisch erhobene Anzahl und die Behandlung von Exazerbationen in den 6 Monaten vor Einschluss ermittelt. Zusätzlich wurden Exazerbationen und deren Behandlung im Verlauf über ein Jahr alle 3 Monate dokumentiert. Exazerbationen wurden über die Verschreibung oraler Steroide und/oder Antibiotika oder Hospitalisierung definiert.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65,7 Jahre, wobei 17,1 % der Patienten älter als 75 Jahre waren und 58,9% berentet. Im Zeitraum von 6 Monaten vor Studieneinschluss hatten 26,2% der Patienten Exazerbationen im Vergleich zu 25,5% im Verlauf des Folgejahres. Die Mehrheit der Patienten, die keine Exazerbationen in den 6 Monaten vor Einschluss berichteten, erlitten auch im Folgejahr keine Exazerbationen. Die annualisierte Exazerbationsrate der Gesamtkohorte betrug im ersten Jahr des Registers 0,38; bei Patienten, die in den 6 Monaten vor Einschluss keine Exazerbationen aufwiesen, ergab sich eine Exazerbationsrate von 0,26, während Patienten mit einer Exazerbationshistorie von mind. einer Exazerbation eine Exazerbationsrate von 0,74 aufwiesen. Insgesamt erlitten 212 Patienten vor Register-einschluss zwei oder mehr Exazerbationen. In dieser Patientengruppe betrug die Exazerbationsrate im Folgejahr 1,23.

Schlussfolgerung: Die Gesamthäufigkeit von Exazerbationen in dieser großen, real life COPD-Kohorte war in Übereinstimmung mit früheren Publikationen (Agusti et al., 2010; Resp Res 11:122) relativ gering. Exazerbationen in der Vorgeschichte stellen auch in dieser Kohorte einen wesentlichen Risikofaktor für weitere Exazerbationen dar.

P132

Anpassung der echokardiographisch ermittelten Parametern der Herzfunktion -und struktur bei Sportlern

L. Duille¹, A. Schlitt², K. Werdan³, K. Hottenrott⁴, D. Dumbrava⁵, M. Sudau⁵, U. Müller-Werdan⁶, J. Mittag¹, H. Schmidt⁵

¹Klinikum Magdeburg, Klinik für Kardiologie, Magdeburg, Deutschland

²Paracelsus-Harz-Klinik, Quedlinburg, Deutschland

³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik und Poliklinik für Inn. Medizin, Kardio., Angio. und Kardio. Ints.Med., Halle an der Saale, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Halle/Wittenberg, Klinikum für Innere Medizin III, Halle, Deutschland

⁵Klinikum Magdeburg gmbh, Kardiologie / Zentrum für Innere Medizin, Magdeburg, Deutschland

⁶Lehrstuhl für Geriatrie der Charité und Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Regelmäßige sportliche Aktivität bewirkt, je nach Trainingsart und -intensität, funktionelle und strukturelle Anpassung des Herzens. Der genaue Einfluss der Ausübung einer bestimmten Sportart auf die jeweiligen Herzparameter, im Unterschied zu anderen Sportarten, ist jedoch bisher nur wenig untersucht. Ziel dieser Studie war der Vergleich der einzelnen Herzfunktions- und strukturparameter von Leistungssportlern aus unterschiedlichen Sportarten.

Methodik: Analysiert wurden die mittels transthorakaler Echokardiographie gemessenen Daten von 28 gesunden Probanden, bestehend aus Leistungssportlern dreier verschiedener Sportarten, darunter 13 Leichtathleten, 12 Triathleten und 3 Ruderer (29,6 +/- 9,7 Jahre). Die einzelnen Parametern der Echokardiographie wurden unter den Sportartengruppen verglichen.

Ergebnisse: Die linksventrikuläre Muskelmasse in g /m² ist bei Rudern signifikant höher als bei Triathleten (p= 0,021) und Leichtathleten(p=0,031). Ruderer liegen mit im Mittel 159,8 g /m² über der klinischen Grenze von 130 g /m², Leichtathleten (111,7 g/m²) und Triathleten(107,5 g /m²) bleiben darunter. Signifikante Unterschiede zwischen den Sportartgruppen wurden außerdem gefunden bei dem endsystolischen Durchmesser des linken Vorhofs (p< 0,001), der Dicke des Ventrikelseptums in der Systole (p= 0,026) und dem Schlagvolumen (p=0,017). Ruderer zeigten dort jeweils die höchsten Werte. Der transmitrale Blutfluss (E/A- Verhältnis) war bei Rudern gegenüber Triathleten erniedrigt (p= 0,024), jedoch bei allen Gruppen im Mittel >1. Der linksventrikuläre Durchmesser in der Diastole war bei Rudern tendenziell erhöht im Vergleich zu Leichtathleten (p= 0,05).

Schlussfolgerung: Es besteht eine Anpassung von diversen Parametern der Herzfunktion und -struktur an die Belastungen der jeweiligen ausgeübten Sportart und des damit verbundenen Trainings, insbesondere ist dies bei Rudern der Fall. Dies führt zu der Überlegung, ob eine Definition sportartspezifischer Normwerte sinnvoll sein kann, um Leistungssportler in ihrer jeweiligen Sportart hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit und Herzgesundheit besser beurteilen zu können. Eine mögliche Korrelation der Ergebnisse der Echokardiographie zu den bereits analysierten Parametern der Herzfrequenzvariabilität wird noch untersucht.

P133

Medizinische Versorgung von Pflegeheimbewohnern – Bündnis 70 plus Daten aus einem Krankenhausinformationssystem

R. Cramer-Ebner¹, C. Dorn², A. Wögerer³, C. Wittmann⁴, I. Hach MPH⁵

¹Klinikum Nürnberg, Medizinische Klinik ², Geriatrie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

²Medical School, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

³Medical School, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

⁴Leitung Medizincontolling, Klinikum Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

⁵Studienzentrum Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: In Deutschland leben ca. 800.000 Menschen in Pflegeheimen. Die Einweisung in ein Krankenhaus bedeutet oft ein einschneidendes Ereignis für diese Menschen. Die Art und Weise der Versorgung von Pflegeheimbewohnern in den Krankenhäusern in Deutschland ist noch nicht abschließend beurteilbar. Ein spezifischer Bedarf der Heimbewohner ist aufgrund ihrer häufigen Multimorbidität anzunehmen. Unter- und Fehlversorgung sollten vermieden werden.

Fragestellung: Diese Pilotstudie untersucht die Versorgung von Pflegeheimbewohnern im Krankenhaus für die Region Nürnberg im Unterschied zu Nicht-Heimbewohnern. Neben soziodemografischen Unterschieden sollen Unterschiede in der medizinischen Behandlung sowie mögliche ökonomisch relevante Unterschiede untersucht werden.

