

# 120.

# Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.



Der Internist 2014 · 55: 1-138  
DOI 10.1007/s00108-014-3503-0  
Online publiziert: 22. März 2014  
© Springer-Verlag 2014

## Wissenschaftliche Organisation

### Kongress-Präsident

Univ.-Prof. Dr. med. Michael P. Manns  
Direktor  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
[www.mh-hannover.de/gastro.html](http://www.mh-hannover.de/gastro.html)

### DGIM-Kongress-Team 2014

PD Dr. Oliver Bachmann, Hannover  
PD Dr. Markus Cornberg, Hannover  
Prof. Dr. Tim Lankisch, Hannover  
PD Dr. Sebastian Schmid, Lübeck  
Dr. Klaus Jürgen Schmidt, Lübeck  
Dr. Sabine Schneidewind, Hannover

### Kongress-Sekretariat

Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie  
und Endokrinologie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

Mirjam Schöl  
Telefon +49 (0)511 532-9402  
Telefax +49 (0)511 532-4896  
[schoel.mirjam@mh-hannover.de](mailto:schoel.mirjam@mh-hannover.de)

### DGIM-Geschäftsstelle

DGIM e.V.  
Irenenstraße 1  
65189 Wiesbaden

Geschäftsführung  
RA Maximilian Broglie

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

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

Verantwortlich für Patiententag  
Dr. Norbert Schütz

### Kongress Agentur (PCO)

m:con – mannheim:congress GmbH  
Thilo Hübner  
Rosengartenplatz 2  
D-68161 Mannheim  
[www.mcon-mannheim.de](http://www.mcon-mannheim.de)

120.

Kongress der  
Deutschen Gesellschaft  
für Innere Medizin e.V.

## Abstract-Gutachter DGIM 2014

**Angiologie**

Prof. Dr. med. Christine Espinola-Klein, Mainz

Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Schulte, Berlin

**Endokrinologie**

Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland, Hamburg

PD Dr. med. Sebastian Schmid, Lübeck

Dr. med. Christoph Terkamp, Hannover

**Epidemiologie / Versorgungsforschung**

PD Dr. med. Marcus Dörr, Greifswald

Prof. Dr. med. Reinhard Lorenz, München

**Gastroenterologie / Hepatologie**

PD Dr. med. Ruben Plentz, Tübingen

Prof. Dr. med. Frank Lammert, Homburg

Dr. Thomas Wirth, Hannover

Prof. Dr. med. Joachim Mössner, Leipzig

Prof. Dr. med. Jürgen Pohl, Wiesbaden

**Geriatric**

Dr. med. Manfred Gogol, Copenbrügge

Prof. Dr. med. Ralf-Joachim Schulz, Köln

PD Dr. med. Rupert Püllen, Frankfurt

**Hämatologie / Onkologie**

Prof. Dr. med. Wolfgang Herr, Regensburg

Prof. Dr. med. Andreas Neubauer, Marburg

**Infektiologie**

Prof. Dr. med. Jürgen Lohmeyer, Gießen

Prof. Dr. med. Bernd Salzberger, Regensburg

**Intensivmedizin**

Prof. Dr. med. Horst Kierdorf, Braunschweig

PD Dr. med. Stefan Kluge, Hamburg

**Kardiologie**

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Göttingen

Prof. Dr. Malte Kelm, Düsseldorf

Prof. Dr. med. Stefan Baldus, Köln

**Nephrologie**

Prof. Dr. med. Hermann-Joseph Pavenstädt, Münster

Prof. Dr. med. Manfred Weber, Köln

Dr. Sascha David, Hannover

**Pneumologie**

Prof. Dr. med. Roland Buhl, Mainz

Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier, Marburg

**Rheumatologie**

Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim

Prof. Dr. med. Gabriela Riemekasten, Berlin

## Programmkomitee DGIM 2014

Prof. Dr. med. Johann Bauersachs, Hannover

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

Prof. Dr. med. Martina de Zwaan, Hannover

Prof. Dr. med. Reinhard Dengler, Hannover

Prof. Dr. med. Arnold Ganser, Hannover

Prof. Dr. med. Hermann Haller, Hannover

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, Göttingen

Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert, Lübeck

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

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

Prof. Dr. med. Werner J. Mayet, Sande

Prof. Dr. med. Michael Pfeifer, Donaustauf

Prof. Dr. med. Peter Schirmacher, Heidelberg

Prof. Dr. med. Reinhold Schmidt, Hannover

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger (BDI), München

Prof. Dr. med. Cornel Sieber, Nürnberg

Prof. Dr. med. Norbert Suttrop, Berlin

Prof. Dr. med. Herbert Tilg, Innsbruck (Österreich)

Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Aachen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Göttingen

Prof. Dr. med. Frank Wacker, Hannover

Prof. Dr. med. Manfred Weber, Köln

Prof. Dr. med. Tobias Welte, Hannover

## Angiologie

### YIA01

#### Beurteilung der Krankheitsaktivität bei extrakranialer Riesenzellerarteriitis mit (18)-F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie

M. Czihal<sup>1</sup>, J. Inghoff<sup>1</sup>, D. Oestreicher<sup>2</sup>, H. Schulze-Koops<sup>3</sup>, U. Hoffmann<sup>1</sup>, A. Rominger<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der LMU, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Angiologie, München, Deutschland

<sup>2</sup>Klinikum der LMU, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland, <sup>3</sup>Klinikum der LMU, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Rheumaeinheit, München, Deutschland

**Einleitung:** Zur Evaluation des kontrovers diskutierten Stellenwerts der (18)-F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der Beurteilung der Krankheitsaktivität der Riesenzellerarteriitis. **Material und Methoden:** Retrospektive Kohortenstudie. Über einen Zeitraum von 9 Jahren wurden 38 Patienten mit Riesenzellerarteriitis und sonographisch nachgewiesener extrakranialer Beteiligung insgesamt 50 FDG-PET-Untersuchungen unterzogen. Die klinische Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt der FDG-PET-Untersuchung wurde mittels der National Institutes of Health-Kriterien erfasst. Die FDG-PET-Untersuchungen wurden von 2 unabhängigen Nuklearmedizinern reevaluiert und die arterielle Inflammation anhand einer semiquantitativen 4-Punkt-Scala analysiert (Grad 0: keine vaskuläre Anreicherung; Grad 1: Vaskuläre Anreicherung geringer als hepatische Anreicherung; Grad 2: vaskuläre Anreicherung vergleichbar mit hepatischer Anreicherung; Grad 3: vaskuläre Anreicherung stärker als hepatische Anreicherung). **Resultate:** Gemäß der klinischen Einschätzung wurde die Erkrankung als aktiv in 33 Fällen (NIH-Score 2-4) und als inaktiv in den verbleibenden 17 Fällen (NIH-Score 0 oder 1) klassifiziert. Eine Inflammation der Aorta oder ihrer Äste wurde mittels FDG-PET in 37 Fällen (74%) dargestellt. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewerte für die korrekte Klassifikation einer klinisch aktiven Erkrankung mittels FDG-PET betragen 87,9%, 52,9%, 78,4% bzw. 69,2%. **Diskussion:** Die FDG-PET weist nach den Ergebnissen dieser Untersuchung eine akzeptable Sensitivität, jedoch eine unzureichende Spezifität für die Erfassung der klinisch aktiven extrakranialen Riesenzellerarteriitis auf.

## Endokrinologie/Diabetologie/Stoffwechsel

## YIA02

**Cross talk between immune system and incretin axis: GLP-1 regulates the metabolic response during acute inflammation and predicts mortality in critical illness**

F. Kahles<sup>1</sup>, C. Meyer<sup>1</sup>, S. Diebold<sup>1</sup>, J. Möllmann<sup>1</sup>, H. Findeisen<sup>1</sup>, C. Leberherz<sup>1</sup>, A. Koch<sup>2</sup>, F. Tacke<sup>2</sup>, N. Marx<sup>1</sup>, M. Lehrke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinikum Aachen / Medizinische Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup>Uniklinikum Aachen / Medizinische Klinik III, Klinik für Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen, Aachen, Deutschland

**Purpose:** Hypoglycemia has been associated with increased mortality in patients with sepsis or acute myocardial infarction. The underlying mechanisms for inflammation-mediated hypoglycemia remain elusive. Experimental studies revealed that hyperinsulinemia might play a role here and that LPS induces insulin secretion in a glucose-dependent manner. Since the incretin hormone Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) causes insulin secretion also in a glucose-dependent manner, we hypothesized that GLP-1 may be of relevance for inflammation-induced hypoglycemia. **Methods and Results:** GLP-1 serum levels were found to be 6,9 times higher in critically ill patients (n=155) in comparison to healthy controls (n=134) ( $p < 0.001$ ) and independently predict unfavorable short- ( $p = 0.001$ ) and longer term ( $p = 0.01$ ) mortality. To evaluate potential mechanisms of inflammation-dependent GLP-1 secretion we injected C57Bl6 mice with endotoxin as an inflammatory stimulus. LPS caused a dose and time-dependent elevation of GLP-1 concentrations with a maximal 3,4 fold increase ( $p < 0.001$ ) 120 minutes post LPS injection. This was paralleled by a dose and time-dependent increase of serum insulin ( $p < 0.001$ ) and a drop of blood glucose ( $p < 0.001$ ). A similar increase of serum GLP-1 and insulin was observed after administration of IL1 $\beta$  or IL6. Experiments in IL1-Receptor- and IL6 knockout mice revealed that LPS-dependent GLP-1 secretion was selectively dependent on IL6 but not on IL1 secretion. Consistently IL6 ( $p < 0,05$ ) but not IL1 $\beta$  or LPS (all 100 ng/ml) stimulated GLP-1 secretion from intestinal L cells under in vitro conditions. Interestingly, the anti-inflammatory properties of GLP-1 remain present during endotoxemia. Administration of the GLP-1 receptor antagonist exendin (9-39) (100nM/kg) augmented LPS-induced IL1, IL6 and MCP-1, whereas DPP4 inhibition (Sitagliptin 40mg/kg) lowered IL6 and increased anti-inflammatory cytokine IL10 serum levels (all  $p < 0,05$ ). To assess the functional relevance of GLP-1 for glucose homeostasis in response to endotoxemia we administered Sitagliptin, which augmented LPS-induced insulin secretion ( $p < 0,05$ ) and blood glucose lowering ( $p < 0,05$ ) in C57Bl6 mice. Conversely, injection of exendin (9-39) markedly blunted LPS-dependent increase of serum insulin and prevented endotoxic hypoglycemia. **Conclusion:** We here found LPS-dependent hypoglycemia to require an inflammatory cascade including IL6, GLP-1 and insulin. Elevated GLP-1 serum levels predict unfavorable outcome in critically ill patients.

## Gastroenterologie/Hepatologie

## YIA03

**Rolle mitochondrialer Genpolymorphismen in der Pathogenese der experimentellen nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH)**

T. Schröder<sup>1</sup>, R. Pagel<sup>2</sup>, D. Kucharczyk<sup>3</sup>, H. Lehnert<sup>3</sup>, K. Fellermann<sup>2</sup>, S. Ibrahim<sup>4</sup>, C. Sina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Bereich Gastroenterologie, Lübeck, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland,

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Dermatologie, Lübeck, Deutschland

**Einleitung:** Die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) weist eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz auf und ist eine der Hauptursachen für Leberzirrhose in Ländern mit westlichem Lebensstil. Das aktuelle pathophysiologische Konzept sieht eine erhöhte oxidative Stressreaktion mit vermehrter Bildung inflammatorischer Zytokine und verstärkter Lipidperoxidation vor, welches in einer suszeptiblen Leber (z.B. Fettleber) eine hepatozelluläre Schädigung und Aktivierung der Fibrogenese hervorruft. Quelle reaktiver Sauerstoffspezies sind Mitochondrien, die im Fall einer Dysfunktion vermehrt ROS bilden und somit zur NASH-Entwicklung beitragen könnten. Um den Einfluss mitochondrialer Genpolymorphismen auf die NASH-Pathogenese zu untersuchen, haben wir konplastische Inzuchtmäuse (CIS) generiert, die sich bei identischem nukleären Genom im mitochondrialen Genom unterscheiden. **Methoden:** Es wurden C57BL/6J-mtFVB/N verwendet, die sich in zwei Positionen des mitochondrialen Genoms vom Kontrollstamm (C57BL/6J) unterscheiden (mt-ATPase8 G/T, mt-tRNAArg A/AA). Die Mäuse wurden hinsichtlich ihres basalen Phänotyps (Körper- und Lebergewicht, Nüchternblutglukose, hepatischer ATP/ADP- und ROS-Gehalt) charakterisiert. Es erfolgte die Induktion einer experimentellen NASH mittels achtwöchiger Methionin- und Cholin-defizienter Diät (MCDD). Ausprägung der NASH wurde mittels histologischem Score (NAFLD-Activity-Score, NAS), lipidspezifischer Färbung (OilRedO), Immunfluoreszenz (CD3) und Zytokinexpression (TNF $\alpha$ , IL6, IL17, ICAM, Gr1) differenziert. **Ergebnisse:** Die basale Charakterisierung der CIS-Mäuse zeigte keinen Unterschied in metabolischen Einflussfaktoren wie Gewicht, Lebergewicht, Nüchternblutglukose oder ATP/ADP-Gehalt, jedoch signifikant höhere hepatische ROS-Spiegel (n=12 vs. 11;  $p = 0,023$ ). Nach MCDD zeigten sich in beiden Mauslinien eine deutliche Steatosis mit gemischtzelliger, überwiegend lymphozytärer, Zellinvasion und Zeichen hepatozellulärer Schädigung. In C57BL/6J-mtFVB/N konnte eine vermehrte Lipidakkumulation (33%, n=8 vs. 45%, n=9;  $p = 0,017$ ) und ein höherer Score (NAS 5,9/8, n=16 vs. 6,6/8, n=19;  $p = 0,036$ ) nachgewiesen werden. Die Immunfluoreszenz zeigte eine stärkere Invasion von CD3-positiven Zellen (11,2/HPF, n=8 vs. 24,2/HPF, n=10;  $p = 0,040$ ). Die Zytokinanalyse ergab in CIS-Mäusen für TNF $\alpha$  basal eine erhöhte Genexpression (1,8 (relative Expression), n=8 vs. 5,7, n=9;  $p = 0,031$ ) und für IL17 eine stärkere Induktion durch MCDD (2,4 (relative Expression), n=5 vs. 5,7, n=4;  $p = 0,004$ ). **Diskussion:** Die vorliegenden Daten deuten auf einen relevanten Einfluss des mitochondrialen Genoms auf die Pathogenese der experimentellen NASH hin. Ursächlich hierfür könnte eine bereits unter basalen Bedingungen vorliegende ROS-Erhöhung sein. Die weitere Analyse unter Zuhilfenahme zusätzlicher NASH-Modelle wird dabei helfen, die Rolle von mitochondrialer Dysfunktion in der Pathogenese der NASH aufzuklären und Hinweise auf Mitochondrien-basierte therapeutische Ansätze ergeben.

YIA04

**T-Zell-Immunität beim Hepatozellulären Karzinom am Beispiel des Tumorantigens Wilms-Tumor-Protein-1 als potentielles Targetantigen immuntherapeutischer Ansätze**

S. Döring<sup>1</sup>, K. Klugewitz<sup>2</sup>, D. Seehofer<sup>3</sup>, A. Pascher<sup>3</sup>, S. Daum<sup>2</sup>, P. Neuhaus<sup>3</sup>, U. Keilholz<sup>1</sup>, C. Scheibenbogen<sup>4</sup>, R. Somasundaram<sup>5</sup>, A. Letsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Charite, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Deutschland

<sup>4</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum Institutsgebäude Süd, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Deutschland

<sup>5</sup>Charité, Campus Benjamin Franklin, Interdisziplinäre Rettungsstelle und Aufnahmestation, Berlin, Deutschland

**Einleitung:** Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist mit 6% bei Männern und 3% bei Frauen eine der weltweit häufigsten malignen Tumorerkrankungen. Die Diagnosestellung erfolgt häufig erst im fortgeschrittenen Stadium, so dass kurative Therapieoptionen sehr eingeschränkt sind. Immuntherapeutische Ansätze könnten deshalb viel versprechend sein und eine zusätzliche Behandlungsstrategie darstellen. Wilms-Tumor-Protein-1 (WT1) wird beim HCC überexprimiert und spielt bei der Karzinogenese des HCCs eine wichtige Rolle. Um zu evaluieren, ob sich WT1 als potentielles Antigen für immuntherapeutische Ansätze bei HCC-Patienten eignet, erfolgte in dieser Arbeit die vergleichende Analyse der T-Zell-spezifischen Immunität von HCC-Patienten sowie von Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C (CH) und Patienten mit Leberzirrhose (LZ).

**Methodik:** Bei 21 Patienten mit HCC, bei 20 Patienten mit CH, bei 23 Patienten mit LZ und bei 9 gesunden Kontrollpersonen erfolgte nach Stimulation mit dem WT1-Peptidmix mittels Durchflußzytometrie die Analyse WT1-spezifischer CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie T-regulatorische-Zellen (Tregs) und myeloid derived suppressor cells (MDSCs) aus dem peripheren Blut. **Ergebnisse:** WT1-spezifische IFN $\gamma$ +CD8+ T-Zellen waren bei HCC-Patienten (Mittelwert 0,74%), CH-Patienten (Mittelwert 0,37%) und LZ-Patienten (Mittelwert 0,22%) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Mittelwert 0,15%) signifikant erhöht. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen festgestellt werden. Die Frequenzen der WT1-spezifischen IFN $\gamma$ +CD4+ T-Zellen waren bei den HCC-Patienten (Mittelwert 0,74%) signifikant höher als bei den CH-Patienten (Mittelwert 0,21%) und der gesunden Kontrollgruppe (Mittelwert 0,11%). In Hinblick auf regulatorische Immunzellen lagen nach Stimulation mit dem WT1-Peptidmix signifikant erhöhte Frequenzen der CD25+CD127- Tregs im peripheren Blut der Patienten mit CH, LZ und HCC im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vor. Weiterhin konnten erhöhte Frequenzen CD25+CD127-TGF $\beta$ + Tregs bei HCC-Patienten und LZ-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe detektiert werden. Zudem fanden sich signifikant erhöhte MDSC-Frequenzen bei HCC-Patienten im Vergleich zu den CH- und LZ-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend liefert diese Arbeit den Nachweis spontaner T-Zellen gegen das WT1-Antigen bei HCC-Patienten und bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung. Im Hinblick auf mögliche immuntherapeutische Ansätze mit dem WT1-Antigen bei HCC-Patienten und bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unterstreichen diese Ergebnisse die Rolle von WT1 als potentielle Targetstruktur. Von zentraler Bedeutung für die Entwicklung immuntherapeutischer Ansätze ist das bessere Verständnis der immunregulatorischen Mechanismen bei HCC-Patienten, um diese therapeutisch zu beeinflussen und immuntherapeutische Ansätze zu optimieren.

YIA05

**Fundamental Differences in Disease Progression, Functional and Clinical Outcome in Patients with Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis**

B. Kramer<sup>1</sup>, S. Herrmann<sup>1</sup>, D. Liu<sup>1</sup>, K. Hu<sup>1</sup>, G. Ertl<sup>2</sup>, F. Weidemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin Universität Würzburg, Medizinische Klinik I (Kardiologie), Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

**Introduction:** It is well known that some patients with severe aortic stenosis (AS) present with a low transvalvular gradient physiology. Therefore the aim was to describe courses of disease development and clinical outcome in high versus low gradient AS patients.

**Methods:** 77 consecutive patients (mean age 74 $\pm$ 9 y) with a non-severe AS (valve area 1.3 $\pm$ 0.3 cm<sup>2</sup>) were included and observed over a period of 3.3 $\pm$ 0.9 years until the AS progresses towards severe AS (valve area 0.8 $\pm$ 0.1 cm<sup>2</sup>) with a minimum of two visits. All patients underwent at every visit a standard echocardiography including speckle-tracking-strain analysis and a routine clinical follow up. Patients were divided into three recently proposed groups according to mean transvalvular pressure gradient (MG) and left ventricular stroke volume index (SVI) at the last follow-up: High-gradient-AS (HGAS, n= 31, MG > 40 mm Hg), normal-flow/low-gradient AS (NF/LG, n= 18, MG <40 mm Hg, SVI >35 ml/m<sup>2</sup>) and low-flow/low-gradient AS (LF/LG, n=28, MG < 40 mm Hg, SVI <35 ml/m<sup>2</sup>).

**Results:** At baseline, longitudinal function was already significantly reduced in the low gradient groups (Figure) and NF/LG and LF/LG groups had significantly more coronary-artery and peripheral-artery disease compared to HGAS. Thus, the low gradient groups faced a vascular and valvular double loading. This was reflected by a significantly higher valvulo-arterial-impedance in LF/LG group resulting in a more pronounced stroke volume reduction (Figure). In contrast, in the HGAS a faster valvular progression could be seen by the increase in peak transvalvular velocity per year (Vmax/y) (HGAS Vmax/y 0.4 $\pm$ 0.3 m/s, NF/LG Vmax/y 0.3 $\pm$ 0.3 m/s, LF/LG Vmax/y 0.1 $\pm$ 0.3 m/s; p<0,001). For clinical outcome acute cardiac decompensation was more frequent in both low gradient groups and in addition patients of these groups were in higher NYHA classes (NYHA III and IV: HGAS 36%, NF/LG 72%, LF/LG 83%; p<0.001). **Conclusions:** The current data suggests that high gradient and low gradient AS progresses differently. In AS patients with a high gradient physiology the valve is the primary problem leading to a fast reduction in aortic valve area. In contrast, low gradient AS is a systemic disease with valvular and vascular afterload stress, resulting in a slower AS progression but with subsequent worsening of myocardial function and clinical outcome.