Methoden: Aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) des Klinikums Nürnberg, einem Haus der Maximalversorgung, wurden für die Jahre 2011 bis 2013 alle Patienten, die älter als 65 Jahre waren, ermittelt. Ihre komplexen Daten aus den Krankenhausbehandlungen wurden in einer eigens entwickelten Datenbankstruktur anonymisiert aufbereitet. Erfasst wurden pro Patient bis zu 10 Krankenhausaufenthalte pro Jahr. Heimbewohner wurden über ihre Adresse bestimmt. Die Datenbankstruktur ermöglicht Aussagen u.a. zu Diagnosen und zu Unterschieden zwischen Pflegeheimbewohnern und Nicht-Heimbewohnern, z.B. bezüglich Alter, Geschlecht und Familienstand. Außerdem sind ökonomisch relevante Daten erfasst, z.B. Verweildauern. Die Auswertungen erfolgen mittels deskriptiver Methoden und Verfahren für Stichprobenvergleiche.

Ergebnisse: Es wurden 38455 Datensätze im untersuchten Jahresdatensatz (2011) ermittelt. Die Hauptdiagnosen aller über 65-jährigen Patienten betrafen überwiegend maligne und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Frakturen. Knapp die Hälfte aller Patienten war zweimal im Krankenhaus, 260 Patienten waren zehn Mal im Krankenhaus. Mit der Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Jahr veränderte sich das Diagnosespektrum u.a. durch Zunahme der malignen Erkrankungen und Abnahme der Frakturen. Aus allen Patienten konnten 3317 Pflegeheimbewohner ermittelt werden. Diese zeigten im Vergleich zu Nicht-Heimbewohnern einen erhöhten Altersdurchschnitt, ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts, andere Verteilungen bezüglich des Familienstandes sowie eine längere Verweildauer. Die Datenbank wird weiter ausgewertet und weitere Ergebnisse werden ggf. dargestellt.

P134

Befragung von Patienten der Zahnmedizin zum Kenntnisstand über ihre individuelle Arzneimitteltherapie

K. Schneid¹, F. Keller²

¹Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Ulm, Deutschland

²Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin ¹, Nephrologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Immer wieder fällt auf, dass Patienten beim Zahnarzt wenig Angaben zu ihren Medikamenten machen können. Es wäre jedoch für eine erfolgreiche Behandlung äußerst wichtig, die Patienten würden ihre Medikamenten Anamnese kennen und die Informationen lückenlos weitergeben können. Ziel dieser Studie ist, den Wissensstand und den Grad der Informiertheit von Patienten der Zahnmedizin zu deren Arzneimitteltherapie zu ermitteln. Es wird angenommen, dass Patienten über keine ausreichende Medikamentenkenntnis verfügen, zudem nicht zufriedenstellend aufgeklärt sind und es einen Zusammenhang zu den soziodemografischen Daten gibt.

Patienten und Methode: Es wurden im Studienzeitraum 120 Patienten an vier verschiedenen Befragungsorten mittels eines standardisierten Fragebogens zu ihren Medikamenten interviewt. Jeder Patient musste mindestens ein Medikament, von einem Arzt verschrieben, regelmäßig einnehmen. Außerdem wurden zusätzliche Parameter zu dem Aufklärungsgespräch und den Medikamenten erhoben sowie alle Daten statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Es wurden im Durchschnitt 3,0 Medikamente eingenommen. 22 % der Patienten nahmen fünf und mehr Medikamente pro Tag ein und zählten zur Gruppe der Polypharmazierten. 64 % der Patienten konnten Namen, Dosis und Nebenwirkungen ihrer Medikamente nicht vollständig nennen. Zu Geschlecht und Alter gab es keinen signifikanten Zusammenhang, wohl aber zu den Aspekten des sozioökonomischen Hintergrundes (Schulabschluss und Geburtsort). Fernab der Annahme gab es aber keine Berührungspunkte zwischen Anzahl der Medikamente und dem Wissensstand festzustellen. Nur 38 % der Patienten hatten eine Medikamentenliste. Dieser Tatbestand korrelierte mit der Anzahl der Medikamente und dem Alter. 46 % der Patienten fühlten sich nicht ausreichend über ihre Medikamente aufgeklärt. Bezüglich des Geschlechts und Alters gab es eine Gleichverteilung der Antworten. Auch hier konnten Zusammenhänge von Aufgeklärtheit zu Bildungsstand sowie Migrationshintergrund der Befragten ermittelt werden. Zur Anzahl der Pharmaka gab es keinen Zusammenhang. 64 % der Patienten lasen den Beipackzettel. Nur 48 % der Patienten holten sich zusätzliche Medikamenteninformationen ein. Als häufigste Quelle wurden das Internet und die Apotheke genannt.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse belegen, dass Kenntnisstand und Aufklärung zu Medikamenten verbesserungswürdig sind. Migrationshintergrund, Verständigungsprobleme oder ein niedriges Bildungslevel führen zu Unkenntnis in der Arzneimitteltherapie.

P135

1-Jahresdaten aus dem DACCORD Register – welche Medikation wird für ambulant behandelte COPD Patienten eingesetzt?C. Crieé¹, R. Buhl², P. Kardos³, C. Vogelmeier⁴, C. Mailänder⁵, N. Lossi⁵, H. Worth⁶¹Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende e.V., Pneumologie, Beatmungsmedizin / Schlaflabor in Lengeln, Göttingen, Deutschland²Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Mainz, Deutschland³Gemeinschaftspraxis + Zentrum, Klinik Maingau - Pneumologie, Frankfurt am Main, Deutschland⁴Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland⁶Facharztforum Fürth, Fürth, Deutschland

Einführung: Aus der täglichen Praxis sind derzeit nur wenige Daten zur medikamentösen Therapie der COPD verfügbar. In dieser Analyse wird die Medikation ambulant behandelter COPD-Patienten im Verlauf von 1 Jahr untersucht.

Methode: In dieser Zwischenanalyse des DACCORD Registers werden die Daten von 4123 Patienten mit dokumentierter COPD aus 349 Haus-

und Facharztpraxen evaluiert. Persistenz bei der COPD Medikation ist dann gegeben, wenn einem Patienten bei Einschluss und nach einem Jahr die gleiche(n) Substanzklasse(n) verordnet wurden. In der Kategorie „Ergänzung“ wurde eine zusätzliche Medikation aus einer anderen Substanzklasse verschrieben, während „Umstellung“ die Patienten kategorisiert, bei denen ein Wechsel der Substanzklasse innerhalb eines Jahres erfolgt ist.

Ergebnisse: Eine Monotherapie mit einem langwirksamen Bronchodilatator (langwirksamer β_2 -Agonist (LABA) oder langwirksamer Muskarin-Rezeptor-Antagonist (LAMA)) erhielt mit fast 40% der größte Anteil der Patienten, gefolgt von 28,5% der Patienten, die mit einer Dreifachtherapie aus LABA und LAMA und ICS (inhalierbares Corticosteroid) behandelt wurden. Nach einem Jahr war die Persistenz der Medikation insgesamt hoch (> 75% der Patienten) (Tabelle). Im Unterschied dazu wurde bei 12,0% der Patienten ein Wechsel der Substanzklassen vorgenommen, während 10,7% der Patienten zusätzlich Medikation aus anderen Substanzklassen erhielt.