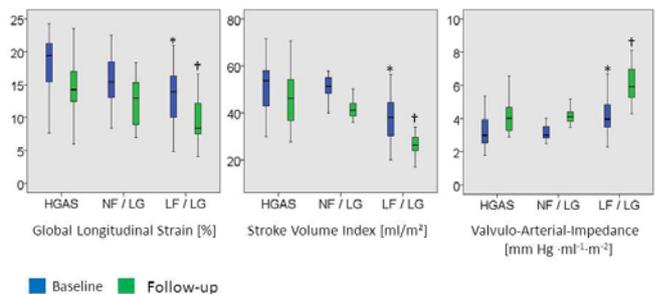


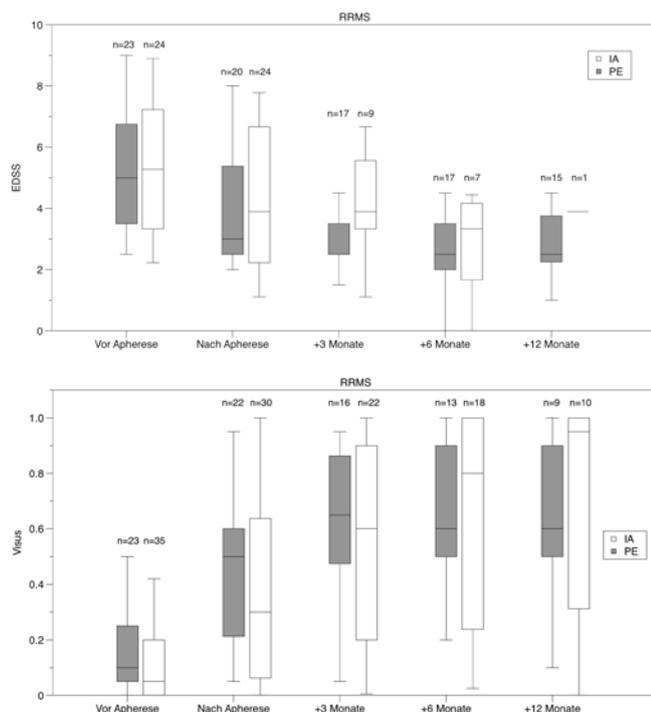
Figure: Changes in Parameters from Baseline to Follow-Up. \* denotes significant differences in Baseline values vs. HGAS (p<0.05). † denotes significant differences between Follow-up values vs. HGAS (p<0.05). HGAS= High gradient aortic valve stenosis, NF/LG= Normal-Flow/Low-Gradient Aortic Valve Stenosis, LF/LG=Low-Flow/Low-Gradient Aortic Valve Stenosis.

## Nephrologie

## YIA06

**Immunadsorption vs. Plasmaaustausch zur Behandlung Steroid-refraktärer neuroinflammatorischer Erkrankungen**J. Mühlhausen<sup>1</sup>, B. Kitze<sup>2</sup>, E. Mauch<sup>3</sup>, H. Helms<sup>4</sup>, F. Heigl<sup>5</sup>, M. Bähr<sup>2</sup>, G. Müller<sup>6</sup>, M. Koziolok<sup>1</sup><sup>1</sup>Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland<sup>3</sup>Fachklinik für Neurologie Dietenbronn, Schwendi, Deutschland<sup>4</sup>Georg-August-Universität Göttingen, Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland<sup>5</sup>MVZ Kempten-Allgäu, Nephrologie, Kempten, Deutschland<sup>6</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

Der Plasmaaustausch (plasma exchange, PE) ist fester Bestandteil nationaler sowie internationaler Leitlinien zur Behandlung Steroid-refraktärer Schübe einer Multiplen Sklerose (MS). Für die Immunadsorption (IA) gibt es bislang weniger Evidenzen. Wir untersuchten retrospektiv die Daten von 140 Patienten mit Steroid-refraktären Schüben einer neuroinflammatorischen Erkrankung, die mit PE oder IA behandelt wurden, im Hinblick auf Effektivität und Komplikationen. Je nach klinischer Symptomatik wurde der EDSS (Expanded Disability Status Scale) oder der Nahvisus zu folgenden Zeitpunkten dokumentiert: Vor Apherese, einen Tag nach letzter Apheresebehandlung, 3, 6 sowie 12 Monate nach Apheresetherapie. Das Ansprechen auf die Therapie (responding) wurde definiert als Erreichen eines Visus von 0,5 bzw. eines EDSS-Abfalls um 1 Punkt nach 3 oder 6 Monaten. Alle Patienten wurden je nach zu Grunde liegender Diagnose in 3 Subgruppen eingeteilt: Schubförmige MS (Relapsing remitting MS, RRMS, n=94), Primär/Sekundär progrediente MS (PP/SPMS, n=33) und Neuromyelitis Optica (NMO, n=13). 73 Patienten bekamen einen PE gegenüber 67 Patienten mit IA. Der EDSS (alle Subgruppen) fiel von  $5,5 \pm 1,9$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) vor Apherese auf  $3,6 \pm 2,3$ , ( $p < 0,01$ ) während der mittlere Visus sich von  $0,16 \pm 0,19$  auf  $0,62 \pm 0,37$  nach 6 Monaten ( $p < 0,01$ ) verbesserte (Verlauf in RRMS-Kohorte s. Abb 1+2).



Die Ansprechrate betrug in der RRMS-Gruppe 73,5 % (50 von 68 Patienten), in der PP/SPMS-Gruppe 50 % (11 von 22 Patienten) sowie 66,7 % in der NMO-Gruppe (8 von 12 Patienten). Responder und Non-Responder unterschieden sich im Hinblick auf das Patientenalter ( $34,8 \pm 13,7$  vs.  $41,4 \pm 11,5$  Jahre;  $p=0,02$ ), ein kürzeres Zeitintervall zwischen initialer Symptomatik und Apheresebeginn ( $28,5 \pm 15,8$  vs.  $44,7 \pm 45,1$  Tage;  $p=0,01$ ) bzw. zwischen Steroid-Therapie und Apheresebeginn ( $20 \pm 15,5$  vs.  $34,5 \pm 43,5$  Tage;  $p=0,02$ ). Der Vergleich der beiden Aphereseverfahren ergab keinen signifikanten Unterschied in der Ansprechrate ( $p=0,65$ ), unabhängig von der Patientengruppe, sowie in der Rate an Nebenwirkungen (15 von 386 PE-Behandlungen (3,9 %) versus 14 von 393 IA-Behandlungen (3,6%),  $p=0,96$ ). Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse eine Äquivalenz der IA im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit gegenüber dem Plasmaaustausch bei neuroinflammatorischen Indikationen. Ein niedriges Patientenalter sowie ein früher Apheresebeginn sind Prädiktoren im Hinblick auf den Therapieerfolg.

## Pneumologie

## YIA07

**microRNA-Profil in bronchialen Lavageproben von Patienten mit Lungenkarzinom unterscheiden sich signifikant von Patienten ohne Lungenkarzinom und von Pneumonien**A. Tufman<sup>1</sup>, F. Gamarra<sup>1</sup>, R. Kiefl<sup>1</sup>, L. Schröder<sup>2</sup>, S. Kaduthanam<sup>2</sup>, K. Schrödl<sup>1</sup>, F. Tian<sup>1</sup>, R. Kuner<sup>2</sup>, R. Huber<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL CPC-M), München, Deutschland<sup>2</sup>AG Krebsgenomforschung, Abteilung Molekulare Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL TLRC), Heidelberg, Deutschland

**Einleitung:** Biomarker werden bei der Diagnosestellung sowie Therapieplanung bei unterschiedlichen Krankheiten und insbesondere bei Tumoren immer wichtiger. MicroRNAs (miRNAs) sind kurze regulatorische Ribonukleinsäure (RNA)-Moleküle, die die Expression von Genen und Aktivität von Signalwegen modifizieren. Die Expression von einzelnen miRNAs könnte bei Lungenkarzinom prognostisch bzw. prädiktiv relevant sein. miRNAs weisen eine hohe Stabilität in unterschiedlichen Proben auf, jedoch wurden miRNAs in bronchialer Lavage bislang wenig untersucht. Wir stellen hier erste Ergebnisse einer Studie vor, in der miRNAs in Lavageproben von Lungenkrebspatienten, Patienten mit Pneumonie 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  $-20^\circ\text{C}$  eingefroren. In der Pilotstudie wurden zwei aufgetaute 200  $\mu\text{l}$  Aliquots von vier Patienten mittels sechs qPCR-Experimenten analysiert. Spike-in miRNAs (*C. elegans*) dienten zur Standardisierung. Zusätzlich wurde RNA U6B als interne Kontrolle gemessen. Nach der Pilotstudie wurden weitere Lavageproben mittels miRNA-Arrays analysiert und die Expression von einzelnen miRNAs zwischen klinisch-definierten Patientengruppen verglichen. **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 and -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 28 weiteren Patienten Lavageproben aufgearbeitet. RNA wurde extrahiert und mittels miRNA-Arrays analysiert. **Gesamtgruppe:** Durchschnittsalter 58,3 Jahren, 62,5% Männer, NS-CLC: 10 (31%), OPB: 8 (25%), Pneumonie: 12 (38%), Abstoßung: 1, Sarkoidose: 1. Bei dem Vergleich von Lungenkarzinom mit OPB wurden signifikante Unterschiede in der Expression von 8 miRNAs identifiziert

(miR-155, miR-636, miR-222, miR-142-5p, miR-19a, miR-212, miR-345 und miR-145). Bei dem Vergleich von Lungenkarzinom mit OPB/Pneumonie war die Expression von miR-155 signifikant unterschiedlich, und bei dem Vergleich von Pneumonie mit OPB waren miR-28-5p, miR-223 und miR-652 signifikant. **Diskussion und Schlussfolgerung:** miRNAs konnten in allen Lavageproben reproduzierbar gemessen werden. Die Expression einzelner miRNAs variierte signifikant zwischen den untersuchten Krankheitsgruppen. miRNAs in Lavageproben könnten bei Diagnose und Nachsorge von Patienten mit Lungenkarzinom wertvolle Biomarker werden. Jedoch müssen die aktuellen Ergebnisse in weiteren Kohorten validiert werden.

## Rheumatologie

### YIA08

#### Untersuchung der Wirksamkeit biomechanischer Stimulations-therapie bei Fibromyalgie-Syndrom – eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Pilotstudie

S. Cebulla<sup>1</sup>, U. Lange<sup>2</sup>, U. Müller-Ladner<sup>1</sup>, I. Tarner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kerckhoff Klinik Bad Nauheim, Justus-Liebig-Universität Giessen, Abt. für Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Bad Nauheim, Deutschland

<sup>2</sup>Justus-Liebig-Universität Gießen, Professur für Rheumatologie, Osteologie und physikalische Medizin, Bad Nauheim, Deutschland

**Hintergrund:** Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist eine Erkrankung unklarer Ätiologie, die charakterisiert ist durch chronische Schmerzen des Bewegungssystems, lokalisierte Areale mit gesteigerter Druckempfindlichkeit (tender points) in der Nähe von Sehnenansätzen und vegetative Begleitsymptome. Als potentielle Pathomechanismen werden endokrine Dysbalance, Mechanismen einer peripheren und zentralen Schmerzsensibilisierung und eine small fibre neuropathy diskutiert. Physikalische Maßnahmen gehören zu den wichtigsten Therapieprinzipien. Durch Ganzkörper-Vibrationstherapie wurde in jüngeren Studien eine Reduktion der Schmerzen und eine Verbesserung von Lebensqualität und Muskelkraft bei FMS erzielt. Mit der aktuellen Studie wurde die Wirksamkeit einer lokalen Vibrationstherapie, der sog. biomechanischen Stimulation (BMS), auf den lokalisierten Schmerz an tender points, den globalen Schmerz und die Funktion untersucht. Bei der BMS handelt es sich um mechanische, longitudinal auf den Körper übertragene Schwingungen, durch die ein Aufwärmen der Muskulatur und eine anti-ödematöse Wirkung bei ca. 20 Hz sowie analgetische Effekte bei 30-33 Hz erzielt werden.

**Methodik:** Von 39 eingeschlossenen Patienten konnten 28 behandelt werden. Nach Randomisierung erhielten 13 Frauen und 2 Männer (mittleres Alter  $56,1 \pm 7,4$  Jahre) über 6 Wochen dreimal wöchentlich für je 20 Minuten eine BMS der tender points der Ellbogenregion sowie 10 Frauen und 3 Männer (mittleres Alter  $53,2 \pm 9,8$  Jahre) nach gleichem Schema eine Scheinbehandlung mit abgekoppelter BMS-Sonde durch einen gegenüber FMS-Schweregrad und Therapiewirkung verblindeten Behandler. Untersucht wurden Anzahl/Lokalisation der tender points, lokaler und globaler Schmerz (visuelle Analogskala), fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), Muskelkraft der Hände und Unterarme, FIBRO change scale und unerwünschte Ereignisse (UE) durch einen gegenüber der Behandlung verblindeten Untersucher.

**Ergebnisse:** Vor Behandlungsbeginn bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. Geschlechterverteilung, Alter, Schmerz, Kraft und FIQ. Für keinen der untersuchten Parameter wurde innerhalb der Behandlungsgruppen am Ende der 6wöchigen Behandlungs- sowie der 12wöchigen Nachbeobachtungsphase eine signifikante Veränderung festgestellt. Ein Teil der Patienten beider Gruppen berichtete eine Verbesserung, ein Teil eine Verschlechterung und ein Teil keine Veränderung. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen. Die meisten Patienten beurteilten die Behandlung als angenehm. Je ein Patient der BMS- und

Plazebogruppe berichtete eine akute Schmerzzunahme während der Behandlung, ansonsten kam es nicht zu therapiessoziierten UE. Die Patienten waren nicht in der Lage, ihre Gruppenzugehörigkeit festzustellen. **Schlussfolgerung:** Trotz guter Verträglichkeit ist BMS der tender points nicht geeignet, die lokalen oder globalen Beschwerden und die Funktion bei FMS-Patienten positiv zu beeinflussen.

## Geriatric

### YIA09

#### Förderung der kognitiven Aktivität im Alter: Einflussfaktoren auf die Nutzung einer internetbasierten kognitiven Trainingsplattform für Senioren.

J. O'Sullivan<sup>1</sup>, C. Tegeler<sup>1</sup>, M. Haesner<sup>1</sup>, A. Steinert<sup>1</sup>, G. Lämmel<sup>1</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité Universitätsmedizin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

Aufgrund des *altersbedingten Abbaus der kognitiven Leistungsfähigkeit* kann es im höheren Lebensalter zu Funktionseinschränkungen im Alltag kommen. Interventionen, die auf den Erhalt und die Förderung des geistigen Funktionsniveaus abzielen gewinnen daher zunehmend an Bedeutung. *Computerbasiertes kognitives Training* bietet eine Möglichkeit, um einem altersbedingten Fähigkeitsverlust entgegenzuwirken und leistet somit einen entscheidenden Beitrag zum Erhalt der Selbstständigkeit und Erhöhung der Lebensqualität im Alter. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel des Projekts „LeVer – Lernen gegen das Vergessen“ eine altersgerechte, internetbasierte Plattform für kognitives Training zu entwickeln. Diese bietet Senioren die Möglichkeit, ein abwechslungsreiches und wissenschaftlich fundiertes kognitives Trainingsprogramm in ihrem häuslichen Umfeld zu absolvieren. Im Rahmen des konzipierten Trainingsprogramms werden kognitive Übungen durchgeführt mit dem Ziel, die Leistung in den Teilbereichen *Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und sprachliche Fähigkeit* zu steigern. Die Übungen zeichnen sich durch eine *adaptive Anpassung der Aufgabenschwierigkeit* sowie eine transparente Rückmeldung der Leistung aus. Weiterhin umfasst das Training *psychoedukative Komponenten* zur Vermittlung von alltagsrelevanten Strategien zur Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit. Um jedoch spürbar von dem kognitiven Training profitieren zu können, muss die Bedienung der Plattform und die Durchführung des Trainings für die Zielgruppe einfach und verständlich sein. Um zu untersuchen, welche Faktoren in diesem Zusammenhang relevant sein können, wurde eine Laborstudie mit N=50 Probanden (M=70,92; SD=6,09) durchgeführt. Neben einer neuropsychologischen Untersuchung mittels Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (Morris et al., 1989) wurden weitere Faktoren wie räumliches Vorstellungsvermögen sowie Technikaffinität und -akzeptanz erfasst. Im Fokus der Untersuchung standen Bedienbarkeit und Akzeptanz der entwickelten Plattform. Dazu sollten die Probanden verschiedene, standardisierte Aufgaben, wie z.B. das Starten einer kognitiven Übung oder das Verfassen einer Nachricht, selbstständig durchführen. Insgesamt zeigten die Senioren, von denen die Hälfte unter leichten kognitiven Beeinträchtigungen litt (MMSE  $\leq 28$ ), keine wesentlichen Schwierigkeiten bei der Bedienung der Plattform und der Bearbeitung der vorgegebenen Aufgaben. Detaillierte Ergebnisse der Laborstudie werden berichtet sowie ein Ausblick auf eine großangelegte Feldstudie zur Evaluation des gesamten Trainingskonzeptes gegeben. Darin werden N=80 Probanden (40 Personen mit MCI; 40 gesunde Senioren) das LeVer – Training über zwei Monate in ihrem häuslichen Umfeld durchführen. Neben einer Verbesserung der direkt trainierten Fähigkeiten, werden darüber hinausgehende, *subjektiv und objektiv messbare Transfereffekte* angestrebt.

## Infektiologie

### YIA10

#### Hypoxie und der Hypoxie-induzierte Faktor HIF-1alpha regulieren die angeborene Immunantwort in Atemwegsepithelzellen

M. Polke<sup>1</sup>, P. Lepper<sup>1</sup>, A. Kamyschnikow<sup>1</sup>, F. Langer<sup>2</sup>, D. Monz<sup>3</sup>, R. Bals<sup>1</sup>, C. Beisswenger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Thorax- und Herz-Gefäß-Chirurgie, Homburg/Saar, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg/Saar, Deutschland

**Einleitung:** Akute und chronische Lungenerkrankungen wie die Pneumonie, Zystische Fibrose und COPD gehen mit einer mukosalen und systemischen Hypoxie einher. Bakterielle und virale Infektionen führen zu Exazerbationen dieser Erkrankungen. Angeborene Immunfunktionen von Atemwegsepithelzellen verhindern die Kolonisation und Infektion der Lunge mit Pathogenen. Es war das Ziel dieser Arbeit, die Funktion von Hypoxie und HIF-1alpha bei der Regulierung angeborener Immunmechanismen von Atemwegsepithelzellen aufzuklären. **Methoden:** Primäre Atemwegsepithelzellen und die bronchial, epitheliale Zelllinie Calu-3 wurden unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen (2% Sauerstoff) kultiviert und mit Bakterien und bakteriellen Faktoren inkubiert. HIF-1alpha wurde mit siRNA herunter reguliert. Die Expression und Abgabe von Entzündungsmediatoren und antimikrobiellen Peptiden wurde mit ELISA und qRT-PCR gemessen. Mäuse wurden der Hypoxie ausgesetzt und mit hitzeinaktivierten *Pseudomonas aeruginosa* infiziert. **Ergebnisse:** Unter Hypoxie wurden signifikant weniger Entzündungsmediatoren (IL-6, IL-8, IP-10) und das antimikrobielle Peptid hBD-2 in Atemwegsepithelzellen nach Inkubation mit *P. aeruginosa* und Toll-like-Rezeptor-Liganden (Flagellin, PolyI:C) gebildet und abgegeben. Der Knockdown von HIF-1alpha in Atemwegsepithelzellen führte zu einer erhöhten Expression dieser Faktoren unter normoxischen und hypoxischen Bedingungen. Die Entzündungsantwort in den Lungen von Mäusen, die mit hitzeinaktivierten *P. aeruginosa* infiziert wurden, war signifikant geringer. **Diskussion:** Diese Daten zeigen, dass Hypoxie die angeborene Immunantwort von Atemwegsepithelzellen über HIF-1alpha reguliert und die Aktivierung von Atemwegsepithelzellen durch bakterielle und virale Pathogene vermindert.

## Intensiv- und Notfallmedizin

### YIA11

#### Einflussfaktoren auf das Outcome von ambulanten Patienten mit symptomatischer Lungenarterienembolie

S. Werth<sup>1</sup>, V. Kamvissi<sup>2</sup>, T. Stange<sup>3</sup>, E. Kuhlisch<sup>3</sup>, N. Weiss<sup>1</sup>, J. Beyer-Westendorf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Universitäts Gefäßzentrum und Medizinische Klinik III - Bereich Angiologie, Dresden, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, Deutschland

<sup>3</sup>Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, Dresden, Deutschland

**Hintergrund:** In den aktuellen Leitlinien wird für Niedrig-Risiko-Patienten mit Lungenarterienembolie (LAE) eine ambulante Therapie als machbare Alternative gesehen. Es ist nur wenig bekannt über den Anteil der LAE-Patienten, die in der täglichen Routine für eine ambulante Behandlung geeignet sind. **Ziel der Arbeit:** Evaluierung von Risikofaktoren für Mortalität, Rezidivthromboembolie, pulmonale Hypertonie und Blutungen im 6-Monats-Follow-Up. **Patienten/Methoden:** Mono-

zentrische, retrospektive Kohortenstudie in 439 konsekutiven LAE-Patienten, welche ambulant (OP), teilstationär (ED) oder vollstationär (IH) behandelt wurden. Es wurden die Ereignisraten bezüglich Rezidiv-VTE, Blutung, pulmonale Hypertonie oder Tod wurden für das Follow-Up für sechs Monate nach der LAE-Diagnose erhoben, sowie uni- und multivariate Analysen zur Identifikation von Risikofaktoren für das Erreichen der Outcomes durchgeführt. **Ergebnisse:** Die Behandlungssubgruppen beinhalten 49 ambulante (11,2%), 62 teilstationäre (14,1%) und 328 vollstationäre Patienten (74,7%). Die Ereignisraten nach 6 Monaten betragen 3,9% für Rezidiv-VTE (95% CI 2,3-6,1, ähnlich für die Subgruppen), 5,2% für pulmonale Hypertonie (95% CI 3,3-7,8, ähnlich für die Subgruppen) und 10,7% für Mortalität (95% CI 8,0-14,0). Die Mortalitätsrate war signifikant höher für IH-Patienten (14,0%; 95% CI 10,5-18,3) verglichen mit OP (0%; 95% CI 0,0-7,3) oder ED-Patienten (1,6%; 95% CI 0,0-8,7). Wichtige Risikofaktoren für Mortalität waren Hochrisiko-Patienten nach ESC (OR 8,0), maligne Grunderkrankung (OR 4,6), rechtsventrikuläre Dysfunktion (OR 4,3), Diabetes (OR 4,1), Alter (pro Jahr OR 1,1) und erhöhte INR (Anstieg INR pro 0,1 Einheiten OR 1,5). Eine durchgeführte Thrombolyse reduzierte die Mortalität um 90%. Für die Rezidivthromboembolie zeigte sich eine Risikoreduktion mit steigendem Alter (OR 0,97/LJ). Symptomatische (OR 2,4) und proximale Thrombosen (2,6) sind ebenfalls risikoe erhöhend bezüglich einer erneuten Thromboembolie. Faktoren, die das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie nach 6 Monaten begünstigen, sind: VTE-Anamnese (OR 2,5), RVESP > 40 mmHg (OR 3,0), RHB im EKG (OR 6,6) und Thrombophilie (OR 8,4). **Zusammenfassung:** In der täglichen Routine scheint eine ambulante bzw. teilstationäre Therapie für LAE-Patienten geeignet und sicher in bis zu 25% aller LAE-Patienten bei geringen Ereignisraten im 6-Monats-Follow-Up. Es existieren verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten von Mortalität, Rezidivthromboembolie und pulmonale Hypertonie, welche bei der Entscheidung helfen können, ob eine ambulante Therapie gerechtfertigt ist oder eine symptomatische LAE bei primär ambulanten Patienten hospitalisiert werden muss.