Schlussfolgerung: Erstmalig wurde in einer grossen prospektiven real-life Kohorte die Verordnung der COPD Medikation im Verlauf untersucht. Im analysierten Zeitraum von einem Jahr war die Persistenz hoch.

Behandlungsklassen bei Einschluss	Patienten (%)	Persistenz der Behandlungsklassen nach 1 Jahr (%)		
		persistent	Umstellung	Ergänzung
Monotherapie (LABA ¹ oder LAMA ²)	39.8	68.6	12.1	19.3
LABA + LAMA	15.9	81.8	9.4	8.8
LABA + ICS oder LAMA + ICS*	5.5	74.5	14.6	10.9
LABA + LAMA + ICS*	28.5	83.1	13.7	3.2
Theophyllin oder PDE-4 Inhibitoren	8.3	86.7	12.1	1.2
Gesamt	98	75.3	12.0	10.7

¹langwirksamer β_2 -Agonist; ²langwirksamer Muskarin-Rezeptor-Antagonist; *umfasst freie und fixe Kombinationen der angegebenen Klassen; N= 4123; Daten von 80 Patienten nicht auswertbar

P136

Sind kohlenhydratreduzierte Ernährungsformen sicher? Analyse wichtiger Stoffwechselfparameter unter ketogener Kost bei Brustkrebspatientinnen

M. Reuss-Borst¹, M. Sütterlin², U. Kämmerer³

¹Rehabilitations- & Präventionszentrum, Facharztpraxis für Rheumatologie und Onkologie, Bad Bocklet, Deutschland

²Universitätsfrauenklinik, Universität Mannheim, Deutschland

³Universitätsfrauenklinik, Universität Würzburg, Deutschland

In den letzten Jahren stieg das Interesse von Tumorpatienten an kohlenhydratreduzierten Kostformen. Bisher wurde meist zu einer „gesunden Ernährung“ gemäß den Empfehlungen der DGE geraten. Ziel dieser Studie war es, unterschiedliche Kostformen im Hinblick auf ihre Verträglichkeit sowie Besserung von Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit zu untersuchen. In einer ersten Auswertung wurden hier wichtige Stoffwechselfparameter unter unterschiedlicher Kost über 4 Monate analysiert. 150 Patientinnen mit Mamma-Carcinom (mittl. Alter 55 Jahre) wurden in diese prospektive, monozentrische Ernährungsstudie eingeschlossen. Die Patientinnen konnten bei Interesse an einer Modifikation ihrer Ernährungsgewohnheiten zwischen 3 unterschiedlichen Kostformen wählen: 1) Ernährung nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) (n=31), 2) kohlenhydratreduzierte Kost („Low-Carb“) mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 20-40% (n=92) und 3) ketogene Ernährung mit einem KH-Anteil von <10% (n=29). Das gewählte Ernährungsregime sollte über mindestens 4 Monate durchgeführt werden. Bei ketogener Ernährung wurden Ketonkörper zur Überprüfung der Ketose im Urin bestimmt. Es erfolgte eine intensive Schulung/Information der unterschiedlichen Gruppen. Die meisten Patientinnen entschieden sich für eine kohlenhydratreduzierte Kost mit einem KH-Anteil von 20-40%. Mit Blick auf die untersuchten Laborparameter fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen bezüglich der Ausgangswerte für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride sowie Blutzucker, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Gesamteiweiß und Transaminasen. Der HDL-Wert war in der Ketogruppe gegenüber LC (p<0,0001) und DGE (p<0,002) zu signifikant erhöht, die Triglyceride in der Ketogruppe gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant erniedrigt (p<0,0008). Zwischen Studienbeginn und Studienende nach 4 Monaten fanden sich für alle untersuchten Stoffwechselfparameter keine signifikanten Veränderungen für ketogene Kost und Ernährung nach DGE. In der LOGI-Gruppe nahmen Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride signifikant ab. Fast 70% aller Studienteilnehmerinnen entschieden sich für eine kohlenhydratreduzierte Kostform. Sowohl in der „Keto“-Gruppe als auch „DGE“-Gruppe fanden sich im 4-monatigen Verlauf keine signifikanten Veränderungen wichtiger Stoffwechselfparameter. insbesondere ließ sich unter ketogener Kost kein Anstieg der Triglyceride, des LDL-Cholesterins und der Serum-Harnsäure nachweisen. Bei „Low-Carb“-Ernährung wurden die bekannten positiven Auswirkungen auf Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und TG auch für die Gruppe der Brustkrebspatientinnen bestätigt. Damit können alle Kostformen bzgl. der untersuchten Parameter für den untersuchten Zeitraum als unbedenklich gelten.

Infektiologie/Mikrobiom

P137

63-jähriger Patient mit Multiorganversagen nach Gartenarbeiten in Niederbayern

U. Bauer¹, S. Schmid¹, S. Schöberl¹, K. Weigand¹, M. Müller¹, M. Selgrad¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 1, Regensburg, Deutschland