## Epidemiologie/Versorgungsforschung

### YIA12

#### Erlaubt die BIS 2 Formel eine bessere kardiovaskuläre und renale Prognoseabschätzung als die CKD-EPI crea-cyst Formel?

I. Emrich<sup>1</sup>, K. Rogacev<sup>2</sup>, S. Seiler<sup>2</sup>, A. Zawada<sup>1</sup>, D. Fliser<sup>3</sup>, G. Heine<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV; Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg/Saar, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV - Nephrologie, Homburg, Deutschland

Zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels Kreatinin und Cystatin C wurde die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) validiert. Kürzlich wurde in der Berliner Initiative Studie (BIS) eine alternative Schätzformel für über siebzugjährige Menschen etabliert. Ob die Anwendung der neuen Formel eine bessere renale und kardiovaskuläre Prädiktion erlaubt, ist bisher allerdings noch unklar; diese Fragestellung sollte in der prospektiven CARE FOR HOME Studie überprüft werden. 444 CKD Patienten wurden von 2008 bis 2011 in die fortlaufende CARE FOR HOME Studie eingeschlossen. 194 Patienten waren bei Studienbeginn älter als 70 Jahre und wurden für diese Zwischenanalyse untersucht. Bei Studieneinschluss wurden Plasma-Kreatinin und Cystatin C bestimmt und die GFR mittels CKD-EPI Formel und BIS 2 Formel abgeschätzt. Die Zuordnung zu CKD Stadien folgte den KDIGO Empfehlungen (2: eGFR 60 – 90; 3a: eGFR 45-60; 3b: 30-45; 4: 15-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Mittels

jährlicher Nachuntersuchungen wurde das Auftreten sowohl des renalen Endpunktes (GFR-Abfalls um 50% und / oder Dialysepflicht) als auch des kardiovaskulären Endpunktes (koronare, zerebrovaskuläre oder peripher-arterielle Revaskularisation, Apoplex, Myokardinfarkt, Amputation oberhalb des Knöchels, Tod) bis zum 30.06.2013 erfasst. Von 194 CKD Patienten wiesen 164 Patienten nach CKD-EPI und BIS 2 gleiche CKD Stadien auf. 30 Patienten wurden bei Verwendung der BIS 2 Formel reklassifiziert (Hochklassifikation in fortgeschrittenere CKD Stadien: 12 Patienten; Herunterklassifikation in weniger fortgeschrittene CKD Stadien: 18 Patienten). 19 Patienten erlitten bei einer Nachbeobachtung von  $2,4 \pm 1,3$  Jahren ein renales Ereignis. Die Reklassifikation erlaubte keinen prognostischen Benefit, da 1 der 12 hochklassifizierten (schlechte eGFR mit BIS-2) Patienten, jedoch 8 der 18 herunterklassifizierten (bessere eGFR mit BIS-2) Patienten den renalen Endpunkt erreichten (Net Reclassification Index: -37,4 %). 52 Patienten erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis; auch hier erlaubte die Reklassifikation keinen prognostischen Benefit, da nur 3 von 12 hochklassifizierten Patienten, jedoch 9 von 18 herunterklassifizierten Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten (Net Reclassification Index: -11,5 %). In der CARE FOR HOME Studie erlaubt die BIS-2 Formel keine bessere renale und kardiovaskuläre Prognoseabschätzung. Aufgrund ihrer kleinen Studiengröße müssen diese Ergebnisse in unabhängigen Kohorten überprüft werden.

## Poster

### Angiologie

#### P001

#### Growth differentiation factor 15 and follistatin-like 1 for prediction of adverse limb events in peripheral artery disease

C. Wida<sup>1</sup>, T. Kempf<sup>1</sup>, A. Guba-Quint<sup>1</sup>, J. Palmisano<sup>2</sup>, R. Eberhardt<sup>3</sup>, N. Gokce<sup>3</sup>, J. Vita<sup>3</sup>, N. Hamburg<sup>3</sup>, K. Wollert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Boston University School of Public Health, Boston, USA

<sup>3</sup>Boston University School of Medicine, Evans Department of Medicine and Whitaker Cardiovascular Institute, Boston, USA

**Background:** Peripheral artery disease (PAD) is a highly prevalent manifestation of atherosclerosis. Patients with PAD have a high risk of adverse limb events including worsening symptoms, critical limb ischemia, and amputation. Although clinical risk factors have been identified, prediction of adverse limb events remains challenging. The added value of biomarkers in this context is unknown. Here, we explored the prognostic value of growth differentiation factor 15 (GDF-15) and follistatin-like 1 (FSTL1) in PAD. GDF15 is a stress-responsive cytokine that is induced in situations of inflammation and tissue injury. FSTL1 is a positive regulator of GDF-15 expression and both proteins may function within a cytokine network. The circulating concentrations of both provide prognostic information in acute coronary syndrome and heart failure. **Methods and results:** We obtained serum from 245 patients with PAD (ankle brachial index, ABI <0.9 or prior limb revascularization) treated at Boston Medical Center. Patients had a median age of 66 (range 39-87) years; 140 (57%) were male. We measured GDF-15 and FSTL1 by validated immunoluminometric assays, and followed the patients for 2 years. 52 patients (21%) experienced adverse limb events defined by new or worsening claudication, de novo stenosis or restenosis, lower extremity revascularization, graft or stent failure, critical limb ischemia, or amputation. Both biomarkers were significantly correlated with an impaired walking ability (walking impairment questionnaire) and a reduced ABI. Patients who developed adverse limb events had higher GDF-15 and FSTL1 concentrations than patients who did not (GDF-15 2678 [IQR 1757-4299] vs. 1965 [1490-2685] ng/L,  $P=0.005$ ; FSTL1 11.41 [9.32-14.11] vs. 9.95 [8.35-12.79] mg/L,  $P=0.03$ ). Increasing concentrations of GDF-15 and FSTL1 were associated with the risk of adverse limb events (HR per 1 SD increase in ln GDF15 2.0 [95% CI 1.3-3.0],  $P=0.002$ ; HR per 1 SD increase in ln FSTL1 2.7 [95% CI 1.1-6.6],  $P=0.02$ ). GDF-15 remained associated with adverse limb events after adjustment for clinical risk factors including age, gender, race, ABI, renal function, and other cardiovascular disease (HR 1.8 [95% CI 1.1-3.1],  $P=0.02$ ) whereas FSTL1 did not ( $P=0.07$ ). Addition of GDF-15 to this model markedly improved the area under the ROC curve (AUC) (0.70 vs. 0.65,  $P=0.04$ ). Improvement in discrimination was confirmed by an IDI of 0.03 (95% CI 0.01-0.05). Upon addition of GDF-15 to the clinical model, a net 41% of the patients without adverse limb events were reclassified to lower risk, and a net 12% of patients with events were reclassified to higher risk, resulting in a total continuous net reclassification improvement (NRI) of 0.53 (95% CI 0.21-0.82). **Conclusion:** The circulating concentrations of GDF-15 and FSTL1 are associated with future adverse limb events in PAD. GDF-15 provides prognostic and discriminatory information beyond established clinical risk factors.

## P002

**Elevated myeloperoxidase plasma concentrations in patients with Alzheimer's disease. A possible link of vascular inflammation and atherosclerosis with amyloid deposition.**S. Tzikas<sup>1</sup>, D. Schlak<sup>2</sup>, F. Miriam<sup>1</sup>, K. Sopova<sup>3</sup>, H. Trappe<sup>1</sup>, K. Stellos<sup>3</sup>, C. Laske<sup>2</sup><sup>1</sup>Ruhr-Universität-Bochum / Marienhospital Herne, II. Medizinische Klinik, Herne, Deutschland<sup>2</sup>Universität Tübingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen, Deutschland<sup>3</sup>J.W. Goethe Universität, Medizinisch Klinik III / Kardiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

**Background:** Growing evidence suggests that the health of the brain is closely associated to the overall health of the cardiovascular system and the presence of vascular and parenchymal inflammation has been suggested as the link between Alzheimer's disease (AD) and atherosclerosis. However, even though the link between MPO and vascular inflammation is well established, MPO has not yet been adequately examined as a biomarker in the setting of neurovascular inflammation, which is a fundamental finding in AD. In the present pilot-study we investigated plasma concentrations of myeloperoxidase (MPO) and its possible association with plasma amyloid-beta (A $\beta$ ) 1-42/1-40 ratio in AD patients and elderly healthy controls (HC). **Methods:** The study sample included 28 AD patients and 27 elderly individuals with a normal cognitive status as a control group. The Mini-Mental Status Examination (MMSE) was used to determine the global cognition. MPO, A $\beta$ 1-40 and A $\beta$ 1-42 plasma concentrations were measured by enzyme linked immunoabsorbent assays. **Results:** A total of 55 subjects were enrolled in the study; 28 patients with AD and 27 elderly individuals without cognitive impairment. The mean age was 70.3 $\pm$ 9.7, 50.9% of the enrolled subjects were male. AD patients showed significantly higher plasma concentrations of MPO in comparison to healthy elderly controls (AD vs. healthy elderly controls (mean  $\pm$  SD): 132.8 $\pm$ 114.8 ng/mL vs. 55.0 $\pm$ 42.6 ng/mL; p=0.002). MPO plasma concentrations showed a significant positive correlation in the whole sample with the presence of AD (p=0.428, p<0.001) and its stage (p=0.331; p=0.013) as well as with plasma concentrations of A $\beta$  1-42 (p=0.406; p=0.004) and A $\beta$  1-42/1-40 ratio (p=0.354; p=0.013). In a binary logistic regression model plasma MPO concentrations were independently associated with the presence of AD (p=0.014). In a ROC analysis MPO showed an area under the curve (AUC) of 0.745 for the diagnosis of AD. **Conclusion:** AD patients showed significantly increased plasma levels of MPO, which could be an important molecular link between atherosclerosis and AD. Further studies should evaluate whether MPO may also be a useful biomarker and potential new treatment target in AD.

## P003

**Die Gabe von Statinen war in den Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE mit einer nicht signifikanten Reduktion der Inzidenz von VTE-Rezidiven assoziiert**M. Gebel<sup>1</sup>, M. Prins<sup>2</sup>, A. Lensing<sup>1</sup>, S. Schellong<sup>3</sup><sup>1</sup>Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Deutschland<sup>2</sup>Maastricht University Medical Center, Maastricht, Niederlande<sup>3</sup>Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, II. Medizinische Klinik, Dresden, Deutschland

**Hintergrund:** Mehrere Beobachtungsstudien an Patienten mit einem hohen Risiko für arterielle Gefäßerkrankungen haben gezeigt, dass eine Gabe von Statinen mit einem verminderten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert ist. **Ziel:** Beurteilung des Risikos für rezidivierende VTE bei Patienten mit VTE, die in den Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE mit einem Antikoagulans (Rivaroxaban oder Enoxaparin/Vitamin-K-Antagonist [VKA]) behandelt wurden, in Bezug auf die begleitende Gabe von Statinen. **Messparameter:** Inzidenzen symptomatischer VTE-Rezidive und schwerer Blutungen wurden pro 100 Patientenjahre unter Statintherapie/ohne Statintherapie angegeben. Für jede Behandlungsgruppe (Rivaroxaban versus Enoxaparin/VKA) kam ein proportionales Hazardmodell nach Cox mit der Statintherapie als zeitabhängiger Variable, adjustiert für Aspiringebrauch, Alter, Body-Mass-Index, Herzerkrankungen, Geschlecht und Kreatinin-Clearance zu Baseline, zur Anwendung. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 1509 (18%) der 8240 in EINSTEIN-DVT bzw. EINSTEIN-PE eingeschlossenen Patienten während der Studie mit Statinen behandelt. Diese Patienten hatten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit kardiovaskuläre Erkrankungen (31% versus 10%) und nahmen häufiger Acetylsalicylsäure ein (26% versus 5%). Während der Behandlung mit Statin/Rivaroxaban traten VTE-Rezidive mit einer Inzidenz von 2,0 pro 100 Patientenjahre auf, im Vergleich zu 3,6 ohne Statintherapie (adjustierter Hazard Ratio [HR] 0,62; 95%-KI 0,29 - 1,32). Außerdem kam es unter Statin/Enoxaparin/VKA mit einer Inzidenz von 3,2 pro 100 Patientenjahre zu VTE-Rezidiven, im Vergleich zu 4,0 ohne Statintherapie (adjustierter HR 0,89; 95%-KI 0,47 - 1,69). Schwere Blutungen traten während der Behandlung mit Statin/Rivaroxaban mit einer Inzidenz von 2,2 pro 100 Patientenjahre auf, im Vergleich zu 1,6 ohne Statintherapie (adjustierte HR 0,92; 95%-KI 0,43 - 1,98). Die Rate schwerer Blutungen unter Statin/Enoxaparin/VKA betrug 3,7 pro 100 Patientenjahre, im Vergleich zu 3,0 ohne Statintherapie (adjustierte HR 0,69; 95%-KI 0,36 - 1,32). Aufgrund der Anpassungen im Cox-Regressionsmodell steht die Effektivität dieser Hazard Ratios im Gegensatz zum groben Vergleich der Raten nach Patientenjahren. Dies hängt hauptsächlich damit zusammen, dass Statin-Patienten generell älter sind und die meisten schweren Blutungsereignisse bei ihnen in der Altersgruppe  $\geq$ 60 Jahre auftreten. **Einschränkung:** Dies ist eine Post-hoc-Analyse von Daten, die im Rahmen von zwei randomisierten klinischen Studien erfasst wurden. Da in den Analysen keine randomisierten Gruppen verglichen wurden, sind Verzerrungen möglich (Residual Confounding). **Schlussfolgerungen:** Eine mäßige, jedoch statistisch nicht signifikante Reduktion der VTE-Rezidive bei Patienten mit einer VTE-Behandlung und begleitender Statin-Therapie wurde beobachtet. Diese Reduktion war bei Patienten unter Enoxaparin/VKA und Rivaroxaban vergleichbar.

**P004**

**Welche Aussagekraft hat der vereinfachte PESI-Score bei Patienten mit Lungenembolie unter Rivaroxaban oder einer Standardtherapie?**

P. Erkens<sup>1</sup>, G. Fermann<sup>2</sup>, M. Prins<sup>1</sup>, P. Wells<sup>3</sup>, Á. Pap<sup>4</sup>, A. Lensing<sup>4</sup>, S. Schellong<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Niederlande

<sup>2</sup>University of Cincinnati, Cincinnati, USA

<sup>3</sup>Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Kanada

<sup>4</sup>Bayer HealthCare AG, Wuppertal, Deutschland

<sup>5</sup>Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, II. Medizinische Klinik, Dresden, Deutschland

**Hintergrund:** Der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) wurde für die Standardbehandlung der Lungenembolie mit niedermolekularem Heparin als Initialtherapie und überlappender Einstellung auf Vitamin-K-Antagonisten validiert. Wir evaluierten eine vereinfachte Version des PESI-Scores in einer großen, randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit symptomatischer Lungenembolie mit oder ohne tiefe Venenthrombosen, die Rivaroxaban oder eine Standardtherapie erhielten. Methodik: Die EINSTEIN-PE-Studie war eine offene, randomisierte Phase-III-Studie, in der eine Monotherapie mit Rivaroxaban (15 mg zweimal täglich über 3 Wochen, anschließend 20 mg einmal täglich) und eine Therapie mit subkutanem Enoxaparin und überlappender Einstellung auf einen Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin oder Acenocoumarol, INR-Zielbereich 2,0 - 3,0) über 3, 6 oder 12 Monate bei Patienten mit akuter symptomatischer Lungenembolie verglichen wurde. Zu Baseline wurde der vereinfachte PESI-Score ermittelt, wobei je 1 Punkt für die Faktoren Alter >80 Jahre, anamnestisch bekannte Tumorerkrankung, chronische kardiopulmonale Erkrankung, Herzfrequenz =110 Schläge pro Minute, systolischer Blutdruck <100 mmHg und arterielle Oxyhämoglobinsättigung <90% vergeben wurde. VTE-Rezidive, letale Lungenembolie, Gesamtmortalität und schwere Blutungen nach 7, 14, 30 und 90 Tagen sowie am Ende der gesamten vorgesehenen Behandlungsphase wurden mit dem vereinfachten PESI-Score in Beziehung gesetzt. **Ergebnisse:** Der vereinfachte PESI-Score konnte bei 4831 von 4832 eingeschlossenen Patienten berechnet werden; bei 2589 dieser Patienten (53,6%) betrug der PESI-Score 0, 1775 Patienten (36,7%) hatten einen Score von 1 und 467 Patienten (9,7%) wiesen einen Score von 2 oder 3 auf. Bei keinem Patienten lag der vereinfachte PESI-Score über 3. Die Inzidenz der Ergebnisse in Relation zu Zeitraum, vereinfachten PESI-Score und Therapie sind in der Tabelle angegeben. **Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit einem vereinfachten PESI-Score von 0 oder 1 traten in den ersten 30 Behandlungstagen selten schwerwiegende, klinisch relevante Endpunkte auf; die Werte waren für die Rivaroxaban- und die Standardtherapie vergleichbar. Bei Patienten mit einem vereinfachten PESI-Score von 2 oder höher zeigten sich in beiden Gruppen sowohl zu Beginn als auch im weiteren Verlauf der Behandlungsphase häufiger unerwünschte Endpunkte.

**Tabelle:** Inzidenz der Endpunkte in Relation zu Zeitraum, vereinfachten PESI-Score und Therapie (LE: Lungenembolie; VTE: venöse Thromboembolie).

Endpunkt/ Zeitraum	Therapie	Bis Tag 7			Bis Tag 14			Bis Tag 30			Bis Tag 90			Gesamter Zeitraum		
PESI-Score	-	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
VTE-Rezidiv, %	Rivaroxaban	0,4	0,2	1,6	0,6	0,7	1,6	0,8	1,0	1,6	1,4	1,4	2,5	1,9	1,8	3,7
	Standard	0,3	0,4	1,3	0,5	0,7	2,2	0,7	1,1	3,6	1,1	1,4	4,5	1,4	1,8	4,9
Tödliche LE, %	Rivaroxaban	0	0	0,4	0	0,1	0,4	0	0,2	0,4	0,2	0,2	1,2	0,2	0,3	2,0
	Standard	<0,1	0,1	0,9	0,2	0,1	0,9	0,2	0,2	0,9	0,2	0,2	0,9	0,2	0,2	1,3
Gesamt- mortalität, %	Rivaroxaban	0	0,1	1,2	0	0,1	0,6	0	0,8	4,1	0,5	1,4	5,7	0,6	2,8	9,8
	Standard	<0,1	0,1	1,8	0,2	0,2	2,2	0,2	0,8	3,1	0,3	1,3	6,3	0,5	2,2	10,8
Schwere Blutungen, %	Rivaroxaban	0,3	0	0,8	0,5	0,1	0,8	0,5	0,3	0,8	0,7	0,7	1,2	0,9	1,1	2,1
	Standard	0,2	0,6	1,4	0,5	0,9	1,8	0,7	1,1	3,2	0,8	1,8	3,6	1,2	2,8	5,4

**P005**

**Comparison of brachial flow-mediated vasodilation, reactive hyperemia and carotid intima-media thickness in healthy young and elderly subjects and patients with diagnosed peripheral arterial disease**

B. de Alencar Viana Hammer<sup>1</sup>, B. Taute<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin III Arbeitsbereich Angiologie, Halle, Deutschland

**Introduction:** The vascular endothelium plays a major role in the maintenance of vascular health. The impairment of its function is one of the initial steps in the atherosclerotic process, being the aging process and the peripheral arterial disease (PAD), a major expression of atherosclerosis, associated with the endothelial dysfunction. The brachial flow-mediated vasodilation (FMD) and the reactive hyperemia (RH) are usually used as markers of the endothelial function, while the carotid intima-media thickness (IMT) is able to identify precocious structural abnormalities in the artery. The main objective from this study is to determine through these ultrasonographic markers how the aging process and the PAD influence the endothelial dysfunction, demonstrating the importance of these examinations in the early diagnosis of atherosclerosis. **Material and Methods:** 20 young healthy subjects (22,45±2,96 years-old; male: 30%) were included in the young group (YG). For the healthy elderly group (HEG), 20 subjects (67,10±2,90 years-old; male: 40%) were recruited. These both groups were used as control groups for the group with peripheral arterial disease (PADG), where 20 patients (63,60±8,36 years-old; male: 80%; 55% in stage IIa) were included. All subjects and patients answered a questionnaire about their health and lifestyle. The ankle brachial index (ABI), FMD, IMT were measured. The RH was estimated by the evaluation of the resistance index (RI). **Results:** Between the cardiovascular risk factors the arterial hypertension ( $p<0,001$ ), the hypercholesterolemia ( $p<0,001$ ), the lack of physical activity ( $p=0,001$ ) and the nicotine abuse ( $p=0,014$ ) were more frequent in the PADG. The CCA IMT increased with age and diagnose of PAD (YG vs. HEG,  $p<0,001$ ; YG vs. PADG,  $p<0,001$ ; HEG vs. PADG,  $p=0,002$ ). The decrease of the relative FMD was statistically significant between the YG and the HEG ( $p=0,039$ ) as well as between the YG and the PADG ( $p<0,001$ ), presenting a tendency of decrease between the two elderly groups, though not statistically significant ( $p=0,062$ ). The decrease of RI between the YG and the HEG was not statistically significant ( $p=0,387$ ), though between the YG and the PADG it was significant ( $p<0,001$ ), as well as between the two elderly groups ( $p=0,017$ ). The correlation between the IMT and the FMD was inverted though not statistically significant in the HEG and PADG ( $p=0,831$ ). **Discussion:** The lifestyle can influence the beginning of cardiovascular diseases, being the nicotine abuse one of the major risk factors for the development of PAD. Although the relation between FMD and IMT could not be established, the combined use of these non-invasive methods can diagnose precocious PAD and cardiovascular disease, being able to have a more effective secondary prevention and decreasing the medical treatment costs that would happen with more severe diseases.