Präsentiert wird der Fall eines 63-jährigen Patienten, welcher wenige Tage nach der Reinigung seines Gartenteichs aufgrund von stärksten Myalgien, Belastungsdyspnoe sowie AZ-Minderung mit Schüttelfrost und Nachtschweiß vorstellig wurde. Laborchemisch zeigte sich ein Multiorganversagen mit Rhabdomyolyse (CK 13563 U/L), Nierenversagen (Kreatinin 5,3 mg/dL), Thrombozytopenie (10/nL), deutlich erhöhter Bilirubinrhöhung (7,5 mg/dL) bei mäßigem Transaminasenanstieg sowie ausgeprägter Infektkonstellation (CRP 356 mg/L, PCT 21,1 ng/mL, L 11,8/nL). Abdomensonographisch ergab sich ein unauffälliger Befund. Computertomographisch stellte sich bei ausgedehnten bipulmonale Milchglasstrübungen der V.a. eine atypische Pneumonie Dd ARDS. Eine Knochenmarkspunktion ergab reaktive Veränderungen. Bei V.a. Leptospirose mit Mb. Weil wurde unverzüglich eine antibiotische Therapie mit Penicillin initiiert. Mikrobiologisch gelangen im Weiteren der Nachweis von Leptospiren im Urin (PCR) sowie ein serologisch positiver Nachweis von Leptospiren IgM ohne IgG Serokonversion. Eine andere infektiologische Genese konnte ausgeschlossen werden. Im kurzfristigen Verlauf kam es zu einer klinischen Verschlechterung mit weiter steigenden Infekt- (PCT 65,7 ng/mL, L 18,2/nL), Leber- (Bilirubin 30,5 mg/dL) sowie Retentionsparametern (Kreatinin 6,4 mg/dL), sodass eine zweimalige Dialysebehandlung und weitere Eskalation der antibiotischen Therapie erforderlich wurden. Unter der Verdachtsdiagnose einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion wurde zudem eine Steroidstoßtherapie initiiert. Hierunter konnte eine klinische Stabilisierung erzielt werden. Eine Woche nach Aufnahme konnte die intensivmedizinische Therapie beendet und der Patient in gutem AZ nach zwei weiteren Wochen bei normwertigen Infekt- und deutlich fallenden Kreatinin- und Bilirubinwerten nach Hause entlassen werden. Die Leptospirose ist eine meldepflichtige Zoonose welche durch Spirochäten (*Leptospira interrogans*) hervorgerufen wird. Klassische Infektionswege sind Kontakt mit infiziertem Urin, Blut oder Gewebe sowie kontaminierten Wasser. Als Reservoir dienen üblicherweise Kleinsäuger. Es handelt sich um eine seltene Infektionskrankheit (bundesweite Inzidenz bis 0,2/100.000) mit aufgrund des oft unspezifischen klinischen Verlaufes mutmaßlich hoher Dunkelziffer. Die Manifestation als Mb. Weil, welche typischerweise mit Ikterus, Splenomegalie und Nierenversagen einhergeht, kann klinisch stark variieren und in seltenen Fällen in rasch progrediente fulminante Verlaufsformen mit Rhabdomyolyse, hämorrhagischer Diathese, ARDS, Meningitis sowie Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock übergehen. Die Inkubationszeit beträgt 2-20 Tage. Nach Therapiebeginn muss bei Infektionen durch Spirochäten zudem an eine durch Entzündungsmediatoren ausgelöste Jarisch-Herxheimer-Reaktion, welche bis zum hypovolämen Schock aufgrund der durch Erregerzerfall freigesetzten Endotoxine führen kann, gedacht werden. Therapie der Wahl stellt hier eine Steroidstoßtherapie dar.

Geriatrie

P138

Drei Schritte PLUS – Ein Programm zur Behebung der Ortsfixierung nach längerem KrankenhausaufenthaltM. Denking¹, C. Weinhold¹, D. Dallmeier¹, U. Rissmann¹, P. Frey¹, H. Bogner¹¹AGAPLISION Bethesda Klinik - Universität Ulm, Abteilung für Altersforschung, Ulm, Deutschland

Die Karriere der Bettlägrigkeit oder besser „Ortsfixiertheit“ beginnt häufig im Krankenhaus und führt zumeist zu einer Einweisung ins Pflegeheim oder einer 24-Stunden-Pflege im häuslichen Umfeld. Dabei sollte die Ortsfixierung nach einer schweren Erkrankung auch für vulnerable und gebrechliche Menschen keine Einbahnstraße darstellen, wenn adäquate Programme zur Mobilisierung schwer betroffener Menschen vorhanden sind. Wie in Arbeiten von T. Brovold bei zu Hause lebenden Patienten nach Krankenhausaufenthalt (Brovold T et al, Arch Gerontol Geriatr. 2012 Sep-Oct;55(2):453-9) und A. Zegelin bei ortsfixierten Menschen im Pflegeheim gezeigt werden konnte, ist eine Remobilisierung und ein Zuwachs an alltagsbezogener Funktionalität auch nach längerer Immobilisierung möglich (A. Abt-Zegelin, „Festgenagelt sein“, 2. Auflage, Verlag Hans Huber 2013). Aufbauend auf das bekannte 3-Schritte Programm von A. Abt-Zegelin entwickeln wir ein einfaches Trainings-Programm, das eine frühzeitige Intervention direkt am Ende und nach dem Krankenhausaufenthalt für schwer betroffene ältere Personen ermöglicht. Ziel ist es, dieses Programm so zu gestalten, dass es unter anfänglicher Begleitung anschließend von den geschulten Angehörigen und sonstigen Pflegenden im häuslichen Umfeld selbstständig durchgeführt werden kann, um eine möglichst hohe Trainingsfrequenz zu erreichen und die Mobilität der nach Krankenhausaufenthalt ortsfixierten Patienten hinsichtlich Transfer und Alltagsfunktionalität zu steigern. Bei dem Kongress im April werden die Ergebnisse der aktuell laufenden Pilotstudie vorgestellt, die in einen RCT münden soll, sodass hier im Abstract leider aktuell noch keine Daten zu berichten sind. Eher neu für einen Kongress der Inneren Medizin, wollen wir hier einmal einen interdisziplinären Ansatz einer Studie mit Pflege und Physiotherapie für neu schwer funktionell eingeschränkte Patienten präsentieren.

P139

Multimodale Schmerztherapie bei Hochbetagten – ein PilotprojektM. Dunkel¹, A. Kaltwasser¹, K. Singler², M. Gosch³¹Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg, Klinik für Geriatrie, Nürnberg, Deutschland²1. Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg, Klinik für Geriatrie, 2. Institut für Biomedizin des Alterns, Friedrich-Alexander Universität Erlangen Nürnberg, Nürnberg, Deutschland³Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Nürnberg, Geriatrie, Nürnberg, Deutschland

Fragestellung: In einem Pilotprojekt werden geriatrische Patienten mit chronischen Schmerzen multimodal behandelt. Während eines teilstationären Aufenthalts finden eine medikamentöse und vor allem nicht-pharmakologische Schmerztherapie statt. Das Behandlungskonzept orientiert sich an einer interdisziplinär ausgerichteten Vorgehensweise anhand des biopsychosozialen Schmerzmodells. Es zielt im Wesentlichen darauf ab, den Patienten Kenntnisse und Fähigkeiten zur Selbsthilfe zu vermitteln, welche einen aktiven Umgang mit Schmerzen nach sich ziehen. Aufgrund der geriatrietypischen Einschränkungen stellt sich die Frage, ob therapeutische Zugangswege bei hochaltrigen Menschen mit chronischen Schmerzen noch wirksam sein können.

Methoden: Das interdisziplinäre Behandlungsteam arbeitet nach einem neuen, fachübergreifenden Therapieziel „Wohlbefinden und Aktivität mit Schmerzen“. Die Behandlung erfolgt über 20 Behandlungstage. Eine neu konzipierte, auf geriatrische Bedürfnisse ausgerichtete Schmerzschulung trägt zum Verständnis chronischer Schmerzen bei. Physio- und ergotherapeutische Übungen werden individuell mit jedem Patienten erarbeitet. Die Patienten werden psychotherapeutisch betreut und erlernen unterschiedliche Entspannungsverfahren. Des Weiteren finden verschiedene Gruppentherapien statt. Am Anfang und Ende des Behandlungsprogramms durchlaufen die Patienten ein geriatrisches Assessment und werden am Ende nach ihrer subjektiven Einschätzung befragt.