## P006

**Einfluss der Barorezeptoraktivierungstherapie auf den zentralen Blutdruck**

M. Wallbach<sup>1</sup>, L. Lehnig<sup>1</sup>, C. Schroer<sup>1</sup>, S. Lüders<sup>2</sup>, D. Patschan<sup>1</sup>, S. Patschan<sup>1</sup>, H. Helms<sup>3</sup>, G. Müller<sup>1</sup>, R. Wachter<sup>1</sup>, M. Koziolok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

<sup>2</sup>St.-Josefs-Hospital, Cloppenburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland

<sup>4</sup>Georg-August-Universität Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland

**Zielstellung:** Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass eine erhöhte Sympathikusaktivität und arterielle Gefäßsteifigkeit eine Rolle in der Entwicklung der arteriellen Hypertonie und deren Folgeerkrankungen spielen. Erhöhter zentraler Blutdruck, Augmentationsindex und Pulswellengeschwindigkeit stellen unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss der Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) auf die zentrale Hämodynamik zu untersuchen. **Methoden:** 30 Patienten, die trotz polypharmakologischer Strategien inklusive Life-style Modifikation eine therapierefraktäre Hypertonie und arteriellen Blutdruck über dem Zielbereich aufweisen, wurden prospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossen. Zur BAT wurde das Barostim neoTM (CVRx) mit individueller Anpassung der programmierten Parameter während der ersten Monate verwendet. Die Applanationsstomometrie der Arteria radialis sowie die Pulswellenanalyse wurden für die Ableitung der zentralen Blutdrücke und hämodynamischen Indices (zentraler Blutdruck, Augmentation Index, Pulswellengeschwindigkeit) zum Zeitpunkt 0 sowie für die Messungen 6 Monate nach Beginn der BAT verwendet. **Ergebnisse:** Aktuell haben 16 Patienten die 6-Monats-Visite beendet. Bis April 2014 werden alle 30 Patienten die Follow-up-Visite durchlaufen haben. Durch die BAT konnte der ambulante systolische und diastolische Blutdruck signifikant reduziert werden (von  $176,0 \pm 25,2$  auf  $140,6 \pm 25,6$  mmHg und von  $90,4 \pm 15,1$  auf  $80,9 \pm 12,3$  mmHg; beide  $p=0,05$ ), während die Anzahl der Antihypertensiva signifikant von  $6,5 \pm 1,5$  auf  $5,7 \pm 1,9$  ( $p=0,05$ ) reduziert werden konnte. Der zentrale systolische und diastolische Blutdruck konnte signifikant reduziert werden ( $143,5 \pm 33,1$  vs.  $123,0 \pm 23,9$  mmHg ( $p=0,05$ ),  $88,8 \pm 18,9$  vs.  $72,9 \pm 13,9$  mmHg ( $p=0,05$ )). Ebenfalls kam es zu einer signifikanten Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit ( $10,7 \pm 3,0$  auf  $8,5 \pm 2,4$  m/s ( $p<0,01$ )). Darüber hinaus zeigte sich eine trendhafte Verbesserung des Augmentationsindex bei einer Herzfrequenz von 75/min sowie der subendokardialen Viabilität (SEVR) ( $25,8 \pm 10,7$  vs.  $21,4 \pm 9,6$  ( $p=0,147$ ) und  $141 \pm 31$  auf  $148 \pm 30\%$  ( $p=0,145$ )). **Schlussfolgerung:** Neben der Absenkung des peripheren Blutdrucks könnte die BAT auch zentrale hämodynamische Parameter, wie den zentralen Blutdruck, die Pulswellengeschwindigkeit und den SEVR verbessern und könnte somit einen Beitrag zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos bei Hochrisiko-Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie leisten.

## P007

**Die akute Beinischämie nach intravaskulärer Heroin-Injektion**

M. Akin<sup>1</sup>, H. Oswald<sup>1</sup>, I. Akin<sup>2</sup>, J. Bauersachs<sup>1</sup>, M. Brehm<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Mannheim, I. Med. Klinik, Mannheim, Deutschland

**Einleitung:** Eine akute Extremitätenischämie nach intraarterieller Applikation von Drogen stellt einen vaskulären Notfall dar. Aufgrund des Fehlens evidenzbasierter Richtlinien ist man gehalten sich bei der Therapie am zugrunde liegenden Pathomechanismus zu orientieren. **Fallbericht:** Ein 32-jähriger Patient stellte sich mit akuten Beinschmerzen sowie livider Verfärbung und Marmorierung der Haut am gesamten linken Bein bei kühler Extremität und erhaltener, aber

abgeschwächter, Motorik und Sensibilität bei beidseits palpablen Fußpulsen und Umfangsvermehrung linksseitig 3 Stunden nach intravaskulärer Heroinapplikation in die linke Leiste vor. Laborchemisch lag initial eine Leukozytose [ $16,8$  G/l ( $4,4$ - $11,3$  G/l)] mit erhöhtem CRP-Wert [ $46$  mg/l (bis  $8$  mg/l)] vor. Bei normalen Nierenfunktionsparametern waren die Kreatininkinase [ $18904$  U/l (bis  $171$  U/l)] und das Myoglobin [ $2614$  µg/l ( $28$ - $72$  µg/l)] deutlich erhöht. Im Serum zeigte sich in der quantitativen Analyse eine Nordiazepamkonzentration von  $171$  µg/l. Radiologisch, duplexsonographisch sowie die cw-Dopplermessungen waren unauffällig. Lichtreflexionsplethysmographisch zeigten sich linksseitig für Großzehe und DII bis DV stark reduzierten Amplitudenmesswerten, so dass von einer Mikrozyklationsstörung des linken Fußes auszugehen war. **Therapie und Verlauf:** Bei Verdacht auf arterielle Minderperfusion wurde eine symptomatische Therapie mit ASS, Prostavasin, eine therapeutische Vollantikoagulation mit unfraktioniertem Heparin, Prednisolon, sowie eine antibiotische Therapie eingeleitet. Trotz fehlendem Anhalt einer hämodynamisch relevanten Stenose der arteriellen Makrostrombahn zeigten sich klinische Mikrozyklationsstörungen im Bereich der Zehen und des linken Fußes. Im weiteren stationären Verlauf manifestierte sich am linken Fuß eine Osteomyelitis des Tuber calcanei, der Zehenendglieder DI, II, IV, V sowie des Mittelgliedes D IV bei intraosären Luftsinschlüssen als Hinweis für eine Sekundärinfektion des Fußes durch gasbildende Erreger, am ehesten bedingt durch Mazeration aufgrund der Mikrozyklationsdefekte mit Hautläsionen. Es erfolgten Nekroektomien und der Nachweis einer Besiedlung mit grampositiven sporenlösen Stäbchen. Die antibiotische Therapie wurde hierauf antibiogramgerecht auf Clindamycin  $3 \times 600$  mg/d angepasst. Bei weiterhin erhöhten Infektparametern, gangränös veränderten Zehen, nässender Wunde, progredienten knöchernen Veränderungen in der Bildgebung, sowie einem ausgeprägtem Schmerzleiden des Patienten wurde eine Amputation des Fußes mit Deckung durch Hauttransposition vorgenommen worunter es zu einer Stabilisierung der Hämodynamik sowie Infektparameter kam. **Schlussfolgerung:** Die klinische Diagnostik und Therapie einer akzidentell intraarteriellen Injektion von Rauschmedikamenten stellt einen angiologischen Notfall dar und bedarf einer intensivmedizinischen Überwachung und symptomorientierten Therapie.

## P008

**Komplikationen unter der Behandlung von iatrogenen Pseudoaneurysmen der Femoralarterien – eine retrospektive Verlaufsbeobachtung –**

M. Stolt<sup>1</sup>, S. Peters<sup>1</sup>, H. Schulz<sup>1</sup>, H. Bönick<sup>1</sup>, R. Braun Dullaues<sup>1</sup>, J. Herold<sup>1</sup>, S. Said<sup>1</sup>, R. Prondzinky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Magdeburg, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>2</sup>Basedow Klinikum Saalekreis, Merseburg, Deutschland

**Einleitung:** Das Pseudoaneurysma (PSA) der Femoralarterie stellt die häufigste Komplikation nach Herzkatheteruntersuchung dar. Als therapeutische Maßnahmen des PSA stehen die ultraschallgestützte Kompression, die protrahierte Druckverbandanlage (DV), die Thrombininjektion (TI) sowie die operative Sanierung zur Verfügung. **Fragestellung:** Untersucht wurde die Effektivität der Behandlungsstrategien DV vs. TI, sowie die jeweilige Inzidenz von Thrombosen. Weiterhin wurde der Einfluss einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung und einer prä-, und postinterventionellen Heparinapplikation hinsichtlich des Auftretens von Thrombosen untersucht. **Methoden:** In der retrospektiven Analyse wurden insgesamt 135 Patienten mit PSA (75 ♂, 60 ♀, 24-90 Jahre) eingeschlossen. Nach erfolgloser Kompressionstherapie wurden 66 Patienten mit einer verlängerten DV (im Mittel 24h) versorgt, wohingegen 69 Patienten eine TI (Tissuecol, Baxter, USA) erhielten. Vor und nach jeder Therapie erfolgte die Durchführung einer Duplexsonographie der unteren Extremität. In der Analyse der Medikation erhielten 79 der Patienten periinterventionell

nell ASS und 27 zusätzlich Clopidogrel. **Ergebnisse:** Insgesamt wurde bei 24 der 135 Patienten eine neu aufgetretene Thrombose diagnostiziert (17,8%). In der TI-Gruppe wurden mit einmaliger Injektion 67 von 69 Patienten erfolgreich behandelt (97%). Nach zweiter Injektion konnten alle PSA verschlossen werden. Es traten 8 Thrombosen in der TI-Gruppe auf. In der DV-Gruppe waren nach Anlage des DV 16 Thrombosen zu verzeichnen. Eine komplikationslose Thrombosierung des PSA konnte nur in 48% der Fälle erreicht werden. Damit lag dieser Therapiearm signifikant unter der Erfolgsrate der TI ( $p=0,01$ ). 10 Patienten erhielten eine zweite, verlängerte DV-Anlage, welche in 60% der Fälle zu einer Thrombose führte. Bei 7 Patienten der DV-Gruppe erfolgte eine operative Sanierung. Somit traten in der DV-Gruppe Thrombosen doppelt so häufig wie in der TI-Gruppe auf [TI (22,4%) vs. DV (11,6%);  $p=0,04$ ]. Die *Baseline*-Charakteristika hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren ergaben keinen signifikanten Unterschied. In der Analyse der bestehenden Medikation der Patienten zeigte weder die Einnahme von ASS 100 ( $p=0,177$ ) noch Clopidogrel 75 mg ( $p=0,606$ ) eine signifikante Reduktion der Thrombosehäufigkeit. Bei Patienten, die präinterventionell und während der Koronarangiographie Heparin i.v. erhielten, traten signifikant weniger Thrombosen auf, als bei Patienten ohne i.v. Heparingabe ( $p=0,049$ ). Die s.c. Applikation von Heparin vor und nach erfolgter Koronarangiographie ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer Thrombose ( $p=0,585$ ). **Zusammenfassung:** Die TI zur Behandlung von PSA zeigt sich in der Erfolgs- und auch Thromboserate dem DV deutlich überlegen.

## Endokrinologie/Diabetologie/Stoffwechsel 1

### P009

#### 5-FU-basierte Chemotherapie in neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas: prädiktive und prognostische Marker für das Therapieansprechen und Überleben

S. Krug<sup>1</sup>, M. Boch<sup>1</sup>, A. König<sup>1</sup>, D. Müller<sup>1</sup>, W. Nimphius<sup>2</sup>, T. Gress<sup>3</sup>, A. Rinke<sup>1</sup>, P. Michl<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Marburg, Gastroenterologie/ Endokrinologie, Marburg, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Pathologie, Marburg, Deutschland

<sup>3</sup>Philipps Universität Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Marburg, Deutschland

**Einleitung:** Die Standardbehandlung für gut-differenzierte metastasierte neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (PNEN) ist die Chemotherapie mit 5-FU und Streptozotocin (STZ). Über prädiktive und prognostische Marker in dieser Patientengruppe ist bislang wenig bekannt. **Ziel:** Charakterisierung von klinisch-pathologischen Patientendaten und Identifizierung möglicher prädiktiver und prognostischer Marker von Patienten mit PNEN. **Methodik:** 41 Patienten mit PNEN, die im Universitätsklinikum Marburg zwischen 2000-2013 behandelt wurden, wurden retrospektiv ausgewertet. Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) und Thymidylat-Synthase (TS) Expression wurde mit dem Therapieansprechen korreliert, bei Patienten von denen Tumorgewebe und Ansprechraten vorlagen. Statistisch wurden die Auswertungen uni- und multivariate bezüglich PFS und OS analysiert. **Ergebnisse:** Das mediane Überleben (OS) für Patienten, die 5-FU/STZ erhielten betrug 50 Monate bei einem progressions-freien Überleben (PFS) von 23 Monaten. Die objektive Ansprechrate (ORR) und die Tumorkontrollrate (DCR) beliefen sich auf 33% und 77%. Ein biochemisches Ansprechen ( $p=.005$ ) sowie eine starke DPD Expression ( $p=.018$ ) wurden als prädiktive Faktoren für die 5-FU-basierte Chemotherapie identifiziert. Multivariate Analysen wiesen Ki-67 und den Performance Status (PS)  $\geq 1$  als unabhängige Risikofaktoren für das OS sowie das T-Stadium, Ki-67 und den PS als unabhängige Risikofaktoren für ein kürzeres PFS auf. **Zusammenfassung** Die 5-FU-basierte Chemotherapie bei Patienten

mit PNEN ist eine effektive Therapieoption. Sowohl die DPD Expression als auch das biochemische Ansprechen sind vielversprechende prädiktive Marker. Alter, Ki-67 und PS sind validierte unabhängige prognostische Risikofaktoren bei Patienten mit PNEN.

### P010

#### Schlafrestriktion vermindert die Insulinsensitivität unabhängig vom chronobiologischen Schlafzeitpunkt

F. Machleidt<sup>1</sup>, D. Trost<sup>2</sup>, N. Forck<sup>2</sup>, M. Walt<sup>2</sup>, H. Lehnert<sup>1</sup>, S. Schmid<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

<sup>2</sup>Universität zu Lübeck, Institut für Neuroendokrinologie, Lübeck, Deutschland

In epidemiologischen wie auch klinisch-experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine verkürzte Schlafdauer deutlich negative Auswirkungen auf die Insulinsensitivität und den Glukosemetabolismus beim Menschen hat. Bisher unklar ist jedoch, ob auch der chronobiologische Zeitpunkt des Schlafs, und damit die Nachthälfte, in die der Schlafzeitraum fällt, eine Rolle in diesem Zusammenhang spielt. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie sowohl der Einfluss der Schlafdauer als auch des nächtlichen Schlafzeitraumes auf verschiedene Parameter des Glukosemetabolismus untersucht. In einem balancierten Crossover-Design wurden 15 gesunde, normalgewichtige männliche Probanden zwischen 19 und 31 Jahre jeweils 3 unterschiedlichen Schlafbedingungen ausgesetzt. In zwei Bedingungen wurde die Schlafdauer auf jeweils vier Stunden verkürzt: frühe (Schlaf von 23:00 bis 03:00 Uhr) vs. späte (Schlaf von 03:00 bis 07:00 Uhr) Schlafrestriktionsbedingung. In einer dritten Bedingung konnten die Testpersonen acht Stunden schlafen (Kontrollbedingung, 23:00 bis 07:00 Uhr). Am Morgen nach der jeweiligen Bedingung wurde ein Botnia-Clamp-Versuch bei den Probanden durchgeführt. Dieses Protokoll kombiniert einen intravenösen Glukosetoleranztest über 60 Minuten mit einem hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamp während der nachfolgenden 120 Minuten und ermöglicht so exakte Angaben zur akuten Sekretionsleistung der  $\beta$ -Zelle auf einen Glukosestimulus (first phase insulin response) und zur Insulinsensitivität. Die Insulinsensitivität wurde als Quotient aus der Glukoseinfusionsrate und den durchschnittlichen „steady-state“ Insulinkonzentrationen während der letzten 60 Minuten des Clamps bestimmt (M-Value). Die Ausgangswerte der Studienteilnehmer zeigten in allen 3 Bedingungen keine signifikanten Unterschiede. Sowohl nach der frühen, als auch der späten Schlafrestriktionsbedingung zeigte sich ein signifikant niedrigerer M-Value als Ausdruck einer verringerten Insulinsensitivität im Vergleich zur Kontrollbedingung ( $p<0.05$ ). Für die akute Insulinsekretion im intravenösen Glukosetoleranztest zeigte sich ein Trend für niedrigere Werte nach beiden Schlafrestriktionsbedingungen im Vergleich zu 8 Stunden Schlaf ( $p=0.089$ ). Zwischen der frühen und der späten Schlafrestriktionsbedingung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede sowohl bei der Insulinsensitivität als auch bei der akuten Insulinsekretion. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass eine Verkürzung der Schlafdauer unabhängig vom Zeitraum der Schlafrestriktion zu einer Verminderung der Glukosetoleranz führt. Dieser Effekt lässt sich hauptsächlich durch eine Verminderung der Insulinsensitivität und nur nachrangig durch eine Insulinsekretionsstörung erklären.

## P011

**Complications, mineral and vitamin deficiencies: Comparison between Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy**

N. Sauer<sup>1</sup>, J. Wienecke<sup>1</sup>, C. Schulze zur Wiesch<sup>1</sup>, S. Wolter<sup>2</sup>, O. Mann<sup>2</sup>, J. Aberle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Bereich Endokrinologie/ Diabetologie, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland

**Objective:** Nutritional deficiencies are known side-effects of bariatric surgeries, specifically in those which bypass the proximal intestine. Therefore, in clinical practice vitamin and mineral supplementations are often necessary after such operations. It was our intention to evaluate, whether alimentary deficiencies occur with the same frequency in patients following Sleeve-Gastrectomy (SG) as compared to Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) surgeries. **Methods:** We conducted a retrospective data analysis of 171 patients (121 RYGB, 50 SG). Vitamin levels were compared between SG and RYGB patients over the first post-operative year. Furthermore, regression analysis was performed with regards to vitamin and iron supplementations and their recommended dosages. Complications occurring within the first post-surgical year were documented as well. **Results:** Other than vitamin B6 deficiency, which was found to be more frequent in SG patients, there was no other significant difference regarding the type of operation and the number of patients who had these deficiencies. There was no significant difference in average vitamin and iron levels between RYGB and SG. A minimum dose of 1,000 IU vitamin D per day was necessary to affect vitamin D levels. The intramuscular administration of vitamin B12 was the only route found to be effective. Complications within the first year were rare. **Conclusions:** Against common assumptions, vitamin and iron deficiencies in SG patients are not less frequent in the first post-surgical year in comparison to RYGB patients. Standard supplementations should include iron in premenopausal women; Vitamin D at least 1,000 IU per day and vitamin B12 i.m. administration in case of a deficiency.

## P012

**NK Zell-Dysfunktionen bei Adipositas beeinflussen das Karzinom-Wachstum**

H. Kielstein<sup>1</sup>, J. Hanke<sup>2</sup>, T. Laue<sup>3</sup>, D. Knauf<sup>4</sup>, C. Wrann<sup>5</sup>, R. Jacobs<sup>6</sup>, J. Spielmann<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Med. Fakultät, Anatomie und Zellbiologie, Halle (Saale), Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

<sup>3</sup>Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

<sup>5</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>6</sup>Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Verschiedene Studien konnten Adipositas als Risikofaktor für unterschiedliche Krebserkrankungen identifizieren. Natürliche Killer (NK) Zellen gehören zum angeborenen Immunsystem und sind in der Lage Tumorzellen und infizierte Zellen zu erkennen und abzutöten. Aus früheren Studien ist bekannt, dass NK-Zellen bei Adipositas in ihrer Funktionalität gestört sind. Hier scheinen Adipokine (wie z.B. Leptin) eine wichtige Rolle zu spielen. Das erste Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob (Kurz- und Langzeit) Leptinstimulationen Funktionen humaner NK Zellen von gesunden normalgewichtigen und adipösen Probanden verändern können. In einem zweiten

Schritt wurde in einem Lungenmetastasierungs-Modell der Ratte untersucht, ob eine gestörte NK Zell-Funktionalität Ursache für die erhöhte Karzinom-Inzidenz bei Adipositas sein kann. Hierzu wurden diät-induziert adipösen Ratten Zellen eines Adenokarzinoms (MADB106) i.v. injiziert. Es wurde u.a. die NK-Tumor-Zell-Interaktionen und die Anzahl der Lungenmetastasen quantifiziert. Ergebnisse des ersten Versuchs zeigten u.a. eine Reduzierung der JAK2 Phosphorylierung in NK Zellen von adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine kurzzeitige Stimulation mit Leptin die intrazelluläre Interferon- $\gamma$  Produktion steigerte, wohingegen eine langzeitige Inkubation mit Leptin (wie sie pathophysiologisch bei Adipösen zu finden ist) zu reduzierten NK Zell Funktionen führte. Im zweiten Experiment wiesen die adipösen Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant weniger NK-Zellen (63 vs. 1064/40 mm<sup>2</sup>) und NK-Tumor-Zell-Interaktionen (0,3 vs. 1,3/40 mm<sup>2</sup>) im Lungengewebe auf. In den Lungen der adipösen Tiere wurden signifikant mehr Lungenmetastasen als



in den entsprechenden Kontrolltieren (49 vs. 22/Lunge) gezählt. Die vorliegende Studie zeigt einerseits einen Funktionsverlust von NK Zellen adipöser Menschen. Weiterhin konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass die Induktion einer Adipositas zu einer veränderten Funktionalität der NK-Zellen gegenüber Tumorzellen und in der Folge dessen zur Ausbildung von signifikant mehr Lungenmetastasen, als bei den Kontrolltieren führt. Es ist zu vermuten, dass die veränderte NK-Zell-Funktionalität bei Adipositas eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Krebs spielt.

## P013

**Paraneoplastische Enzephalitis bei einer Patientin mit langem Krankheitsverlauf bei hepatisch metastasierter neuroendokriner Neoplasie des Rektums**

M. Boch<sup>1</sup>, S. Krug<sup>1</sup>, M. Seipelt<sup>2</sup>, P. Rexin<sup>3</sup>, T. Gress<sup>1</sup>, A. Rinke<sup>1</sup>, P. Michl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Philipps Universität Marburg, Klinik für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Marburg, Deutschland

<sup>2</sup>Abteilung für Neurologie, Marburg, Deutschland

<sup>3</sup>Institut für Pathologie, Marburg, Deutschland

Wir berichten über den Fall einer Patientin, die 11 Jahre nach Diagnosestellung einer diffus hepatisch metastasierten neuroendokrinen Neoplasie des Rektums eine Anti-Ri positive paraneoplastische Enzephalitis entwickelt hat. In 2002 wurden bei der Patientin bei unspezifischen Oberbauchbeschwerden multiple Leberläsionen diagnostiziert, welche histologisch einer gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasie (G1 Ki-67<1%) entsprachen. Der Primärtumor zeigte sich im Rektum als Polyp und konnte koloskopisch abgetragen werden. Nach 6 Zyklen einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) der Lebermetastasen bis 2006, zeigte die Patientin ein

partielles Ansprechen. Seit 2006 konnten wir ohne tumorspezifische Therapie in regelmäßigen MRT-Kontrollen bildmorphologisch eine stabile Tumorerkrankung sehen, bei völlig beschwerdefreier Patientin. In 2013, 11 Jahre nach Erstdiagnose der metastasierten Rektumneoplasie und nach 7 Jahren ohne klinische Beschwerden, entwickelte die Patientin ein Mischbild aus Hypoglossusparese, Hypästhesie der rechten Gesichtshälfte sowie Dysarthrie und Dysphagie. Nach umfassender neurologischer Abklärung konnte eine Hirnstammenzephalitis als gesichertes paraneoplastisches Syndrom bei hoch-positiven Anti-Ri Antikörpern diagnostiziert werden. Eine Kortisonstoßtherapie über 5 Tage besserte die neurologische Symptomatik, welche aktuell vollständig abgeklungen ist. Der klinisch außergewöhnlich lange Verlauf einer hepatisch metastasierten hormon-negativen Rektumneoplasie sowie die Diagnose eines paraneoplastischen Syndroms durch Anti-Ri Antikörper stellen eine Rarität dar.

#### P014

##### **Massiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch erhöhte Lipoprotein (a) Spiegel - eine Kasuistik**

S. Fischer<sup>1</sup>, S. Bornstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik III, Dresden, Deutschland

Fettstoffwechselstörungen sind wichtige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen. Über die Bedeutung erhöhter Lipoprotein(a) – Spiegel als kardiovaskulärer Risikofaktor ist noch zu wenig bekannt. Wir berichten über eine Familie mit erhöhten Lipoprotein (a)- Werten und einer besonderen Häufung von Gefäßkomplikationen. In unsere Dresdner Fettstoffwechselambulanz wurde 2010 ein damals 24 Jahre alter Patient wegen erhöhter Cholesterinwerte überwiesen: Gesamtcholesterin: 10,03 mmol/l, LDL – C: 8,29 mmol/l, HDL – C: 1,1 mmol/l, Triglyzeride: 3,2 mmol/l. Bei uns wurde ein mit 1250 mg/l ausgeprägt erhöhter Lipoprotein (a) – Spiegel (Normalbereich < 250 mg/l) gemessen. Weiter bestehen eine Adipositas (keine Beziehungen zu erhöhten LDL-C – oder Lp(a) – Spiegeln) und eine medikamentös gut eingestellte Hypertonie. Der Patient ist Nichtraucher. Trotz einer Therapie mit Simvastatin 80 mg/d plus Ezetimibe 10 mg/d erlitt der Patient 2012 einen Vorderwandinfarkt. Seitdem wird er einmal wöchentlich mittels Lipoprotein – Apherese behandelt, die medikamentöse Therapie wird unverändert fortgeführt. Unter der Apherese – Therapie werden die Lipoprotein (a)- und die LDL – C – Spiegel um 60 – 70 % gesenkt. Der Vater des Patienten erlitt mit 36 Jahren einen Herzinfarkt. Er wird ebenso wie seine Schwester wegen einer ausgeprägten Hypercholesterinämie und erhöhten Lipoprotein (a) -Spiegeln mittels Apherese behandelt. Bei beiden Söhnen der Schwester des Vaters, also den Cousins unseres Patienten, wurden bereits in der Kindheit erhöhte Cholesterinspiegel festgestellt, sie wurden in der Kinderklinik unseres Hauses mitbetreut. Im Juni 2013 verstarb ein Cousin unseres Patienten mit 30 Jahren an einem Herzinfarkt. Er war Vegetarier und hatte die verordneten lipidsenkenden Medikamente nur sehr unregelmäßig eingenommen. Die Kasuistik soll auf die besondere Bedeutung erhöhter Lipoprotein(a) – Spiegel als schwerwiegender kardiovaskulärer Risikofaktor hinweisen. Wir konnten in Publikationen zeigen, dass mit steigendem Lipoprotein(a) – Spiegel das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant zunimmt. Mittels Lipoprotein – Apherese – Therapie kann die Häufigkeit eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses signifikant gesenkt werden. Bei jedem Patienten mit einem frühzeitig auftretenden kardiovaskulärem Ereignis oder einem Progress kardiovaskulärer Komplikationen sollte deshalb der Lipoprotein (a) – Spiegel bestimmt werden. Es ist dann über die Notwendigkeit der Durchführung der Lipoprotein – Apherese zu entscheiden, da keine medikamentösen Möglichkeiten zur Senkung erhöhter Lipoprotein (a) – Spiegel in Deutschland verfügbar sind. Primärpräventiv ist neben der optimalen Einstellung aller anderen Risikofaktoren die Ein-

stellung des LDL – C – Spiegels < 2,6 mmol/l von großer Bedeutung.

#### P015

##### **Günstigere Gewichtsentwicklung und postprandiale Blutzucker-Senkung nach Zugabe des GLP-1RA Lixisenatid statt dem DPP4-Hemmer Sitagliptin zur Metformintherapie bei kurzer Diabeteslaufzeit**

D. Burchert<sup>1</sup>, H. Fleischmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Drs. Burchert/Morgenstern, Mainz, Deutschland

<sup>2</sup>Sanofi-Aventis Dt. GmbH, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Der Typ-2-Diabetes (T2DM) ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der es insbesondere in den frühen Stadien auf eine adäquate Therapie mit normnahen Zielen ankommt, um Folgeschäden zu vermeiden. Dabei stellt der Postprandiale Blutzucker einen eigenständigen kardio-vaskulären Risikofaktor dar. Die Gewichtsentwicklung bei T2DM wird ebenso als negatives Element im Rahmen der kardio-vaskulären Prognose gesehen. Insofern ist es sinnvoll, rechtzeitig nach dem Versagen der initial Leitlinien-gerechten Metformintherapie, ein Antidiabetikum mit hoher Potenz zur Senkung der postprandialen Blutzucker-Werte sowie zur Gewichtsreduktion einzusetzen. Vom Wirkansatz her sind für diese Fragestellung Inkretin-Therapeutika wie GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA) oder DPP4-Hemmer geeignet. **Zielsetzung:** Untersuchung der Gewichtsentwicklung und der Senkung des postprandialen Blutzuckers bei T2DM, die kombiniert mit dem prandialen GLP-1RA Lixisenatid und Metformin behandelt wurden im Vergleich zu einer Behandlung mit dem DPP4-Hemmer Sitagliptin und Metformin. **Methodik:** In der EFC10780-Studie wurde Lixisenatid bzw. Sitagliptin mit Metformin kombiniert, mit dem primären kombinierten Ziel der Reduktion von HbA1c-Wert und Gewicht bei übergewichtigen T2DM unter 50 Jahren. In die 24-wöchige, randomisierte, doppelt verblindete, doppel-dummy, multizentrische Phase-III-Parallelgruppenstudie wurden insgesamt 319 T2DM im Alter von 43,1+/-4,9 Jahren eingeschlossen (BMI 36,76+/-6,80 kg/m<sup>2</sup>; Diabetesdauer 4,42+/-3,7 Jahre). Metformin-Vorbehandlung bestand für 2,89+/-2,81 Jahre mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 1961+/-409 mg. Der HbA1c-Wert betrug zum Screeningzeitpunkt 8,27+/-0,85%. **Ergebnisse:** Die T2DM wurden zusätzlich zur Weiterführung der Therapie mit Metformin morgens entweder mit Lixisenatid 1x 20µg oder Sitagliptin 1x 100mg behandelt. Das LS-Körpergewicht in der Lixisenatid-Gruppe reduzierte sich nach 24 Wochen im Vergleich zu Baseline mit -2,51+/-0,3 kg (N=158) stärker als in der Sitagliptin-Gruppe mit 1,17+/-0,3 kg (N=161). Die Gewichts Differenz betrug -1,34+/-0,39 kg. Im gleichen Zeitraum reduzierten sich der 2h-postprandiale Blutzucker unter zusätzlicher Therapie mit Lixisenatid um -3,35+/-0,38 mmol/l (60+/-6,8 mg/dl) und mit Sitagliptin um -1,44+/-0,38 mmol/l (26+/-6,8 mg/dl). Die Differenz zwischen den Gruppen betrug -1,91+/-0,5 mmol/l (35+/-9 mg/dl). Ebenso fielen die Blutglukose-Exkursionen 30 Minuten nach der Mahlzeit um -2,13+/-0,35 mmol/l (38+/-6 mg/dl) in der Lixisenatid-Gruppe niedriger aus, als unter zusätzlicher Sitagliptin-Therapie. **Schlußfolgerung:** Die vorliegenden Daten zeigen, daß mit der prognostisch sinnvollen Kombination des prandialen GLP-1RA Lixisenatid mit Metformin eine das Gewicht reduzierende Therapieform des adipösen Typ-2-Diabetes zur Verfügung steht, die ebenso eine hohe Potenz zur Reduktion kardio-vaskulär bedeutsamer postprandialer Blutzucker-Spitzenwerte und -Exkursionen hat.

## P016

**Ein interessanter Fall: Koexistenz von Cortisol produzierendem Nebennierenadenom und primärem Hyperparathyreoidismus**E. Peirounaki<sup>1</sup>, T. Helmberger<sup>2</sup>, T. Siegmund<sup>3</sup>, P. Schumm-Draeger<sup>4</sup><sup>1</sup>Klinikum Bogenhausen, Endokrinologie, Muenchen, Deutschland<sup>2</sup>Klinikum Bogenhausen, Städt. Klinikum München GmbH, München, Deutschland<sup>3</sup>Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Deutschland<sup>4</sup>Klinikum München-Bogenhausen, III. Medizinische Abteilung, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München, Deutschland

Ein 78 jähriger männlicher Patient stellt sich in der endokrinologischen Tagklinik vor, mit seit ca. 3 Jahren bestehender Hypercalcämie, gestörtem Nüchternblutzucker und einer Struma multinodosa zur weiteren endokrinologischen Abklärung. Anamnestisch sind eine Epilepsie von unklarer Ätiologie und eine monoklonale Gammopathie mit Übergang zum Plasmozytom (Stadium I nach Salmon und Durie, ohne Osteolyse) bekannt. Der Parathormon (PTH)-Spiegel des Patienten war deutlich erhöht. Die Sonographie der Nebenschilddrüse (NSD) zeigte eine echoarme Struktur von 14,5mmx 7mm zwischen Mandibula und NSD, sonst keinen weiteren auffälligen Befund. Die durchgeführte Nebenschilddrüsenszintigraphie ergab den dringenden Verdacht eines NSD-Adenoms links caudal und eines ektopen NSD-Adenoms submandibulär links. Im 24h Sammelurin zeigte sich ein dreifach erhöhter Cortisol-Wert. Das basale Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) war mit <5 pg/ml supprimiert. Im kurzen Dexamethason Suppressions Test (2mg) konnte keine Suppression des basalen Cortisolwertes erreicht werden, während es im langen Dexamethason Suppressions Test (8mg) zu einer Suppression des basalen Cortisolwertes von mehr als 50% kam. Im Corticotropin-releasing-hormon (CRH) Test bis 120 min war der Plasma ACTH-Spiegel mit < 6 pg/ml supprimiert. Die Kernspintomographie der Hypophyse konnte kein Hypophysenadenom nachweisen. Die Kernspintomographie des Abdomens ergab eine Raumforderung (RF) von 34mm x 33mm x 27mm. Die Metanephrine und Aldosteron im Plasma lagen im Referenzbereich. Desweiteren wurden mittels Schilddrüse(SD)-Sonographie multiple Knoten festgestellt; hier zeigte sich ein verdächtiger Knoten links caudal, welcher szintigraphisch als hypofunktionell eingestuft nachgewiesen wurde. Es erfolgte eine Near Total-SD und NSD-Ektomie links caudal, sowie eine laparoskopische Adrenaektomie. Die Histologie bestätigte das cortisolproduzierende benigne Nebennierenadenom sowie das NSD-Adenom. Die genetischen Untersuchungen haben eine Mutation des Exons 3, Codon 791 vom RET-Protooncogen nachgewiesen. Die o.g. Befunde, die Koexistenz des primären Hyperparathyreoidismus und des subklinischen Cushing Syndroms bei Nebennierenadenom, lassen uns eine neue Subkategorie der multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ 2 vermuten.

## Endokrinologie/Diabetologie/Stoffwechsel 2

## P017

**Vitamin D und Diabetes mellitus Typ II – Daten der Berliner Altersstudie**D. Spira<sup>1</sup>, N. Buchmann<sup>1</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>2</sup>, I. Demuth<sup>3</sup>, R. Eckardt<sup>1</sup><sup>1</sup>Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland<sup>2</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Lipidambulanz, Berlin, Deutschland<sup>3</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Institute of Medical and Human Genetics, Berlin, Deutschland

**Einleitung:** Vorangegangene Studien beschreiben, dass erniedrigte Vitamin D-Spiegel einen Einfluss auf den Blutzucker haben. Genauere Zusammenhänge oder Interventionsmöglichkeiten bleiben bislang ungeklärt. Mit dem Ziel Zusammenhang von Vitamin D und Insulinresistenz bzw. Typ II Diabetes (T2DM) an selbstständig zuhause lebenden Senioren zu untersuchen wurden Daten der Berliner Altersstudie II analysiert. **Methoden:** Insgesamt wurden 1071 Probanden untersucht (Frauen=52%; 60-84 Jahre alt). T2DM wurde nach den aktuellen Leitlinien der DGG (Deutsche Diabetes Gesellschaft), oder durch T2DM-Anamnese definiert. Der 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> wurde nach Jahreszeiten getrennt betrachtet. **Ergebnisse:** Die Prävalenz des T2DM betrug 17,4% bei Männern und 9,2% bei Frauen. Vitamin-D Spiegel waren bei Männern mit T2DM erniedrigt (Männer: mit T2DM 59,1 nmol/l, ohne T2DM 63,9 nmol/l), für Frauen ergaben sich ähnliche Tendenzen. Der HOMA-IR-Index war jahreszeitabhängig signifikant mit erniedrigten Vitamin D-Spiegeln assoziiert. Es gab niedrige bis mittlere Korrelationen zwischen Vitamin-D insbesondere mit HOMA-IR, Nüchterninsulin und -glukose. **Diskussion:** Erniedrigte Vitamin-D Spiegel konnten bei Studienteilnehmern mit T2DM gesehen und jahreszeitenabhängig in Verbindung mit Insulinresistenz gebracht werden. Im weiteren Studienverlauf sollen der Vergleich zu einer jungen Kohorte und die Langzeitbetrachtung Hinweise auf mögliche Pathomechanismen geben.

## P018

**Kalorienrestriktion durch Diät oder Schlauchmagen-OP verbessert die Insulinresistenz bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 trotz persistierender Metainflammation 3 Monate nach Intervention**K. Widynski<sup>1</sup>, B. Aulinger<sup>1</sup>, K. Piotrowski<sup>1</sup>, J. Zugwurst<sup>1</sup>, T. To Viet<sup>1</sup>, B. Göke<sup>1</sup>, U. Brödl<sup>1</sup>, J. Schirra<sup>1</sup>, K. Parhofer<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik II, München, Deutschland

**Einleitung:** Adipositas ist charakterisiert durch eine „low-grade“ Entzündung des Fettgewebes (Metainflammation). Von Adipozyten produzierte pro- und antiinflammatorische Zytokine stehen in Zusammenhang mit Insulinresistenz und Atherosklerose. Zwar wurde gezeigt, dass bariatrische Chirurgie langfristig zu verminderter Inflammation führt, Daten zum kurzfristigen Effekt im Vergleich zu einer durch Diät vermittelten kalorischen Restriktion liegen jedoch nicht vor. **Zielsetzung und Methodik:** Wir untersuchten inflammatorische Zytokine in adipösen Typ 2 Diabetikern 2 Wochen vor (V1), 10 d (V2) und 3 Monate nach (V3) einer Schlauchmagenoperation oder einer den Effekt einer selbigen simulierenden Diät. 9 adipöse Diabetiker (42,3±2,1 J, 54,2±2,8 kg/m<sup>2</sup>) wurden in die OP-Gruppe aufgenommen, 14 Probanden (51,5±2,2 J, 45,6±1,8 kg/m<sup>2</sup>) in die Diätgruppe. Blutproben und subkutane periumbilikale Fettgewebsbiopsien wurden für die Bestimmung der Plasmakonzentration (ELISA) und Fettgewebsexpression (RT-PCR) von CRP, TNF-α, Leptin, Adiponectin, Resistin, MCP-1, IL-6, RBP-4, Vaspin, Fibronectin und NT-ProBNP gewonnen. Die periphere Insulinsensitivität wurde mittels eines hyperinsulinämisch-euglykämischen Clamps gemessen. **Ergebnisse:** In beiden Gruppen führte die Intervention zu Gewichts-

verlust an V2 (-6,4±0,5 kg (Diät), -9,3±1,5 kg (OP), beide p<0,01) und V3 (-12,1±2,3 kg (Diät), -29,7±3,2 kg (OP), beide p<0,001). Die Leptinkonzentration nahm V1 vs V3 in der Diät (-49,0±6,1 vs 33,9±5,1 ng/ml, p<0,01) und in der OP-Gruppe (64,9±5,2 vs 26,5±4,3 ng/ml, p<0,001) ab. Erst bei V3 stieg die Insulinsensitivität in beiden Kohorten vergleichbar signifikant an (p<0,05). Adiponectin stieg in der OP-Gruppe V2 vs V3 (5,5±1,2 vs 9,0±1,9 ng/μl, p<0,01) an und RBP-4 fiel in der Diätgruppe V1 vs V3 (37,3±1,7 vs 31,8±2,0 μg/ml, p<0,05). Vaspin und NT-ProBNP nahmen in der OP-Gruppe V1 vs V2 (363,9±64,8 vs 166,1±25,9 pg/ml, p<0,05 bzw. 292,1±127,8 vs 184,1±109,9 pg/ml, p<0,05) ab. TNF-α, IL-6, CRP, Resistin, Fibronectin und MCP-1 veränderten sich nicht signifikant. Die subkutane Fettgewebsexpression zeigte keine Veränderungen. **Fazit:** In dieser Studie konnten wir zeigen, dass sowohl bariatrische Chirurgie als auch kalorische Restriktion durch Diät bei adipösen Typ 2 Diabetikern zu einer signifikanten Verbesserung von Insulinresistenz- und Atherosklerosemarkern führen. Obgleich der Effekt bzgl. inflammatorischer Parameter (Konzentration und Expression) geringer als erwartet ausfiel, konnte eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität 3 Monate post interventionem gezeigt werden. Gewichtsverlust scheint daher unabhängig von Fettgewebsentzündung Insulinresistenz zu vermindern und erst langfristig zu einer erheblichen Verbesserung der Metainflammation zu führen.

#### P019

##### **Intermittent application of human parathyroid hormone improves skeletal status of ZDF rats with type 2 diabetes mellitus**

A. Picke<sup>1</sup>, M. Balyura<sup>1</sup>, C. Hamann<sup>2</sup>, G. Campbell<sup>3</sup>, M. Rauner<sup>1</sup>, C. Glüer<sup>4</sup>, S. Bornstein<sup>1</sup>, R. Bernhardt<sup>5</sup>, B. Ludwig<sup>1</sup>, L. Hofbauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik III, Dresden, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Orthopädie, Dresden, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Diagnostische Radiologie, Kiel, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Biomedizinische Bildgebung, Kiel, Deutschland

<sup>5</sup>Max-Bergmann Zentrum, Biomaterialien, Dresden, Deutschland

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most widespread diseases in Western Society. One important complication of T2DM is the altered bone metabolism, which culminates in decreased bone quality and an increased fracture risk. Efficient therapies are limited. Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats with type 2 diabetes mellitus display in addition to an impaired beta cell function, a low bone mass and delayed bone defect healing due to reduced osteoblast function. We tested the hypothesis whether human parathyroid hormone (PTH 1-84) increases bone strength, defect regeneration, and beta cell function in diabetic rats. A subcritical femoral defect was created in 11 weeks old diabetic ZDF (fa/fa) and non-diabetic ZDF (+/+) rats. PTH (75 μg/kg) or vehicle was administered subcutaneously five days per week over 12 weeks. The non-operated femur, the lumbar vertebra, and the filling of the femur gap were analyzed by μCT. Three-point bending was performed at the mid-diaphysis of the non-operated femora. In addition, dynamic histomorphometry and serum markers of bone turnover were analyzed. Intraperitoneal glucose tolerance test (IpGTT) was performed at treatment weeks 0, 3, and 6. μCT analysis of the femur revealed a significant reduction in distal metaphyseal BV/TV (-50%) and trabecular BMD (tBMD) (-41%), as well as mid-diaphyseal cortical thickness (Ct.Th) (-16%) and moment of inertia (MOI) (-16%) in the untreated diabetic group compared to the control. Treatment with PTH resulted in 59% higher BV/TV and 36% higher tBMD in the diabetic animals, but had no effect on Ct.Th, cortical BMD (cBMD) or MOI. The diabetic rats showed a significant reduction in extrinsic stiffness (-17%), yield (-30%), ultimate load (-23%), work to yield (-38%), and failure (-23%). PTH treatment improved the work to failure (+28%) and modulus of toughness (+28%) in the normal, but not in diabetic rats. While non-diabetic rats filled 63% of the femoral defect, diabetic

rats filled only 31%. PTH-treatment increased defect regeneration in the diabetic and non-diabetic groups by 11% and 12%, respectively. Dynamic histomorphometry of the lumbar spine demonstrated an increased bone formation rate (BFR) by 55% (diabetic rats) to 230% (non-diabetic rats) in response to PTH treatment. Moreover, serum levels of osteocalcin were increased by 33% and 10% in diabetic and non-diabetic animals, respectively, while serum levels of CTX were decreased (-49% and -19%). However, PTH had no effect on serum glucose concentrations. In conclusion, intermittent PTH therapy does not affect beta cell function, but is capable of improving the adverse effects of type 2 diabetes mellitus on bone mass and delayed bone defect regeneration in rats.