Ergebnisse: Im Erhebungszeitraum (4/2011-3/2014) wurden 166 Patienten behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 76,9 Jahren, die Kognition im MMSE beim Median 28, im Uhrentest beim Median von 2. Die objektiv gemessenen Parameter zur Darstellung von „Aktivität“ aus der Testung nach Tinetti und Short Physical Performance Battery (SPPB) zeigten im Wilcoxon-Test signifikant verbesserte Werte ($p < 0,001$). Ebenso konnte das „Wohlbefinden“ über die Abnahme der ängstlichen und depressiven Zustände in der HADS signifikant gesteigert werden. Der Angstscore lag im Mittel um 3,5 Punkte niedriger am Ende des Behandlungsprogramms als zu Beginn ($p < 0,001$). Auch die depressiven Zustände konnten im Mittel um 4,5 Punkte gesenkt werden ($p < 0,001$). 76% der Patienten mit Schmerzen berichteten über ein gesteigertes „Wohlbefinden“ im Vergleich zum Behandlungsbeginn. 67% der Patienten gaben eine verbesserte „Aktivität“ in Alltagssituationen an. Auf die Frage „Wie beurteilen Sie das Schmerzprogramm insgesamt?“ benoteten die 166 Patienten das Programm durchschnittlich mit der Schulnote 1,48.

Schlussfolgerungen: Es ist auch bei Hochbetagten mit leichteren kognitiven und mäßigen körperlichen Defiziten möglich, bedeutsame Veränderungen im Umgang mit chronischen Schmerzen zu erzielen. Ein neuartiges multimodales Behandlungskonzept aus mehreren Therapiebausteinen berücksichtigt dabei die multifaktorielle Genese von Schmerzen und regt Selbsthilfefähigkeiten an. Dadurch können ein deutlich vermehrtes „Wohlbefinden“ wie auch eine höhere „Aktivität mit Schmerzen“ erzielt werden.

P140

Tumor-Fatigue ist assoziiert mit Body-Mass-Index und Lebensalter bei Patienten mit gastro-intestinalen TumorenC. Barlecaj¹, M. Bitzer¹, R. Plentz¹, N. Malek¹¹Medizinische Universitätsklinik, Abteilung Innere Medizin 1, Tübingen, Deutschland

Einleitung: Tumor-Fatigue bzw. Cancer-related fatigue (CRF) ist eine häufige Begleiterscheinung von Tumorerkrankungen. Abgeschlagenheit, Müdigkeit, plötzlich auftretende Erschöpfung und Kraftlosigkeit sind die markantesten Symptome. Der Stellenwert von CRF bei gastro-intestinalen (GI) Tumoren ist bisher noch nicht komplett verstanden, ebenso wie die Assoziation mit anderen Faktoren, wie etwa Body-Mass-Index (BMI), Lebensalter oder Tumorlokalisation.

Patienten und Methoden: Von April 2013 bis September 2014 wurden Fragebögen an Patienten ausgegeben, die in der gastroenterologischen Tagesklinik des Universitätsklinikums Tübingen eine ambulante Chemotherapie erhalten haben. Insgesamt konnten Daten von 64 Patienten ausgewertet werden. Die Patienten wurden in Subgruppen nach Geschlecht, Alter, BMI, Behandlungsintention, Behandlungsdauer und Tumorlokalisation unterteilt. Ziel dieser Studie war es neue Erkenntnisse über CRF bei gastro-intestinalen Tumoren zu erhalten.

Ergebnisse: 70% der Patienten erlebten mindestens einen Tag in der Woche vor der Befragung eine Episode von plötzlicher Erschöpfung, im Durchschnitt waren es 3,86 Tage in einer Woche. Während die Aufteilung nach Geschlecht, Behandlungsintention und Tumorlokalisation keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von plötzlicher Erschöpfung erbrachte, konnte bei der Aufteilung nach BMI ein signifikant höherer Anteil an betroffenen Patienten mit einem BMI < 23kg/m² im Vergleich zu Patienten mit einem BMI > 23kg/m² gezeigt werden. Ebenso berichten Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren signifikant häufiger von Erschöpfungsepisoden als jüngere Patienten,

Schlussfolgerung: Unsere Datenanalyse zeigt, dass CRF mit einer Inzidenz von über 70% in unserem Patientenkollektiv ein häufiges und ernst zu nehmendes Symptom ist. Bei schlanken Patienten mit GI-Tumoren und/oder über 65 Jahren sollte in der Anamnese gezielt nach Symptomen des CRF gefragt werden, um ggf. supportive Maßnahmen einzuleiten. Normal- bzw. Übergewicht schützt möglicherweise vor CRF, so dass der Ernährungszustand während der Chemotherapie nicht vernachlässigt werden sollte.

P141

Transcription factor Runx2 is induced in vascular aging and may promote age-related arterial stiffness

I. Schellinger¹, P. Tsao², G. Hasenfuß¹, U. Raaz¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

²Stanford University School of Medicine, Stanford, USA

Rationale: Arterial stiffening is a hallmark of vascular aging and may constitute a critical mechanism linking age to increased cardiovascular risk. However, up to now there is no therapy available to efficiently and specifically target age-related arterial stiffening. We recently identified the osteogenic transcription factor Runx2 as an inducer of diabetic arterial stiffness.

Objective: The present study investigated the role of Runx2 in the setting of age-related arterial stiffness.

Methods and Results: Aortic stiffness – quantified by ex vivo mechanical testing (pressure myography) – was markedly increased in 1-year old male C57Bl/6 mice compared to young (10 week-old) controls. At the same time, Runx2 was aberrantly upregulated in the medial layer of aged aortae, coming along with significant medial fibrosis. Additionally, we detected increased aortic expression of interleukin 6 (Il6) – a key cytokine involved in vascular “inflammaging”. Mechanistically, we found IL-6-induced RUNX2 expression in aortic smooth muscle cells (SMCs) via a NFkB-dependent pathway.

Conclusion: In conclusion this study suggests Runx2 as a potential mediator of age-related arterial fibrosis and stiffness warranting further interventional/therapeutic studies.