#### P020

##### **Glukosetoleranz und Sättigungspotenzial einer Standardmahlzeit in Abhängigkeit der Tageszeit**

E. Leineweber<sup>1</sup>, R. Chamorro<sup>1</sup>, M. Noll<sup>1</sup>, H. Lehnert<sup>1</sup>, S. Schmid<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass nicht nur die Makronährstoffkomposition der Nahrung, sondern auch die Verteilung der aufgenommenen Energie auf die einzelnen Mahlzeiten eines Tages Einfluss auf die Gesamtenergieaufnahme und den Glukosestoffwechsel nehmen. Vor dem Hintergrund der zirkadianen Rhythmik von Schlüsselhormonen des Energiestoffwechsels wie Insulin, Leptin oder Ghrelin erscheint eine tageszeitliche Schwankung in der metabolischen Wirkung einzelner Makronährstoffe wahrscheinlich. Inwieweit der Zeitpunkt einer isokalorischen Mahlzeit den Glukosestoffwechsel sowie das subjektive Gefühl von Hunger und Sättigung beeinflusst ist bisher nicht bekannt. **Methoden:** Sieben, gesunde, übergewichtige Männer wurden jeweils in randomisierter und balancierter Reihenfolge an zwei verschiedenen Tagen untersucht. In beiden Versuchsbedingungen wurden zwei isokalorische Mahlzeiten pro Tag (Frühstück um 8 Uhr und Abendessen um 18 Uhr, jeweils 850 kcal) gegeben. Die Versuchsbedingungen unterschieden sich dabei in der Makronährstoffkomposition (50% Kohlenhydrate, 25% Protein, 25 % Fett versus 80% Kohlenhydrate, 10% Protein, 10% Fett). Während des Versuches wurden regelmäßig Blutproben für die Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid entnommen sowie das subjektive Hunger- und Sättigungsgefühl anhand von visuellen Analogskalen evaluiert. **Ergebnisse:** Unabhängig von der Nährstoffzusammensetzung der jeweiligen Mahlzeit zeigte sich abends postprandial ein verzögerter Abfall der Glukosekonzentrationen mit konsekutiv erhöhten Insulinkonzentrationen bei initial vergleichbarem Glukoseanstieg (p<0.01). Weiterhin war der sättigende Effekt der jeweiligen Mahlzeit unabhängig vom Kohlenhydratanteil morgens deutlich stärker ausgeprägt als abends (p=0.04). **Zusammenfassung:** Die Glukosetoleranz ist bei übergewichtigen Probanden unabhängig von der Makronährstoffkomposition abends geringer als morgens. Interessanterweise ist unabhängig von der Makronährstoffkomposition der sättigende Effekt der isokalorischen Abendmahlzeit trotz höherer Glukose- und Insulinkonzentrationen schwächer ausgeprägt. Weitere Studien sind nötig um aus diesen experimentellen Daten mögliche Ernährungsempfehlungen abzuleiten.

## P021

**Lp(a) bei Diabetes mellitus und Insulinresistenz - Daten aus der Berliner Altersstudie II**N. Buchmann<sup>1</sup>, K. Norman<sup>1</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>2</sup>, R. Eckardt<sup>1</sup>, I. Demuth<sup>3</sup><sup>1</sup>Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland<sup>2</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Lipidambulanz, Berlin, Deutschland<sup>3</sup>Institute of Medical and Human Genetics, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

**Einleitung:** Vorangegangene Studien legen einen Zusammenhang zwischen Lp(a)-Spiegeln und Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) nahe. Einige Studien sahen erhöhte Lp(a)-Spiegel bei Diabetikern, neuere Studien weisen auf einen inversen Zusammenhang hin. Der Einfluss von Lp(a) auf Insulinresistenz bleibt ebenfalls unklar. Ein Ziel der Auswertung innerhalb der Berliner Altersstudie II ist Zusammenhänge zwischen Lp(a), T2DM und Insulinresistenz zu beschreiben und mögliche Pathomechanismen zu ergründen. **Material und Methoden:** Insgesamt wurden 1071 Probanden untersucht (Frauen=52%; 60-84 Jahre alt). T2DM wurde nach den aktuellen Leitlinien der DGG (Deutsche Diabetes Gesellschaft), oder durch T2DM-Anamnese definiert. Ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) wurde bei Probanden ohne anamnestischen T2DM durchgeführt. Lp(a)-Spiegel wurden zur weiteren Analyse in Quintilen unterteilt. **Ergebnisse:** Die Prävalenz des T2DM betrug 17,4% bei Männern und 9,2% bei Frauen. Lp(a)-Spiegel waren bei Männern mit T2DM signifikant erniedrigt (15,9mg/dl bei T2DM, 24,3mg/dl bei nicht-T2DM; p=0,015), für Frauen ergaben sich ähnliche Tendenzen, insbesondere auch bei Betrachtung von Parametern des Glukosestoffwechsels innerhalb der Lp(a)-Quintilen. HOMA-IR-Index als Marker für Insulinresistenz war signifikant mit erniedrigtem Lp(a)-Spiegeln assoziiert. Es gab niedrige Korrelationen zwischen Lp(a) insbesondere mit HOMA-IR, Nüchterglukose und Glukose nach oGTT. **Diskussion:** Innerhalb der Auswertung der Daten der Berliner Altersstudie II sahen wir inverse Zusammenhänge zwischen T2DM und Lp(a)-Spiegeln. Weiter faden sich inverse Zusammenhänge zwischen Lp(a)-Spiegeln und Insulinresistenz. Es bleibt unklar, ob Insulinresistenz bzw. T2DM zu erniedrigten Lp(a)-Spiegeln führt, oder ob Lp(a)-Spiegel einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel haben. Im Weiteren sollen Insulinspiegel sowie u.U. genetische Faktoren in die Auswertung mit einfließen.

## P022

**Screening and Management of postoperative Hypoparathyroidism induced Hypocalcemia in thyroidectomized patients on endocrine compared to surgical wards**N. Sauer<sup>1</sup>, K. Pohl<sup>1</sup>, C. Schulze zur Wiesch<sup>1</sup>, F. Reining<sup>1</sup>, T. Burkhardt<sup>2</sup>, J. Flitsch<sup>2</sup>, J. Aberle<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Bereich Endokrinologie/Diabetologie, Hamburg, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland

**Background:** Transient hypoparathyroidism associated hypocalcemia is a common side-effect after thyroidectomy. It can not only be life-threatening but can also distinctly affect length of hospital stay. However, screening and treatment was suspected to differ on endocrine vs. surgical wards. **Methods:** Data from 170 patients who underwent thyroidal surgery and were admitted to the ENT- (n = 29), visceral surgery- (n = 49) and endocrine department (n = 92) were analyzed and compared for measurement of postoperative calcium and PTH, discharge with calciumlevels <1,9 mmol/l, mode of treatment of hypocalcemia and duration of hospitalisation. **Results:** Postoperative calcium level on endocrine wards was measured in 97.8% compared to 83.3 % in the surgical departments (p-value=0.002), postoperative PTH measurement and discharge with a calciumlevel > 1.9 mmol/l was statistically more frequent on endocrine vs. surgical wards. Additionally to

calcium supplementation, on the endocrine ward activated vitamin D was administered in 95.5 % vs. 33.3% on surgical wards. Length of hospitalization differed from 8.12 ( $\pm$  6.2) days (endocrinology) to a mean stay of 10.55 ( $\pm$ 9.39) (surgical wards) (p=0.057). **Conclusion:** Screening and treatment of hypocalcemia differed immensely between endocrine and surgical wards. As monitoring of calcium levels is an important indicator for quality of postoperative care and helps to prevent complications we conclude that (with regard to the management of hypocalcemia) an interdisciplinary postoperative care on endocrine wards can be a successful future concept. It might even help to reduce length of hospital stay and therefore costs.

## P023

**Hypotension und Somnolenz als Folge einer Opiatintoxikation bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz**R. Preininger<sup>1</sup>, S. Klose<sup>1</sup>, A. Heller<sup>1</sup>, P. Mertens<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

Eine 84 jährige Patientin mit langjährigem, insulinpflichtigen Typ 2 Diabetes mellitus stellte sich mit diabetisch-ischämischem Fußsyndrom vor. Der linke Fuß präsentierte sich mit einer pathologischen Calcaneusfraktur und einem bis zum Knochen reichenden, infizierten Ulcus (Wagner-Armstrong Stadium 4D Abbildung 1). Systemische Entzündungswerte waren erhöht (CRP 94,8 mg/l, Ref. <5 mg/l). Als diabetische Spätschäden lagen eine fortgeschrittene Mikroangiopathie mit Nephropathie im Stadium 5 K/DOQI (GFR 12 ml/min) sowie eine Polyneuropathie vor, wobei der diabetische Fuß ein komplexes regionales Schmerzsyndrom auslöste. Nach Ausschöpfung konservativer Maßnahmen wurde die Indikation zur Majoramputation gestellt, die komplikationslos erfolgte. Postoperativ fiel die Patientin mit zunehmender Somnolenz und intermittierenden heftigen Myoklonien auf, eine intensivmedizinische Betreuung wurde bei Kreislaufinstabilität und Katecholaminpflichtigkeit initiiert. Stecknadelkopfgroße Pupillen legten den Verdacht auf eine Opiatintoxikation nahe. Da die Patientin postoperativ starke Schmerzen beklagt hatte, war sie mit einer Kombination aus Transtec Pflaster 35 µg/h (Buprenorphin) und MST 2 x 10 mg (Morphin) behandelt worden. Aktive Morphinmetabolite wie Morphin-6-Glucuronid (M6G) können akkumulieren, so sind im Vergleich zu Nierengesunden bis zu 15-fach höhere Plasmaspiegel bei Niereninsuffizienz gemessen worden. M6G kann sich langsam im ZNS anreichern und so zu einer schleichenden Opiatintoxikation mit langanhaltender Atemdepression bis zum Koma führen. Während des mehrtägigen Intensivstationsaufenthaltes wurde die Patientin bei akut-auf-chronischem Nierenversagen durch Hypotension und Rhabdomyolyse (CK 12,34 µmol/s.l, Ref. <2,85 µmol/s.l) dialysepflichtig. Leider erholte sich die Nierenfunktion nicht, so dass die Patientin mit terminaler Niereninsuffizienz dialysepflichtig blieb. **Schlussfolgerung:** Eine Schmerztherapie bei Niereninsuffizienz sollte Opiate umfassen, die keine langsam eliminierten aktiven Metabolite aufweisen. Hydromorphon oder Buprenorphin mit vorrangiger Leberstoffwechselung sollten eingesetzt werden. Kombinations-therapien mit Opiatderivaten und partiell antagonistisch wirkende Substanzen sollten generell vermieden werden.

## P024

### Herzfrequenzvariabilität (HRV) bei Diabetes mellitus Typ II (T2DM) und Insulinresistenz – Daten der Berliner Altersstudie II (BASE II)

N. Buchmann<sup>1</sup>, N. elzidy-Ibrahim<sup>1</sup>, W. Haverkamp<sup>2</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>3</sup>, R. Eckardt<sup>1</sup>, I. Demuth<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Charité-Universitätsmedizin, CVK, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Campus Virchow-Klinik Charite, Medizin. Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Lipidambulanz, Berlin, Deutschland

<sup>4</sup>Charité-Universitätsmedizin, CVK, Institute of Medical and Human Genetics, Berlin, Deutschland

**Einleitung:** Vorgegangene Studien legen einen Zusammenhang zwischen T2DM und Parametern der Herzfrequenzvariabilität nahe. Autonome Dysfunktion konnte in Verbindung mit schlecht eingestellten Blutzuckerspiegeln sowie mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei T2DM gebracht werden. Ein Ziel der Datenauswertung innerhalb der Berliner Altersstudie II war, die Zusammenhänge zwischen T2DM, Insulinresistenz und dem Glukosemetabolismus zu analysieren. **Material und Methoden:** Insgesamt wurden Daten von 1143 Probanden analysiert (231 junge Probanden 20-35 Jahre alt, 52% Frauen; 912 alte Probanden 60-86 Jahre alt, 57% Frauen). T2DM wurde nach den aktuellen Leitlinien der DGG (Deutsche Diabetes Gesellschaft) oder durch T2DM-Anamnese definiert. HRV wurde in die zeitabhängigen Parameter SDANN, RMSSD, SDNN und pNN50 unterteilt. Diese Parameter wurden im Weiteren in Gruppen unterteilt. **Ergebnisse:** 11,8% der Probanden in der älteren Studienteilnehmergruppe hatten einen T2DM, keiner innerhalb der jungen Probanden-Gruppe. Es fanden sich geringe bis mittlere Korrelationen zwischen Parametern der HRV und dem Glukosemetabolismus, insbesondere des HbA1c und der Nüchtern-glukose bei jungen Studienteilnehmern. SDANN, als Marker für die HRV insgesamt war signifikant verringert bei Probanden mit T2DM. Innerhalb der verschiedenen HRV-Parameter-Gruppen sahen wir ebenfalls signifikant unterschiedliche Verteilungen von Nüchterninsulin, HOMA-IR und Insulinspiegeln nach oGTT, abhängig von Geschlecht und Altersgruppe. **Diskussion:** SDANN als Marker für die sympathische autonome Aktivität ist signifikant niedriger in der T2DM-Gruppe. Dieser Zusammenhang zwischen dem Glukosemetabolismus und der sympathischen autonomen Aktivität spiegelt sich auch wider in einem statistisch niedrigeren SDNN-Wert bei jungen Probanden mit Insulinresistenz. Wir konnten somit für unsere Stichprobe zeigen, dass Parameter des Glukosestoffmetabolismus assoziiert sind mit einer niedrigeren HRV. Die Minderung der HRV könnte somit als diagnostisches Hilfsmittel dienen, um eine asymptomatische diabetische autonome Neuropathie im frühen Stadium zu diagnostizieren. Möglicherweise gibt es bei unseren relativ gesunden älteren Probanden Kompensationsmechanismen (hinsichtlich körperlicher Aktivität, Lebensstil), die die HRV positiv beeinflussen, sodass hier noch keine größeren Signifikanzen eruiert waren. Aus diesem Grund ist eine Längsschnittuntersuchung interessant. Insbesondere bleibt es spannend, wie sich die Faktoren bei den jungen Probanden weiter entwickeln.

## P025

### Typ 2 Diabetes mellitus - ein klarer Fall, oder?

S. Brede<sup>1</sup>, B. Harbeck<sup>1</sup>, H. Lehnert<sup>1</sup>, V. Kruse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

Diabetes mellitus bezeichnet unterschiedliche Stoffwechselstörungen, deren Leitbefund eine Hyperglykämie darstellt. In seltenen Fällen ist die Hyperglykämie Folge einer endokrinen Grunderkrankung. Daher sollte bei einem therapeutisch schlecht einstellbaren Diabetes mellitus immer auch an Erkrankungen gedacht werden, die ebenfalls mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellaage einhergehen. Wir berichten hier über das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei einem 71-jährigen Patienten, der sich stationär zur Therapieeinstellung bei hyperglykämischen BZ-Werten bei uns vorstellte. In der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich ein adipöser, exsikkiertes Patient mit Unterschenkelödemen beidseits und basal abgeschwächtem Atemgeräusch. Laborchemisch zeigten sich ein HbA1c von 10,1%, eine Hypokaliämie (2,89 mmol/l), sowie eine Erhöhung der LDH (494 U/l). In der Röntgenaufnahme des Thorax konnten beidseits basale Infiltrate sowie ein Pleuraerguss links nachgewiesen werden. Im Verlauf erfolgte die Anpassung einer Mischinsulintherapie (Actrapid/Protaphane). Trotz kontinuierlicher Steigerung der Insulineinheiten von initial 20 IE/d auf zuletzt 180 IE/d konnte keine Euglykämie erzielt werden. Die initiale Hypokaliämie ließ sich trotz oraler und intravenöser Kaliumsubstitution nicht auf Normwerte ausgleichen. In der endokrinen Basisdiagnostik ergab sich ein erhöhtes Basalkortisol (1134 nmol/l). Der Hyperkortisolismus konnte in weiteren Untersuchungen mit Messung der 24-h-Kortisolausscheidung im Urin sowie fehlender Suppression im Dexamethasonhemmtest bestätigt werden. Bei zudem deutlich supprimiertem ACTH (1,51 ng/l) ergab sich der Befund eines ACTH-unabhängigen Hyperkortisolismus im Sinne eines Cushing-Syndroms. In der Re-Evaluation einer auswärtig angefertigten CT-Abdomen-Untersuchung, die aufgrund einer bekannten peripher-arteriellen Verschlusskrankheit durchgeführt worden war, zeigte sich eine inhomogene Raumforderung der linken Nebenniere. Zur weiteren Diagnostik erfolgte im stationären Verlauf ein MRT des Abdomens, sowie ein CT-Thorax. Hier ergab sich der Verdacht auf ein pulmonal, pleural und lymphatisch metastasiertes, zur Voruntersuchung deutlich großenprogreredientes Nebennierenkarzinom. Histologisch konnte der Verdacht auf ein hormonproduzierendes Nebennierenkarzinom bestätigt werden. Aufgrund der Metastasierung war eine kurativ-chirurgische Therapie nicht möglich. Es wurde eine palliative Chemotherapie mit Mitotane und Streptozotocin eingeleitet. Der Patient verstarb kurz nach Therapiebeginn. Ein ACTH-unabhängiger Hyperkortisolismus in Folge eines Nebennierenkarzinoms ist sehr selten. Bei schwer einstellbarer hyperglykämischer Stoffwechsellaage und ggf. begleitenden Elektrolytstörungen sollte immer auch an sekundäre Ursachen einer Hyperglykämie gedacht werden.

## Hämatologie/Onkologie 1

## P026

**Endotheliale Dysfunktion und gesteigerte Dehnbarkeit mesenterialer Widerstandsgefäße korrelieren mit einem schweren strukturellen Gefäßschaden nach allogener Stammzelltransplantation**

P. Schmid<sup>1</sup>, A. Bouazzaoui<sup>2</sup>, K. Doser<sup>2</sup>, K. Schmid<sup>3</sup>, P. Hoffmann<sup>2</sup>, J. Schröder<sup>3</sup>, G. Riegger<sup>1</sup>, E. Holler<sup>2</sup>, D. Endemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin <sup>2</sup>, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin <sup>3</sup>, Regensburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Zentrales Labor für Elektronenmikroskopie, Regensburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Graft-versus-Host Disease (GvHD) ist die häufigste und eine oft tödlich verlaufende Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation. Sie ist pathophysiologisch durch alloreaktive Spenderzellen gekennzeichnet, die das Empfängergewebe schädigen. Hierbei stellen die Gefäße die erste Kontaktfläche zwischen alloreaktiven Spenderzellen und dem Empfängergewebe dar. Ziel unserer Studie war es erstmals Gefäßveränderungen bei GvHD zu charakterisieren. Methoden: Mäuse des Stammes Balb/c erhielten nach einer Gesamtkörperbestrahlung (9Gy) eine Transplantation von 2,5 Mio. Knochenmarkzellen und 2 Mio. Milzzellen von autologen (Balb/c, autoTx, n=5) oder allogenen Spendertieren (C57BL6/N, alloTx, n=10). Acht unbehandelte Tiere dienten als Kontrollen (ctrl). Vier Wochen nach der Transplantation wurden ihre mesenterialen Widerstandsgefäße in einem Kleingefäßmyographen auf Vasoreagibilität und mechanische Eigenschaften untersucht. Zudem wurde die Expression der eNOS und der iNOS mittels real-time RT-PCR bestimmt. Zur Erfassung struktureller Gefäßveränderungen wurden die Gefäße elektronenmikroskopisch untersucht. **Ergebnisse:** Die allogenen transplantierten Tiere wiesen eine schwere GvHD auf (alloTx 2,8±0,8 vs. synTx 0; p<0,001). Die mittleren Blutdruckwerte zeigten in der ersten Woche nach Transplantation einen Abfall, von dem sich im Verlauf nur die syngen transplantierten Tiere erholten (alloTx 102±5 vs. synTx 123±6 vs. ctrl 128±2 mmHg; p<0,001). Im Kleingefäßmyographen zeigte sich nach Zugabe von Acetylcholin (10-10-10-4 mol/L) eine endotheliale Dysfunktion (max. Vasodilatation alloTx 50±6 vs. synTx 85±7 vs. ctrl 96±5%), die endothelunabhängige Vasodilatation nach Gabe von Natrium-Nitroprussid (10-9-10-2 mol/L) hingegen war unverändert. Passend hierzu zeigte sich auch eine Dysregulation der eNOS- und iNOS-Expression mit signifikanter Abnahme der eNOS und Zunahme der iNOS in den Gefäßen (eNOS: alloTx 4,3±0,6 vs. synTx 7±0,4 vs. ctrl 6,5±0,4; p=0,003. iNOS: alloTx 1,4±0,5 vs. synTx 0,9±0,01 vs. ctrl 0,6±0,1; p=0,015). Zugleich erbrachte die Untersuchung auf mechanische Gefäßveränderungen eine erhöhte Dehnbarkeit der Gefäße (strain: alloTx 1,3±0,1 vs. synTx 0,9±0,1 vs. ctrl 1,0±0,01; p<0,05) nach allogener Transplantation bei gleicher Wandspannung (stress: alloTx 3,0±0,1 vs. synTx 2,9±0,1 vs. ctrl 2,8±0,01; p<0,05) und Gefäßgeometrie. In der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Gefäße zeigte sich als Korrelat der funktionellen Veränderungen ein schwerer struktureller Gefäßschaden, den v.a. das Endothel, die Elastica interna und die glatten Gefäßmuskulzellen betraf. **Schlussfolgerung:** Unsere Studie charakterisiert erstmals funktionelle und strukturelle Gefäßveränderung nach allogener Stammzelltransplantation und unterstützt die Hypothese einer gefäßspezifischen GvHD.

## P027

**Next Generation Sequencing und SNP-Analysen zur Untersuchung pathogener Mechanismen primärer kardialer Angiosarkome**

K. Kunze<sup>1</sup>, T. Spieker<sup>2</sup>, J. Sindermann<sup>3</sup>, A. Hoffmeier<sup>3</sup>, S. Gattenlöhner<sup>1</sup>, A. Bräuninger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Pathologie, Universitätsklinikum, Gießen, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Pathologie, St. Franziskus-Hospital, Münster, Deutschland

<sup>3</sup>Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum, Münster, Deutschland

Primäre kardiale Angiosarkome sind sehr selten und bilden dennoch die größte Gruppe der malignen Herztumore. Die Prognose ist auf Grund des schnellen Wachstums, der oftmals inoperablen Lokalisation und der hohen Metastasierungsrate besonders ungünstig. Zudem ist die Pathogenese der kardialen Angiosarkome weitgehend unbekannt. Um einen Einblick in die pathogenen Mechanismen zu erhalten, wurden neun dieser seltenen Tumore systematisch auf genomische Aberrationen untersucht. Zur Identifizierung größerer genomischer Aberrationen wurden SNP-Analysen (Infinium HD Bead Chip Technologie) durchgeführt und die 409 am häufigsten mutierten Onkogene und Tumorsuppressorgene wurden mittels Multiplex-PCR und Next-Generation-Sequencing (Comprehensive Cancer Panel von Ion Torrent) auf Mutationen untersucht. An Hand der SNP-Analysen konnte bei den kardialen Angiosarkomen insgesamt ein komplexer Karyotyp gezeigt werden. Bei zwei der neun Tumormproben wurde ein kleiner rekurrenter Zugewinn, welcher drei Rezeptor-Tyrosin-Kinasen umfasst, identifiziert. Die Mutations-Analysen wurden an sechs Tumormproben und dem dazugehörigen Referenzgewebe durchgeführt. Alle detektierten Mutationen wurden mittels konventioneller Sanger-Sequenzierung verifiziert. Es konnten zwei Gruppen von Genen mit Mutationen identifiziert werden: Gene, die eine Rolle bei der Signaltransduktion durch Rezeptor-Tyrosin-Kinasen spielen sowie Gene, die an der Chromatin-Modifikation beteiligt sind. In drei der neun Tumormproben konnte eine rekurrente Mutation in der Phospholipase C gamma 1 (PLCG1) identifiziert werden, deren Rolle bei der Pathogenese von kardialen Angiosarkomen weiter untersucht wurde. Dabei konnte gezeigt werden, dass die mutierte Form der Phospholipase eine verstärkte Aktivierung des MAP-Kinase Signalwegs sowie des IP3-Signalwegs bewirkt. Die systematische Untersuchung der primären kardialen Angiosarkome zeigt einen komplexen Phänotyp mit genomischen Aberrationen insbesondere im Tyrosin-Kinase-Signalweg und in Genen, die eine Rolle bei der Chromatin-Modifikation spielen.