P142

DGIM – Klug Entscheiden – Der Entwicklungsprozess der Empfehlungen für die Geriatrie

M. Gogol¹

¹Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Copenbrügge, Deutschland

Zusammenfassung: Nach dem die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) Anfang 2015 von der DGIM gebeten worden war Empfehlungen zur Über- und Unterversorgung zu formulieren, bildete diese eine Arbeitsgruppe aus Vertretern der DGG und der medizinischen Sektion der Deutschen Gesellschaft und Gerontologie und Geriatrie (DGGG). Basierend auf den geriatrischen Empfehlungen der amerikanischen

Choosing Wisely-Empfehlungen, Empfehlungen basierend auf einem Artikel in der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie (2014;47:23-26) sowie weiteren, bei diesem Prozess neu formulierten Empfehlungen zur Über- und Unterversorgung wurde ein Ranking in Abhängigkeit vom Zustimmungs- und Priorisierungsgrad vorgenommen. Insgesamt wurden 22 Punkte zur Über- und Unterversorgung formuliert. Diese wurden im September via LamaPoll den Mitglieder der DGG und medizinischen Sektion der DGGG zur Bewertung vorgelegt. Die Bewertung wurde vorgenommen mit einer vierstufigen Skala analog dem DELBI-Schema. Den Survey komplett beantworteten 277 Mitglieder, 67,5 % Männer, mit einer medianen Berufstätigkeit in der Medizin von 25 und in der Geriatrie von 12 Jahren. Für die Bewertung wurden die Zustimmungen (trifft sehr zu und trifft uneingeschränkt zu) dichotomisiert gegen die Ablehnungen (trifft nur bedingt zu und trifft überhaupt nicht zu). Es wurde gemäß der Deutschen Leitlinienkonvention für die Zustimmungsrate ein Cut off von 75% oder höher angesetzt. Von den 22 Empfehlungen zur Überversorgung erreichten neun eine Zustimmungsrate von =75%. Von den 11 Empfehlungen zur Unterversorgung erreichten 5 eine Zustimmungsrate von =75%. Die daraus resultierende Bewertung und Ranking wurde erneut von der Expertenkommission bewertet und gemäß der bekannten Evidenz und Priorisierung gerankt und abschließend 5 Empfehlungen zur Über- und Unterversorgung identifiziert.

A

Ahmad, S., P027
 Ahrens, J., P129
 Akhtar, A., P098
 Al-Ali, H. K., P030
 Albert, C., P130
 Albrecht, H., P120
 Alnour, F., P024
 Amanzada, A., P032
 Antoni, D., P092
 Anzueto, A., P038
 Arnold, S., P031
 Arslanow, A., P086
 Aschenbrenner, E., P096, P107
 Asperger, W., P009
 Audebert, F., P058

B

Bacher, U., P030, P073
 Baerwald, C., P031
 Baier, M.-S., P072
 Bakhtiari, D., P017
 Baldus, S., P085
 Barat, S., P037, P121
 Barlecaj, C., P140
 Bauer, L., YIA02, P011, P072, P081, P097
 Bauer, U., P137
 Bechmann, L., P105
 Bechtel-Walz, W., P098
 Beer, S., P089
 Behl, S., P095
 Beier, F., P030
 Beko, M., P041
 Belal, M., P091
 Benck, U., P048
 Bernhard, B., P124
 Beuthner, B. E., P08
 Bhardwaj, V., P098
 Bickel, C., YIA05
 Bieniek, E., P115
 Binder, M., P073
 Birck, R., P048
 Bitzer, M., P116, P140
 Blaes, F., P063
 Blanke, L., YIA06
 Bleckmann, A., P015, P016, P047, P073, P085
 Bobbert, T., P033
 Bogner, H., P138
 Böhm, M., YIA04, P014, P124
 Bohnenberger, H., P094
 Böhning, E., P019, P128
 Bonn, S., P113
 Bormann, M., P054
 Botsios, S., P063
 Bozko, P., P037, P121
 Brand, M., P041
 Brandenburg, V., P072, P097
 Bräulke, F., P030, P073
 Braun, I., P021
 Braun, T., P100
 Bremer, S. C. B., P094
 Breyer, M. D., P011
 Brors, B., P123

Brümmendorf, T. H., P030
 Brüning, J., P05
 Bucerzan, S., P078
 Buchmann, N., P033, P126
 Buck, C., P032
 Buhl, R., P046, P131, P135
 Bui, K. C., P037, P121
 Büning, J., P060
 Burghardt, D., P022
 Büttner, R., P031
 Butz, T., P041

C

Canbay, A. E., P105
 Capece, V., P113
 Capellino, S., P104
 Carlé, M., P054
 Cassens, J., P057
 Chen, X., P037, P121
 Chiribiri, A., P082
 Christ, M., P041
 Christgen, M., P037
 Colombel, J.-F., P008
 Cramer-Ebner, R., P133
 Cremers, B., P014
 Crieé, C.-P., P046, P131, P135
 Czepluch, F., P068
 Czink, E., P123

D

Daglidu, E., P057
 Dallmeier, D., P138, P061, P062
 Danneberg, S., P127
 Danner, B., P113
 Daul, A., P012
 Daul, K., P012
 de Villiers, W., P008
 Demuth, I., P035, P126
 Denking, M., P061, P062, P138
 Diehl, S., P098
 Dierks, S., P026
 Dihazi, G. H., P101, P103
 Dihazi, H., P101, P103
 Dollinger, M., P095
 Dorn, C., P133
 Duffin, K. L., P011
 Duffner, J., P053
 Duille, L., P132
 Dumbrava, D., P034, P117, P132
 Dunkel, M., P139
 Dybkova, N., P027

E

Eggebrecht, L., YIA05
 Eid, A., P086
 Eigner, U., P052
 Eiringhaus, J., P028, P112
 El-Armouche, A., P112
 Ellenrieder, V., P032, P094
 El-Zidy Ibrahim, N., P033, P126
 Emrich, I. E., YIA02, P011, P072, P081, P090, P097
 Eyer, F., P118, P119
 Eyer mann, R., P002, P004, P005,

P006, P071, P075, P076, P079

F

Faßhauer, M., P125
 Fätkenheuer, G., YIA06
 Feagan, B., P008
 Felgenhauer, N., P118
 Fell, L. H., P083, P097
 Feuer, L., P081, P097
 Fischer, A., P091, P113
 Fischer, J., P057
 Fischer, T., P021
 Fischer, T. H., P007, P028, P112
 Fleig, W. E., P095
 Fliser, D., YIA02, P011, P072, P081, P083, P090, P097
 Frey, N., P007, P021, P027
 Frey, P., P138
 Friedman, J. R., P008
 Frister, S., P096
 Fröhling, S., P123
 Frommer, K., P093, P110, P111
 Fürtjes, T., P107

G

Gaedcke, J., P094
 Galle, P. R., P129
 Ganster, C., P026, P030
 Gao, L.-L., P008
 Garg, K., P042
 Gasink, C., P008
 Gattermann, N., P030
 Geisel, J., P086, P090
 Gerken, G., P105
 Germing, U., P030
 Geyer, M., P10
 Ghofrani, H. A., P115
 Ghosh, S., P008
 Gioltz, J. P., P067
 Glimm, H., P123
 Göbel, S., YIA05
 Gogol, M., P069, P070, P142
 Gosch, M., P064, P065, P139
 Götte, D., P080
 Götz, M., P051
 Grenkowitz, T., P126
 Grett, M., P041
 Grigorescu-Sido, P., P078
 Grimminger, F., P115
 Grötcke, J., P054
 Gschwind, D., P107
 Gundling, F., P092
 Gutiérrez, S., P057