## P028

**HDAC inhibitors decreases lymphangiogenesis by inducing apoptosis and cell cycle arrest via p53/p21-dependent pathways**

I. Hrgovic<sup>1</sup>, M. Doll<sup>1</sup>, A. Pinter<sup>1</sup>, R. Kaufmann<sup>1</sup>, M. Meissner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt, Deutschland

Lymphangiogenesis is a crucial step in the progression of cancer. Formation of new lymphatic vessels provides an additional route for tumor cells to metastasize. Therefore, inhibiting lymphangiogenesis represents an interesting target in cancer therapy. Recent evidence suggests that histone deacetylase inhibitors (HDACi) may mediate part of their antitumor effects by interfering with angiogenesis. We therefore examined the potential impact of three different HDACi, trichostatin A (TSA), sodium butyrate (NaB) and valproic acid (VPA) on cell proliferation in primary human lymphatic endothelial cells (LEC). HDACi inhibited cell proliferation in a concentration-dependent manner. We found that TSA induced G0/G1 arrest in LEC. Cell cycle arrest was accompanied by up-regulation of p53 and p21. Moreover, we found that p21 mRNA was significantly up-regulated by TSA, while the protein and mRNA half-life remains largely unaffec-

ted. The promoter activity of p21 was enhanced by TSA indicating a transcriptional mechanism. Subsequent EMSA analyses showed increased constitutive Sp1/3-dependent DNA binding in response to HDAC inhibition. We demonstrated that p53 was required for TSA induced p21 expression. Interestingly, siRNA-mediated p21 depletion reduced the antiproliferative effects of TSA in LEC. In addition, TSA induced apoptosis by cytochrome c release, activating Caspase-9 /-7 and down-regulating the anti-apoptotic proteins cIAP-1/-2. In conclusion, we demonstrate that HDACi have distinct anti-lymphangiogenic effects by activating the intrinsic apoptotic pathway and cell cycle arrest via p53/p21-dependent pathways.

## P029

### Exome-Sequenzierung identifiziert rekurrente FLT3 N676K Mutation in Core Binding Factor Leukämie

S. Opatz<sup>1</sup>, H. Polzer<sup>2</sup>, T. Herold<sup>3</sup>, N. Konstandin<sup>3</sup>, B. Ksienzyk<sup>3</sup>, E. Zellmeier<sup>3</sup>, S. Vossberg<sup>2</sup>, A. Graf<sup>3</sup>, S. Krebs<sup>4</sup>, H. Blum<sup>4</sup>, K. Hopfner<sup>5</sup>, P. Kakadia<sup>1</sup>, S. Schneider<sup>3</sup>, A. Dufour<sup>1</sup>, J. Braess<sup>6</sup>, C. Sauerland<sup>7</sup>, W. Berdel<sup>7</sup>, T. Büchner<sup>8</sup>, B. Wörmann<sup>9</sup>, W. Hiddemann<sup>10</sup>, K. Spiekermann<sup>11</sup>, S. Bohlander<sup>3</sup>, P. Greif<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der LMU München, Campus Großhadern, Medizinische Klinik <sup>3</sup>, LfL, München, Deutschland

<sup>2</sup>Helmholtzzentrum München, München, Deutschland

<sup>3</sup>Klinikum der LMU München, Campus Großhadern, Medizinische Klinik <sup>3</sup>, München, Deutschland

<sup>4</sup>Genzentrum München, LaFuGa, München, Deutschland

<sup>5</sup>Genzentrum München, Biochemie, München, Deutschland

<sup>6</sup>Krankenhaus Barmherzige Brüder, Klinik für Onkologie und Hämatologie, Regensburg, Deutschland

<sup>7</sup>Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik u. Poliklinik A, Münster, Deutschland

<sup>8</sup>Universität Münster, Medizinische Klinik, Münster, Deutschland

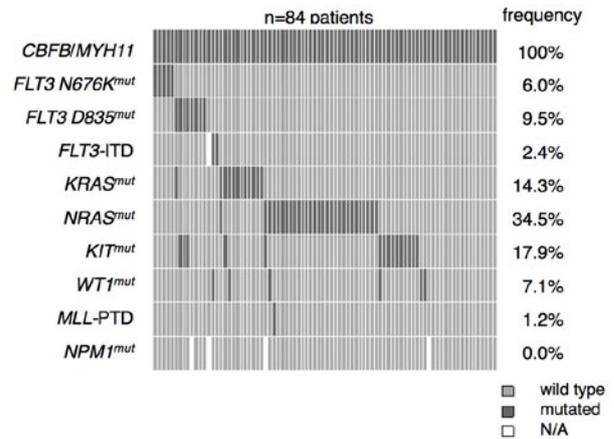
<sup>9</sup>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Berlin, Deutschland

<sup>10</sup>Klinikum Großhadern der LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland

<sup>11</sup>Klinikum der Universität München Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Deutschland

Die Translokation t(8;21) und Inversion inv(16)/t(16;16) welche den core-binding factor (CBF), via RUNX1 bzw. CBFβ beeinträchtigen, werden in 15-20% der de novo AML Fälle gefunden und sind mit einer guten Prognose assoziiert. Die Expression der Fusionsgene CBFβ/MYH11 bzw. RUNX1/RUNX1T1 allein ist jedoch nicht ausreichend eine Leukämie auszulösen. Mittels Exome-Sequenzierung von AML Proben mit Inversion 16 konnten wir Mutationen identifizieren, welche mit der CBFβ/MYH11-Fusion kooperieren. In einem Patienten entdeckten wir eine neue Mutation in der ATP-Bindungsdomäne (TKD1) des fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3)-Gens, genauer in Position N676. In einer Kohorte von 84 de novo AML Patienten mit CBFβ/MYH11-Fusion und in 46 Patienten mit einem RUNX1/RUNX1T1-Rearrangement, konnten wir diese FLT3-N676K Mutation in 5 bzw. 2 Patienten identifizieren (5/84, 6%; 2/46, 4%). Die FLT3-N676K Mutation führt zu konstitutiven Aktivierung des Rezeptors und Faktor-unabhängigem Wachstum in Ba/F3 Zellen. In Kombination mit einer konkurrierenden FLT3-ITD (internal tandem duplication) vermittelt diese Punktmutation Resistenz gegenüber FLT3-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren PKC412 und AC220. In Abwesenheit einer ITD sind N676K-mutierte Zellen hingegen sensibel und bieten somit einen neuen Angriffspunkt in der AML-Therapie mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren und ermöglicht die Optimierung von Therapieschemata. Dies ist der erste Nachweis rekurrenter FLT3-N676K Mutationen in CBF-Leukämien. Vermutlich definiert diese Veränderung eine bestimmte Subgruppe innerhalb der CBF-Familie, wie wir auch anhand des spezifischen Expressionsprofil in Genexpressionsanalysen zeigen konnten. Obwohl FLT3 Mutationen in AML hinlänglich bekannt und umfassend charakterisiert sind,

ist das Spektrum an FLT3 Mutationen noch immer nicht gänzlich verstanden. Neue Sequenzvarianten können hoch effizient durch ungerichtetes Mutationscreening mittels Exome-Sequenzierung identifiziert werden.



### Frequency of additional mutations in CBFβ/MYH11 positive AML

## P030

### Dimethylfumarate suppresses prostate cancer cell proliferation and fortifies chemotherapeutic action

I. Hrgovic<sup>1</sup>, E. Valesky<sup>1</sup>, R. Rustemeyer<sup>1</sup>, A. Pinter<sup>1</sup>, F. Roos<sup>2</sup>,

T. Hailemariam-Jahn<sup>1</sup>, R. Kaufmann<sup>1</sup>, S. Kippenberger<sup>1</sup>, M. Meissner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe-Universität, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt am Main, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinik Mainz, Klinik für Urologie, Mainz, Deutschland

Recent evidence suggests, that Dimethylfumarate (DMF), known as a highly potent anti-psoriatic agent, might have anti-tumorigenic properties. To analyze, the effects of DMF on prostate carcinoma cell lines, we first performed cytotoxicity assays with the androgen dependent cell line LNCAP and the androgen independent cell line PC-3. No LDH release could be demonstrated. In further analysis we could show, that DMF suppresses prostate carcinoma cell proliferation in a concentration dependent manner. These effect could be paralleled with reduced prostate specific antigen (PSA) expression. In functional tumor invasion assays we could demonstrate that DMF treatment reduces prostate cancer cell invasion almost as effective as the first-line chemotherapeutic Docetaxel. To examine whether these effects are conveyed by apoptotic mechanisms we performed apoptosis assays. There was no significant apoptosis induced by DMF in both cell lines. Therefore, we performed cell cycle analysis. DMF induced an G0/G1 arrest in both prostate carcinoma cell lines. Interestingly, in LNCAP DMF induced p53, p21 and p27 whereas in PC-3, which harbors a p53 mutation, only p21 and p27 were induced. In further experiments, possible additive effects of DMF treatment combined with Docetaxel, were evaluated. Here, it could be demonstrated, that the combination of both agents is more effective than the chemotherapeutic agent alone. These data provide first evidence, that DMF inhibits prostate cancer proliferation by reinduction of important cell cycle inhibitors. The combination of Docetaxel and DMF provides additive anti-cancer effects. Hence, DMF might be an interesting agent in the treatment of prostate cancer and is worth for further in vivo analysis.

## P031

**Dimethylfumarate impairs lymphangiogenesis by cell cycle arrest**I. Hrgovic<sup>1</sup>, M. Doll<sup>1</sup>, A. Pinter<sup>1</sup>, R. Kaufmann<sup>1</sup>, M. Meissner<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt, Deutschland

Different pathologies as lymphedema, cancer, psoriasis or kidney transplantat failure are associated with abnormal lymphatic vessel formation (lymphangiogenesis). There is growing evidence that lymphatic vessels are linked to immune regulation, atherosclerosis, or metabolic diseases. In addition, the lymphatic vessels provide a route for tumor cells to metastasize. Therefore, influencing lymphangiogenesis is an interesting target in various pathological conditions. Recent evidence suggests that Dimethylfumarate (DMF), known as a highly potent anti-psoriatic agent, might have anti-tumorigenic properties. There are limited data demonstrating that DMF induces apoptosis or enhances the effects of radiation treatment in tumor cells. In addition, it could be recently demonstrated that DMF has anti-angiogenic properties by suppression of the VEGFR-2. We hypothesized that DMF might also have anti-lymphangiogenic qualities. In first analysis we could show, that DMF suppresses LEC proliferation in a concentration- and time-dependent manner. In tube-formation-assays we could demonstrate an inhibition of the formation of capillary like structures by DMF treatment. To further elucidate whether this anti-lymphangiogenic action is conveyed by an apoptotic mechanism we studied the amount of apoptotic nucleosomes and the activity of caspase 3/7 after DMF treatment. There was no significant apoptosis induced by DMF in human lymphatic endothelial cells. Therefore, we performed cell cycle FACS analysis demonstrating a pronounced G1 cell cycle arrest. The further evaluation of important cell cycle regulator proteins revealed an increase in p21 and p27 and a suppression of cyclin D1 and A protein expression. The other cell cycle regulators, as for example cyclin E, CDC2 or CDC4, were uninvolved. Interestingly, the superordinated regulator of p21, the tumor suppressor gene product p53, was induced by DMF treatment. To further analyse the regulation of the important cell cycle regulator p21 we examined its steady state mRNA expression. Here we could demonstrate an increase of p21 mRNA expression. This transcriptional way of regulation was enforced by a posttranscriptional and posttranslational mechanism increasing mRNA- as well as protein-half- life of p21. All these anti-lymphangiogenic mechanisms described, could be conveyed by the suppression of the most relevant pro-lymphangiogenic receptor VEGFR-3, which was downregulated by a posttranscriptional mechanism during the DMF treatment of LECs. In conclusion, our results provide for the first time clear evidence, that DMF has distinct antilymphangiogenic effects. This action seems to be mediated by cell cycle arrest rather than apoptotic mechanisms.

## P032

**Prophylaktische CD8-depletierte DLI oder präemptive unmanipulierte DLI? Individualisierte Immuntherapie nach allogener hämatologischer Stammzelltransplantation**L. Eichholz<sup>1</sup>, K. Kolbe<sup>1</sup>, W. Herr<sup>2</sup>, M. Theobald<sup>1</sup>, R. Meyer<sup>1</sup>, E. Wagner<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hämatologie, internistische Onkologie, Pneumologie, Mainz, Deutschland<sup>2</sup>Uniklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Regensburg, Deutschland

**Einleitung:** Maligne hämatologische Erkrankungen können mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) in Kombination mit Spender-Lymphozyteninfusionen (DLI) kurativ behandelt werden. DLI verbessern die Immunrekonstitution, unterstützen einen vollen Spender-Chimärismus und senken die Rezidivrate, erhöhen aber das Risiko einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Meyer

et al. beschrieb die Anwendung prophylaktischer CD8-depletierter DLI nach dosis-reduzierter Konditionierung (RIC) und T-Zelldepletion (TZD) mit Alemtuzumab. DLI können auch präemptiv z.B. bei minimaler Resterkrankung (MRD) verabreicht werden. Wir verglichen Patientenverläufe mit prophylaktischer Gabe CD8depl DLI und präemptiven Gaben von unmanipulierten DLI nach RIC mit TZD. **Methoden:** Wir analysierten retrospektiv 188 Patienten nach RIC (Fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> 5d, Melphalan 140mg/m<sup>2</sup>) mit in vivo-TZD (Alemtuzumab 100mg absolut) und CSA bis d+50. 134 Patienten, die prophylaktisch für CD8depl DLI vorgesehen waren (Gruppe A), verglichen wir mit 54 Patienten, für die präemptiv unmanipulierte DLI geplant waren (Gruppe B). CD8depl DLI wurden in Gruppe A (ohne GvHD >II<sup>o</sup>) ab d+60 appliziert, Patienten der Gruppe B wurden präemptive DLI nach d+100 bei gemischtem Chimärismus oder MRD-Positivität verabreicht. Im Abstand von 60-90d wurden DLI in eskalierenden Dosen bis zum Auftreten von GvHD (beide Gruppen) oder komplettem Chimärismus (Gruppe B) appliziert. Das mediane Alter unterschied sich in beiden Gruppen nicht (A 56, B 57 Jahre). **Ergebnisse:** Beide Gruppen zeigten unabhängig von DLI keinen signifikanten Unterschied nach 2 Jahren in Overall-Survival (OS, A: 50%, B: 54%), Rezidivrate (A 33%, B 26%) und Non-Relapse-Mortality (NRM, A 34%, B 37%). 41% der Patienten aus Gruppe A erhielten prophylaktisch CD8depl DLI, 31% aus Gruppe B präemptive DLI. Das OS ist für alle Patienten, die DLI bekamen, signifikant verbessert (DLI 74%, ohne DLI 45%). Rezidive traten mit 17% (vs 37%) in der Gesamt-DLI Gruppe seltener auf. Prophylaktische CD8depl DLI und präemptive unmanipulierte DLI unterschieden sich nicht in DLI-induzierter GVHD-Rate (64% vs 67%). Lymphompatienten zeigten in Gruppe A ein signifikant schlechteres OS von 56% (B 100%), Rezidivrate von 30% (0%) und NRM von 31% (0%). Für Patienten mit akuten Leukämien stellte sich ein verbessertes OS von 59% (B 41%), PFS von 54% (34%) und NRM von 27% (54%) dar, bei ähnlicher Rezidivrate (A: 37%, B: 30%) dar. **Zusammenfassung:** Nach RIC und Alemtuzumab basierter TZD ist die Gabe von DLI bedeutend. In unserem Patientenkollektiv ist sowohl die CD8depl prophylaktische als auch die präemptive Gabe von unmanipulierten DLI vergleichbar effektiv. Bei NHL Patienten sind präemptive DLI hinsichtlich Rezidiv-Rate, NRM und OS überlegen. Die prophylaktische Gabe von CD8depl DLI ist bei AML von Vorteil (NRM, OS). Unsere Daten zeigen die Notwendigkeit beide Ansätze in einer randomisierten Studie für unterschiedliche Entitäten prospektiv zu prüfen.

## P033

**Der mit einer schlechten Prognose verbundene Transkriptionsfaktor ERG kann durch die erhöhte Expression von miR-9 herunterreguliert werden in der akuten myeloiden Leukämie**H. Weidner<sup>1</sup>, M. Bill<sup>1</sup>, K. Wildenberger<sup>1</sup>, M. Jentzsch<sup>1</sup>, L. Kloss<sup>1</sup>, L. Schmalbrock<sup>1</sup>, M. Cross<sup>1</sup>, S. Fricke<sup>1</sup>, G. Behre<sup>1</sup>, E. Schmidt<sup>2</sup>, D. Niederwieser<sup>1</sup>, S. Schwind<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Hämatologie, int. Onkologie, Hämostaseologie, Leipzig, Deutschland<sup>2</sup>Johannes Gutenberg Universität Mainz, Institut für Molekulargenetik, gentechnologische Sicherheitsforschung und Beratung, Mainz, Deutschland

Acute myeloid leukemia (AML) is a serious disease and most patients (pts) still have a poor prognosis. Therefore a better understanding of the pathogenesis and new therapeutic approaches are needed. In AML pts high expression of the gene encoding the transcription factor ERG (ETS related gene) is associated with worse outcome. The factors mediating the differential expression of ERG are unknown. In silico prediction tools identified three putative miR-9 binding sites in the 3'-untranslated region (UTR) of ERG, suggesting a direct interaction and regulative effect of miR-9 on ERG. First we determined the relative expression of ERG and miR-9 in eight leukemia cell lines (i.e. KG1a, Kasumi-1, K562, THP-1, MV4-11, ME1, OCI-AML3 and EOL1) using Real-Time-PCR, and demonstrated

an inverse correlation of ERG and miR-9 expression (rank correlation -0.90). KG1a had the highest ERG and lowest miR-9 expression, thus miR-9 overexpression experiments were performed in this model. Following the transfection of a miR-9 overexpression vector we found a decreased ERG expression on mRNA level to 53% (in comparison to empty vector control) after 24h. Western blotting confirmed the lower expression of ERG after miR-9 overexpression on protein level after 12h to 72% and 24h to 58% compared to empty vector. Next we investigated whether the miR-9 driven down-regulation of ERG also had anti-leukemic effects. Indeed cells overexpressing miR-9 had a lower proliferation rate. After 5 days cell viability was  $114.2 \pm 32.8\%$  vs.  $594.5 \pm 6.1\%$  ( $P = .001$ ) in the miR-9 overexpressing cells compare to empty vector expressing cells. In conclusion, increasing miR-9 leads to down regulation of the worse outcome predictor ERG and reduced proliferation of AML cells. Increasing miR-9 either pharmacologically or by miR-replacement therapy may provide a new therapeutic avenue in AML pts with high ERG expression.

#### P034

##### **Einfluss von Lipoteichonsäuren (LTA) von Staphylococcus aureus auf die Proliferation von NSCLC-Zelllinien.**

C. Reinert<sup>1</sup>, K. Hattar<sup>1</sup>, G. Dahlem<sup>1</sup>, S. Ziegler<sup>1</sup>, J. Wilhelm<sup>2</sup>, U. Sibelius<sup>1</sup>, W. Seeger<sup>3</sup>, F. Grimminger<sup>1</sup>, U. Gandel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik IV/V, UGMLC, UKGM, Standort Gießen, Gießen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Biostatistik, UGMLC, Standort Gießen, Gießen, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, UGMLC, UKGM, Standort Gießen, Gießen, Deutschland

**Einführung:** Zwischen Inflammation und Tumorprogression werden beim Lungenkarzinom enge Zusammenhänge vermutet. Viele Lungenkrebspatienten leiden zusätzlich an einer Infektion des tracheobronchialen Systems. Erreger sind u.a. grampositive Keime wie *S. aureus*. Zentrale Pathogenitätsfaktoren grampositiver Keime sind die Zellwandbestandteile Lipoteichonsäuren (LTA), welche in der Lage sind, inflammatorische Zellreaktionen zu aktivieren. Als möglicher Mechanismus wird dabei die Ligandierung von toll-like Rezeptoren (TLRs) und CD14 diskutiert. Diese inflammatorische Zellaktivierung durch LTA könnte einen verstärkenden Einfluss auf die Proliferation von Lungentumorzellen haben. **Fragestellung:** Ziel ist, das Wachstumsverhalten sowie die Zytokinsynthese der beiden Adenokarzinomzelllinien A549 und H1299 sowie der Plattenepithelkarzinomzelllinie H226 unter Einfluss von Interaktion mit LTA von *S. aureus* zu untersuchen. **Material und Methoden:** Die drei Zelllinien wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen von LTA über verschieden lange Zeiträume inkubiert. Zur Quantifizierung der Zellproliferation wurde die direkte automatisierte Zellzählung (Casy<sup>®</sup> Cell Count) durchgeführt. Des Weiteren erfolgte der Nachweis der Stoffwechselaktivität (MTT-Assay) und die Quantifizierung der Neusynthese von DNA im Bromdesoxyuridin (BrdU)-Assay. Die Zytokinsekretion (IL-8, VEGF) wurde mittels ELISA bestimmt. **Ergebnisse:** Bei A549 und H226 führte die Zugabe von LTA in den Konzentrationen 0,01 µg/ml, 0,1 µg/ml und 1 µg/ml zu einem signifikanten Anstieg der Proliferation und Stoffwechselaktivität gegenüber den Kontrollwerten. Messzeitpunkte waren 6 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach Stimulation mit LTA. Der direkte Cell Count ergab eine maximale Stimulation des Zellwachstums durch LTA nach 48 Stunden. Ebenso zeigte H1299 den deutlichsten Anstieg der Proliferation und Stoffwechselaktivität nach 48 Stunden. Auch konnte eine LTA-induzierte Freisetzung von IL-8 beobachtet werden. Anschließend wurden mittels monoklonaler Antikörper selektiv die zellulären Oberflächenrezeptoren TLR 2, TLR 4 oder CD14 blockiert und das Verhalten der Zellen unter Einfluss von LTA untersucht. Hier konnte durch Cell Count ein signifikanter Abfall der Proliferation und Stoffwechselaktivität unter Blockade von TLR2 gemessen werden. Die Hemmung von TLR4 zeigt

keinen signifikanten Effekt auf die Proliferationsaktivität im Cell Count. Bei Untersuchung der Proliferation auf DNA-Ebene ließ sich auch ein inhibierender Effekt durch Blockade von CD14 nachweisen. Ebenso war die IL-8-Freisetzung abhängig von der Ligandierung von CD14. **Fazit:** LTA zeigt einen pro-proliferativen Effekt auf die getesteten NSCLC-Zelllinien. Dieser Effekt scheint über TLR2 und CD14 mediiert zu sein. Infektionen durch grampositive Keime könnten auf diese Weise zur Tumorprogression im NSCLC beitragen.