H

Haas, C. S., P044, P127
 Haase, D., P026, P030, P073
 Haase, M., P130
 Haase-Fielitz, A., P130
 Habermehl, V., P020
 Hach MPH, I., P133
 Hagedorn, I., P040
 Hagel, A., P120
 Halbach, M., P019

Halder, R., P091
 Haller, K., P129
 Halloul, Z., P036
 Hanauer, S. B., P008
 Hanheide, S., P094
 Hansen, A., P045
 Harbeck, B., P044, P127
 Hardt, R., YIA05
 Harris, S., P038
 Hartleben, B., P098
 Hartmann, N., P007, P021, P027, P028
 Hartmann, P., P057
 Hasenberg, T., P105
 Hasenfuß, G., P007, P015, P016, P021, P027, P028, P047, P068, P082, P085, P091, P106, P112, P113, P114, P141
 Hasenkamp, J., P073
 Hasseli, R., P111
 Hasselluhn, M., P094
 Heine, G., YIA02, P011, P072, P081, P083, P090, P097
 Heining, C., P123
 Heitzmann, D., YIA03
 Hellige, N., P073
 Helmstädter, M., P098
 Hempel, R.-D., P080
 Henke, S., YIA03
 Henze, E., P013, P017, P023
 Hera, D., P080
 Hertenstein, B., P054
 Herting, J., P007, P028, P112
 Herwig, M., P114
 Hesse, F., P099
 Heßmann, E., P094
 Heyn, K., YIA06
 Hiemer, S., P095
 Hild, I., P098
 Hoffmann, M., P056
 Hollstein, T., P033, P035, P126
 Hos, N., P057
 Hostalek, U., P077
 Hottenrott, K., P034, P132
 Huber, R. M., P087
 Huber, T. B., P098
 Hünlich, M., P015, P016, P085
 Hunold, P., P067
 Huth, A., YIA06

I

Iqbal, A., P038

J

Jacobshagen, C., P015, P016, P068
 Jaffe, A. S., P061
 Jäger, D., P123
 Jaspersen, D., P055
 Johanns, J., P008
 Jovanovic, J., P117
 Jung, M., P048
 Jung, N., YIA06
 Jung, W., P073

K

Kaasch, A., YIA06
 Kahnert, K., P087
 Kaltwasser, A., P139
 Kämmerer, U., P136
 Kampmeyer, D., P044
 Karbach, J., P124
 Kardos, P., P040, P046, P131, P135
 Karpiuk, O., P098
 Kassner, U., P033, P035, P126
 Kaun, S., P054
 Keller, F., P053, P134
 Kersting, C., P049
 Keßler, H., P051
 Khader, O., P063
 Khadjeh, S., P091, P113, P114
 Kiefl, R., P087
 Kindermann, I., P014, P124
 Kirschner, P., P054
 Klank, D., P056
 Klaus, G., P088
 Klein, H.-G., P102
 Klenk, J., P062
 Klöpffer, F., P025
 Klouche, M., P054
 Koch, E., P077
 Koenig, W., P061, P062
 Köhler, H., P047
 Köhn, M., P112
 Korte, K. P., P016
 Kosanovic, D., P115
 Kowallick, J. T., P039, P082
 Koziolok, M., P019, P122, P128
 Kramer, J., P059
 Krämer, B., P048
 Krech, T., P037
 Krehan, M., P089
 Kretz, O., P098
 Kribben, A., P012
 Kröger, R., P084
 Krüger, B., P048
 Kuner, R., P087
 Kurt, B., P088, P102
 Kutty, S., P082

L

Lammert, F., P086
 Lamparter, H., YIA05
 Landbeck, N., P080
 Lang, Y., P008
 Lange, K., P060
 Lange, U., P093, P100
 Lasitschka, F., P123
 Laska, D. E., P011
 Latasch, L., P043
 Laval, D., YIA04
 Lbik, D., P091, P113, P114
 LLehnert, H., P059, P067, P127
 Lehnig, L.-Y., P122, P128
 Lemmer, B., P022
 Leschke, M., P018
 Leven, A., P105
 Lieske, A., P084
 Linicus, Y., P014
 Linke, W., P114

Lohse, M., P107
 Looso, M., P100
 Lossi, N., P046, P131, P135
 Lotz, J., P039, P068, P082, P125
 Lubos, E., P085
 Lucci, J., P098
 Lüders, S., P019, P122, P128
 Ludwig, U., P053
 Lutz, N., P048

M

Maack, C., P014
 Maass, L. S., P120
 Madershahian, N., YIA06
 Madisch, A., P074
 Maegdefessel, L., P106
 Maier, L., P021
 Mailänder, C., P046, P131, P135
 Malek, N., P037, P051, P074, P116, P121, P140
 Maleki-Yazdi, M. R., P038
 Malysheva, O., P031
 Manke, T., P098
 Marquardt, J., P129
 Martin, R., P026, P030
 Mason, F., P021
 May, H., P080
 Mechie, N., P032
 Meier, D., P059
 Meier, M., P059, P067
 Meinhard, M., P096
 Mertsch, P., P087
 Meyer, F., P036
 Michels, G., YIA06
 Michl, P., P089
 Mittag, J., P034, P117, P132
 Moerer, O., P032
 Mohamed, B., P113, P114
 Mönig, H., P044, P127
 Mössner, J., P089
 Mosztbacher, D., P089
 Mühleisen, M., P080
 Müller, A., P121
 Müller, F., P055
 Müller, G. A., P013, P017, P019, P022, P023, P025, P099, P101, P103, P108, P109, P122, P128
 Müller, M., P058, P096, P107, P137
 Müller-Ladner, U., P093, P100, P104, P110, P111
 Müller-Marbach, A. M., P050
 Müller-Werdan, U., P034, P132
 Mundt, H., P048
 Münzel, T., YIA05

N

Nagler, M., YIA05
 Nascu, I., P078
 Naya, I., P038
 Neeße, A., P032
 Neumann, E., P093, P100, P104, P111, P110
 Neurath, M., P120
 Nguyen, D. T., P080

Nguyen-Tat, M., P129
 Nietsch, H., P003, P009, P010
 Nitschke, M., P059, P067
 Noé, S., P074
 Nölke, J.-P., P041
 Nowak, K., P048

O

Obeid, R., P090
 Oberberg, N., P041
 Oberndörfer, D., P043

P

Pabel, S., P007, P021, P027
 Pak, O., P115
 Passauer, J., P019
 Patschan, D., P013, P017, P022, P023
 Patschan, S., P013, P017, P022, P023
 Pavenstädt, H.-J., YIA03
 Pelc, A., P096
 Peter, R., P061
 Petrovic, A., P115
 Pfister, R., YIA06
 Pickering, J., YIA02
 Pieper, D., P060
 Piontek, P., P116
 Plentz, R., P037, P051, P116, P121, P140
 Pollinger, K., P096, P107
 Popp, R. A., P078
 Prochaska, J., YIA05
 Puls, M., P015, P016, P085

Q

Quintel, M., P032

R

Raaz, U., P106, P141
 Rahvar, A.-H., P127
 Raithel, M., P120
 Rapp, K., P061, P062
 Raspe, M., P050
 Rassaf, T., P030
 Rehart, S., P093, P104, P111
 Reister, B., P053
 Reuss-Borst, M., P136
 Reuter, H., P019
 Reutlinger, K., P094
 Rey, J., P129
 Richter, E., P052
 Rickert, M., P093, P104
 Riester, T., P048
 Rissmann, U., P138
 Robinson, N., P057
 Robra, B.-P., P130
 Rogacev, K. S., YIA02, P011
 Rolke, M., P038
 Roller-Wirnsberger, R., P066
 Rosendahl, J., P089
 Rothenbacher, D., P061, P062
 Ruffert, C., P089

Rump, L. C., P045
 Rutgeerts, P. J., P008

S

Sahyoun, A., P098
 Sandborn, W. J., P008
 Sandermann, F. J., YIA02, P072, P081, P097
 Sands, B., P008
 Sauer, H., P018
 Schaefer, J. R., P088, P102
 Schäfer, U., P085
 Schäffler, A., P093
 Schanz, J., P073
 Schatter, F., P112
 Schellinger, I. N., P141, P106
 Schemmer, P., P123
 Schenk, L., YIA03
 Schepp, W., P092
 Schermuly, R.-T., P115
 Schillinger, W., P015, P016, P047, P068, P085
 Schinköthe, G., P003
 Schinköthe, T., P095
 Schirmacher, P., P123
 Schirmer, U., P087
 Schlattjan, M., P105
 Schleuter, L., YIA05
 Schlitt, A., P132
 Schlosser, S., P096, P107
 Schmid, S. A., P137
 Schmidt, H., P034, P117, P132
 Schmidt, J., P022
 Schmitt, W., P048
 Schneid, K., P134
 Schneider, J., P115
 Schneider, M., P050
 Schnelle, M., P114
 Schnellhammer, C., P020
 Schnülle, P., P048
 Schöberl, S., P137
 Schöhl, J., P032
 Scholtz, V., P036
 Schönborg, M., P111
 Schönfeld, C., P100
 Schreiber, J., P042
 Schreyäck, C., P100
 Schrettl, V., P118
 Schröder, L., P087
 Schroer, C., P128
 Schröppel, B., P053
 Schulte, K., P050
 Schulte Kemna, L., P053
 Schulze, U., YIA03
 Schuster, A., P039, P082, P125
 Schütt, M., P059
 Schwarz, A., P068
 Schwarz, R., P052
 Schwarze, K., P022, P023
 Schwörer, H., P032
 Sedatzki, K., YIA06
 Seeger, W., P115
 Seidler, U., P008
 Seiler-Mußler, S., YIA02, P011, P072, P081, P083, P090, P097
 Selgrad, M., P058, P137

Selhorst, G., P092
Sellier, A. B., P083
Shah, S., P001
Shah Nazary, A., P080
Sheikh, B. N., P098
Shirneshan, K., P030
Shumilov, E., P073
Silva Vieira, M., P082
Sina, C., P060
Singh, D., P038
Singler, K., P066, P139
Sobisiak, B., P015
Sohns, J., P125
Sossalla, S. T., P007, P021, P027, P028, P112, P113
Soufi, M., P088, P102
Sowa, J-P., P105
Spin, J., P106
Spira, D., P033, P126
Springfeld, C., P123
Spura, A., P130
Staab, W., P125
Stahnke, V-C., P039, P125
Stallmach, A., P060
Stehle, T., P098
Steinhagen-Thiessen, E., P033, P035, P126
Steinmetz, M., P039, P125
Stepek, J., P057
Stern, J., P001
Stevens, E., P027
Stracke, B., P074
Stricker, I., P001
Ströbel, P., P073, P094
Stuhlmann, R., P030
Stüker, D., P051
Sudau, M., P034, P117, P132
Süfke, S., P067
Sugiarto, N., P013
Sültmann, H., P087
Susanto, S. A., P100
Sütterlin, M., P136

T

Tampe, B., P025, P099, P103, P108, P109
Tampe, D., P025, P108, P109
Tampoe, D., P103
Tan, X., YIA01, P029
Tannapfel, A., P001
Targan, S. R., P008
Thomas, T., P098
Thomssen, H., P054
Tichelbäcker, T., P068
Tiller, M., P092
Tirilomis, P., P027
Tittel, H., P080
Toischer, K., P091, P113, P114
Tombs, L., P03
Trappe, H-J., P041
Trümper, L., P073
Tsao, P., P106, P141
Tsiklauri, L., P110
Tufman, A., P087
Tulassay, Z., P008

U

Udelnow, A., P036
Ukena, J., P124
Umscheid, T., P111
Unger, J., P045
Unterberg-Buchwald, C., P039, P125
Untersteller, K., YIA02, P072, P081, P097
Uppenkamp, M., P056
Usta, S., P001

V

Vahlhaus, C., P084
van Erp, R., P053
Venkatesh, R., P057
Vidal, R., P113
Viebahn, R., P001
Viehmänn, A., P049
Viehmänn, S., P115
Vital, M., P060
Voelker, J., P011
Vogelmeier, C. F., P046, P131, P135
Vogt, M., P017
Voigt, N., P021
von Bardeleben, R. S., P085
von der Ehe, K., P015
von Loesch, T., P039
Vornweg, J., P098
Voss, A., P098
Vukadinovic, D., YIA04

W

Wachter, A., P047
Wachter, R., P019, P122, P128
Wagenpfeil, S., YIA04
Wallbach, M., P019, P122, P128
Waßmer, R., P043
Weber, M. M., P078
Weber, T., P123
Wedegärtner, S., P124
Weichert, W., P123
Weigand, K., P137
Weiher, M. A., P058
Weinhold, C., P138
Weiß, B., P056
Weiss, K., P123
Weißmann, N., P115
Weizenegger, M., P052
Weltermann, B., P049
Wenisch, S., P110
Wennemann, R., P041
Werdan, K., P034, P132
Werling, I., P051
Werner, J., P110
Westhofen, G., P030
Wicklein, S., P065
Wilcken, V., P043
Wild, P. S., YIA05
Wittmann, C., P133
Wögerer, A., P133
Wöhrle, A., P018
Wörns, M., P129

Worth, H., P046, P131, P135
Wrede, A., P022
Wühle-Demuth, M., P035
Wulf, G., P073

X

Xu, X., YIA01, P024, P029

Z

Zapf, A., P039
Zawada, A., P011, P083, P090, P097
Zeisberg, E., YIA01, P024, P029
Zeisberg, M., YIA01, P024, P025, P029, P099, P103, P108, P109
Zellner, N., P119
Zellner, T., P119, P118
Zender, L., P116
Zenker, D., P019
Ziem, T., P034
Zimmer, C., P089
Zimmer, M., P043
Zimmermann, A., P078
Zinke, F., P056