#### P035

##### **Prävalenz der Krebs-assoziierten Osteoporose und Einnahme von Calcium/Vitamin D-Supplementen sowie spezifischen Osteoporose-Medikamenten unter Alltagsbedingungen**

M. Reuss-Borst<sup>1</sup>, R. Kuhn<sup>2</sup>, C. Scheede<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rehaklinik Am Kurpark, Bad Kissingen, Deutschland

<sup>2</sup>Rehaklinik Am Kurpark, Forschung, Bad Kissingen, Deutschland

**Einführung:** Das Risiko für eine Abnahme der Knochendichte ist bei Krebspatienten durch die Grunderkrankung und/oder Therapie erhöht. Dennoch gibt es bislang kaum valide Daten zur Prävalenz der Osteoporose bei deutschen Krebspatienten. Daher bestimmten wir die Knochendichte bei 1041 onkologischen Patienten, die eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme erhielten. In einer Subgruppe von 150 Mamma-Carcinom-Patientinnen untersuchten wir den Verlauf der Knochendichte über 2 Jahre sowie die Einnahmehäufigkeit von Calcium/Vitamin-D-Supplementen und spezifischen Osteoporose-Medikamenten unter Alltagsbedingungen. **Material und Methoden:** Die Knochendichte wurde mit der DXA-Methode (LWS und Hüfte) bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv unter Angabe der Mittelwerte, Standardabweichungen, Häufigkeiten und 95% Konfidenzintervalle. Um die Prävalenz in verschiedenen Subgruppen zu vergleichen, wurde ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt mit einem  $p < 0.05$ . Um Risikoprofile berechnen zu können, wurden Odds Ratios mit Hilfe einer uni- und multivariaten logistischen Regression berechnet. **Ergebnisse:** Bei 1041 Patienten mit einem mittleren Alter von 57.1 (11.0) Jahren wurden eine DXA-Untersuchung durchgeführt. 22% der Patienten waren männlich, 78% weiblich. Die Osteoporose-Prävalenz betrug 16% [13.8;18.2] und war unabhängig vom Geschlecht ( $p = 0.9722$ ) oder der Krebsentität ( $p = 0.7174$ ). Als die Entwicklung einer Osteoporose beeinflussende Risikofaktoren wurden bei Frauen das Alter, Gewicht, Menopausen-Status sowie Hormonersatz-Therapie identifiziert, bei Männern lediglich das Gewicht. Bei einer Subgruppe von 150 Mamma-Carcinom-Patientinnen blieben die BMD-Werte in LWS und Schenkelhals über max. 2 Jahre weitgehend stabil. Bei der ersten Untersuchung nahmen 11,7% ein Calcium-Präparat, nach 1 Jahr waren es 58,7% und nach 2 Jahren 80% der untersuchten Patienten. Die Einnahme von Vitamin D stieg von 6,6% auf 54% nach 1 Jahr und 70% nach 2 Jahren an und die Bisphosphonat-Therapie nahm von 4,4% auf 25% im untersuchten Zeitintervall zu. **Schlussfolgerung:** Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Osteoporose-Prävalenz bei Tumorpatienten deutlich erhöht – unabhängig vom Geschlecht und Krebsentität. Daher erscheint ein DXA-Screening bei Tumor-Patienten gerechtfertigt, zumal es die Awareness für diese Folgeerkrankung nach Krebs steigern kann. Darüber hinaus sollten Calcium/Vitamin D-Supplementation und Lebensstil-Modifikationen frühzeitig Patienten mit erhöhtem Osteoporose-Risiko empfohlen werden, um einen weiteren Knochendichteverlust zu verhindern. Mit Blick auf die steigende Rate von Krebs-Langzeit-Überlebenden ist dies von zunehmender Wichtigkeit, insbesondere um langfristige Frakturen verhindern zu können.

## P036

**Einfluss eines individualisierten Trainingsprogramms auf körperliche Aktivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen**M. Reuss-Borst<sup>1</sup>, J. Weiss<sup>2</sup>, R. Kuhn<sup>2</sup>, J. Schmitt<sup>1</sup>, S. Wentrock<sup>1</sup>, F. Baumann<sup>3</sup><sup>1</sup>Rehaklinik Am Kurpark, Bad Kissingen, Deutschland<sup>2</sup>Rehaklinik Am Kurpark, Forschung, Bad Kissingen, Deutschland<sup>3</sup>Institut für molekulare und zelluläre Sportmedizin, Deutsche Sporthochschule Köln, Köln, Deutschland

**Einleitung:** Aktuelle Studien zeigen, dass das Mortalitätsrisiko nach Diagnose eines Mammakarzinoms durch körperliche Aktivität um bis zu 50% sowie das Risiko an einem Rezidiv zu versterben um ca. 45% reduziert werden kann. Dennoch neigen Krebspatienten nach der Therapie noch immer zur Inaktivität und leiden zu einem überwiegenden Teil an einer mehr oder weniger ausgeprägten schweren Fatigue-Symptomatik. Ziel dieser Studie war daher zu evaluieren, ob es durch ein individualisiertes, langfristig angelegtes Trainingsprogramm gelingt, die körperliche Aktivität der Patientinnen nachhaltig positiv zu verändern. **Methoden:** Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom, erhielten in der Interventionsgruppe (n=115) zusätzlich zu einer dreiwöchigen, leitliniengerechten onkologischen Rehabilitation ein individualisiertes körperliches Trainingsprogramm, das sie gemeinsam mit einem Physiotherapeuten erarbeiteten. Für die Zeit nach der Reha wurde ein häusliches Trainingsprogramm entwickelt. Außerdem kamen die Patientinnen nach 4 und 8 Monaten noch einmal zu einem einwöchigen Aufenthalt in die Klinik. In der Kontrollgruppe (n=91) erhielten die Patientinnen lediglich eine onkologische Reha ohne die Zusatzmodule. Alle Teilnehmerinnen füllten eingangs sowie nach 4 und 8 Monaten den Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität sowie einen Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GLQ) (EORTC QLQ-C30, Version 3.0) und Fatigue aus (MFI Multidimensional Fatigue Inventory). **Ergebnisse:** Nach 4 Monaten hatte die Dauer des körperlichen Trainings in der Interventionsgruppe von 1,4+2,6 auf 4,3+2,5 Stunden/Woche signifikant zugenommen, während sie in der Kontrollgruppe nur marginal von 1,0 +2,1 auf 1,6+2,6 Stunden/Woche angestiegen war (Gruppenvergleich: p<0,001). Nach 8 Monaten stabilisierte sich die körperliche Aktivität bei 4,4 +2,4 Stunden/Woche in der Interventionsgruppe und 1,5+1,9 Stunden/Woche in der Kontrollgruppe (p<0,001). Die Zunahme der körperlichen Aktivität ging mit einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Abnahme der Fatigue einher (p<0,001). **Diskussion und Folgerung:** Ein individualisiertes körperliches Trainingsprogramm konnte im Vergleich zu einer herkömmlichen onkologischen Rehabilitation die Trainingsaktivität signifikant steigern. Dieser Effekt hielt auch noch nach 8 Monaten an. Möglicherweise erhöhen bevorzugte Sportarten und eine individuelle Betreuung die Motivation und können so die körperliche Aktivität steigern. Daher erscheint es wichtig, auf individuelle Bedürfnisse einzugehen, wenn der Lebensstil längerfristig verändert werden soll. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität besserte sich nachhaltig. Dies gilt auch für die Fatigue-Symptomatik, die in der Interventionsgruppe signifikant abnahm.

## Hämatologie/Onkologie 2

## P037

**Der Effekt von bakteriellen Pathogenitätsfaktoren auf Proliferation und Therapieansprache an kleinzelligen Lungenkarzinomzellen in vitro**N. Sebastian<sup>1</sup>, U. Grandel<sup>1</sup>, G. Dahlem<sup>1</sup>, F. Subtil<sup>2</sup>, J. Wilhelm<sup>3</sup>, W. Seeger<sup>3</sup>, F. Grimminger<sup>1</sup>, U. Sibelius<sup>1</sup>, K. Hattar<sup>1</sup><sup>1</sup>Uniklinikum Gießen, Medizinische Klinik V, Gießen, Deutschland<sup>2</sup>Phillipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Marburg, Deutschland<sup>3</sup>Uniklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland

**Einleitung:** Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) erleiden häufig eine bakterielle Pneumonie. Diese verschlechtert die Therapieansprache, sowie die Prognose im SCLC. Pathogenitätsfaktoren von Bakterien sind das in der Bakterienwand vorkommende Lipopolysaccharid (LPS) der gram- negativen Bakterien, sowie Lipoteichonsäure (LTA) in der Zellwand gram- positiver Bakterien. Deshalb wurde untersucht, ob es durch LTA und LPS zu einem proliferativen Effekt auf das kleinzellige Lungenkarzinom kommt und ob die Therapieansprache auf das Chemotherapeutikum Cisplatin in Anwesenheit von LPS und LTA verändert ist. **Methoden:** Für die Versuchsanordnung wurden die beiden humanen SCLC-Zelllinien H69 und H510A verwendet. Die Proliferation wurde mittels direkter Zellzählung (Cell Count) sowie durch Quantifizierung der DNA-Neusynthese im BrdU- Assay bestimmt. **Ergebnisse:** Die H69 Zellen zeigten im Cell Count einen deutlichen Proliferationsanstieg sowohl unter LPS als auch unter LTA. Cisplatin 5 µM hemmte die Karzinomzellen auf 32 % nach 48 h und auf 24 % nach 72 h. Die Anwesenheit von LPS beziehungsweise LTA führte zu einem moderaten, jedoch signifikanten Anstieg des zellulären Überlebens unter Chemotherapie. Auch im BrdU-Assay zeigten die Zellen einen Anstieg der Proliferation unter LTA und LPS. Unter 50 µM Cisplatin fand eine Hemmung der zellulären Proliferation auf 64 % nach 6 h statt. In Gegenwart der bakteriellen Toxine war die Cisplatinwirkung deutlich abgeschwächt. LPS-stimulierte Zellen zeigten einen Anstieg des Überlebens auf 76 %. Unter LTA- Stimulation stieg das zelluläre Überleben auf 84 %. Die Abnahme der Cisplatinwirkung unter LPS-, beziehungsweise LTA-Einfluss ließ sich im BrdU-Assay auch an der Zelllinie H510A reproduzieren. Nach 24 h führten 50 µM Cisplatin zu einer Hemmung der zellulären Proliferation auf 71 %. Die Stimulation mit LPS beziehungsweise LTA führte zu einem Anstieg des zellulären Überlebens auf 80 %. **Zusammenfassung:** Es wurde gezeigt, dass LPS und LTA zu einem proliferativen Effekt auf das kleinzellige Lungenkarzinom, sowie zu einer Abnahme der Cisplatinwirkung führen. Möglicherweise könnten bakterielle Pneumonien direkt das Tumorwachstum, sowie eine Chemotherapeutikaresistenz fördern.

### P038

#### Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Prognostic Impact of Aberrant BAALC, ERG and MN1 Expression Levels

M. Jentzsch<sup>1</sup>, T. Lange<sup>1</sup>, M. Bill<sup>1</sup>, R. Krahl<sup>1</sup>, G. Franke<sup>1</sup>, K. Schakols<sup>1</sup>, M. Cross<sup>1</sup>, V. Vucinic<sup>1</sup>, G. Behre<sup>1</sup>, D. Niederwieser<sup>1</sup>, S. Schwind<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Hämatologie, int. Onkologie, Hämostaseologie, Leipzig, Deutschland

Acute myeloid leukemia (AML) is a common hematologic malignancy. Despite advances in understanding the disease biology AML is still associated with poor survival rates. The introduction of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens opened up the possibility of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) for patients (pts) ineligible for standard conditioning. The expression markers BAALC, ERG & MN1 associate with clinical outcome in AML pts treated with standard chemotherapy. Whether their expression also associates with outcome in AML pts undergoing RIC-HCT, with a therapeutic approach mainly based on graft-versus-leukemia effects, remains unknown. We tested the prognostic impact of BAALC, ERG & MN1 expression in 68 AML pts with a median age of 61 (range 21–74) years (y) receiving RIC-HCT with pretreatment bone marrow (BM) material available. At HCT 82% of pts were in complete remission. The conditioning regimen for all pts was Fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> for 3 days followed by 2 Gy total body irradiation (TBI). Donors related (15%) or HLA-matched (68%) or mismatched ( $\geq 1$  antigen; 18%) unrelated. Median follow-up was 6.7y for pts alive. The patients were assigned to three genetic risk groups according to the MRC classification (Favorable 8%, Intermediate 63%, Adverse 29%) and characterized for NPM1, FLT3-ITD and CEBPA mutations. BAALC, ERG & MN1 expression was normalized to 18S and the median normalized gene expression was used to define high & low BAALC, ERG & MN1 expressers. At diagnosis high BAALC expression associated with NPM1 wild-type (wt;  $P=0.003$ ), absence of FLT3-ITD ( $P<0.001$ ), high MN1 expression ( $P<0.001$ ), high ERG expression by trend ( $P=0.09$ ) and presence of CD34+ BM blasts ( $P<0.001$ ). High ERG expression associated with NPM1 wt ( $P=0.04$ ), high MN1 expression ( $P<0.001$ ) & high BAALC expression by trend ( $P=0.09$ ). High MN1 expression associated with a lower white blood count (WBC;  $P=0.04$ ), NPM1 wt ( $P<0.001$ ), absence of FLT3-ITD by trend ( $P=0.06$ ), high BAALC expression ( $P<0.001$ ), high ERG expression ( $P<0.001$ ) and presence of CD34+ BM blasts ( $P<0.001$ ). Pts with adverse cytogenetics had higher BAALC ( $P=0.007$ ) & higher MN1 ( $P=0.003$ ) expression than intermediate risk pts, as well as higher ERG ( $P=0.04$ ) expression than favorable risk pts. High BAALC expressers had shorter overall (OS;  $P=0.01$ ) & event-free survival (EFS;  $P=0.03$ ) than low expressers. ERG & MN1 expression did not significantly associate with OS or EFS. In multivariable analysis, high BAALC expression independently associated with shorter OS (hazard ratio [HR]: 0.15;  $P=0.004$ ) & EFS (HR: 0.35;  $P=0.05$ ) after RIC-HCT. High BAALC expression independently associated with worse outcome in RIC-HCT treated AML pts even when other clinical, cytogenetic or molecular factors were considered. Pretreatment BAALC expression may refine the risk stratification for AML pts undergoing RIC-HCT.

### P039

#### Real-time Elastographie (RTE) versus Kontrastmittelsonographie (CEUS) in der Abklärung suspekter Raumforderungen des Hodens

C. Schröder<sup>1</sup>, G. Lock<sup>1</sup>, C. Schmidt<sup>1</sup>, K. Dieckmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Albertinenkrankenhaus, Klinik für Innere Medizin, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Albertinenkrankenhaus, Klinik für Urologie, Hamburg, Deutschland

**Ziel:** Vergleich der RTE und der CEUS in der präoperativen Einschätzung von Hodenbefunden mit Korrelation zum histopathologischen Befund. **Material und Methode:** 47 suspekter Raumforderungen des Hodens wurden mittels RTE (5–13MHz, Philips iu 22) und CEUS (2,4ml Sonovue–Bracco; 5–9 MHz) untersucht. Die elastographisch ermittelten Bilder der Läsion und des unauffälligen Vergleichsgewebes wurden in einen farbcodierten Elastizitätsscore (ES 1–5) eingeteilt und die Differenz des ES (D-ES) zwischen normalem und Tumorgewebe ermittelt. Zusätzlich wurde der Dehnungsquotient (strain ratio - SR) der Läsion zum Vergleichsgewebe erfasst. Malignitätskriterium der CEUS war die Hypervaskularisation im Vergleich zum gesunden Hodengewebe. Die Ergebnisse von RTE und CEUS wurden mit den intraoperativen Befunden und der Histopathologie (n=41) verglichen. 6 Patienten wurden aufgrund klar benigner Befunde nicht operiert. Sie wurden als Vergleichskollektiv ausgewertet. **Ergebnisse:** Bei 41 operierten Patienten wurden 6 nicht neoplastische und 35 neopl. Läsionen (21 Seminome, 7 Nicht – Seminome, 5 Leydig-Zelltumore (LZT), 1 Lymphom, 1 Adenomatoidtumor) gefunden. Die korrekte Diagnose einer Neoplasie wurde durch CEUS 32x (PPV 100%), durch RTE 30x (PPV 91%) gestellt. Der NPV der CEUS lag bei 66,6%, der RTE bei 60%. Von 21 Seminomen zeigten 18 bei der RTE eine dtl. gesteigerte Härte, die aus diesen gemittelte Differenz (D-ES) zum gesunden Gewebe lag bei 2,43. 3x war ein Farbvergleich bei diffusem Befall nicht möglich. Die mittlere SR (mSR) war mit 2,53 ebenfalls erhöht. Alle LZT wiesen eine gesteigerte Härte (mittlere D-ES= 2,4) und eine erhöhte SR (mSR 2,25) auf. Mit einer mittleren D-ES von 2,08 und einer mSR von 1,77 hoben sich auch die Nichtseminome eindeutig vom gesunden Gewebe ab, waren im Mittel aber etwas weicher als die Seminome und LZT (n.s.). 3 nicht neoplastische Veränderungen (1xgranulomatöse Orchitis, 1xFremdkörpergranulom, 1xNarbengewebe) zeigten eine mSR von 1,19 und eine mittl. D-ES von 0,5. 3 weitere nicht neoplastische Läsionen (1xhorngefüllte Epidermoidzyste, 1xchron. fibros. Epididymitis, 1x hämorrhagische Infarzierung) wiesen eine mittlere D-ES von 2 und eine mSR von 2,23 auf und wurden in der RTE, nicht aber in der CEUS falsch positiv als maligne eingeschätzt. Bei 6 nicht operierten, morphologisch benignen Befunden (4 xZysten, 1x TERT, 1x diffuse Veränderungen), lag die mSR bei 0,7 und die mittl. D-ES bei - 1,2. **Schlussfolgerungen:** RTE charakterisiert neoplastische Läsionen durch eine höhere Härte im Vergleich zum Umgebungsgewebe. Die RTE erleichtert die Einschätzung der Dignität von Hodentumoren und kann als Alternative zur aufwändigeren KM Sonographie eingesetzt werden. Die Methode stößt an Grenzen, wenn bei diffusem Befall oder einem sehr großen Tumor kein Vergleichsgewebe zur Verfügung steht. Eine sichere Unterscheidung zwischen Seminomen, Nicht-Seminomen und LZT scheint nicht möglich zu sein.

## P040

### Die Expression des Transkriptionsfaktors EVI1 ist mit einem kürzeren Überleben von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit reduzierter Intensität assoziiert

M. Bill<sup>1</sup>, M. Jentsch<sup>1</sup>, T. Lange<sup>1</sup>, L. Schmalbrock<sup>1</sup>, K. Laura<sup>1</sup>, R. Krahl<sup>1</sup>, G. Franke<sup>1</sup>, S. Fricke<sup>1</sup>, V. Vucinic<sup>1</sup>, W. Pönisch<sup>1</sup>, M. Cross<sup>1</sup>, G. Behre<sup>1</sup>, D. Niederwieser<sup>1</sup>, S. Schwind<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Hämatologie, int. Onkologie, Hämostaseologie, Leipzig, Deutschland

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) represents a post-remission therapy offering potential cure for acute myeloid leukemia (AML) patients (pts). Reduced-Intensity Conditioning (RIC) is increasingly used in AML pts undergoing HCT ineligible for conventional conditioning. The ecotropic viral integration site 1 (EVI1) gene maps to chromosome 3q26 and encodes a transcription factor that has an important role during embryogenesis. EVI1 activation, e.g. through chromosome 3 translocations, is found in several human myeloid disorders. The presence of EVI1 expression has been described as a predictor of poor outcome in pts treated with standard cytarabine based chemotherapy. Whether the expression of EVI1 also associates with outcome in AML pts undergoing RIC-HCT, with a therapeutic approach mainly based on a graft-versus-leukemia effect, remains unknown. Here we tested the prognostic impact of EVI1 expression in RIC-HCT treated AML pts. We analyzed 53 AML pts (median age, 62 years [y]; range 27–73y) who received RIC (Fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> at day -4 to -2 & 2Gy total body irradiation at day 0)-HCT at the University of Leipzig, with pretreatment bone marrow material available. Donors were human leucocyte antigen (HLA)-matched related (n=6, 11.3%) or HLA-matched (n=38; 71.7%) or mismatched (>= 1 antigen; n=9; 17.0%) unrelated. At HCT 83.0% (n=44) of the pts were in complete remission (CR). 24.5% (n=13) had acute graft-versus-host disease (GvHD; >= grade 2) and 56.6% (n=30) chronic GvHD. Median follow-up was 7.0 y for pts alive. Medical research council genetic classification was: intermediate (n=39; 73.6%) or adverse (n=14; 26.5%). The pts were also characterized for CEBPA and NPM1 mutations, as well as presence of an FLT3-ITD at diagnosis. EVI1 expression was measured with qRT-PCR and normalized to 18S. EVI1 positivity was defined as an average EVI1 CT value not more than 30 higher as the corresponding average 18S CT value. 75% (n=39) of our pts were EVI1 expressers. The presence of EVI1 expression did not significantly associate with any clinical or biological characteristics. Still, by trend EVI1 expression associated with an adverse karyotype (P=.08). The presence of EVI1 expression significantly associated with shorter overall survival (OS; P=.04) and event-free survival (EFS; P=.03). In multivariable analysis in our set, none of the analyzed clinical or biological parameters were significantly associated with OS or EFS. However, in multivariable analysis cytogenetics (intermediate vs. adverse) associated with OS by trend (P=.12); while EVI1 expression status (P=.14), cytogenetics (intermediate vs adverse; P=.11) and remission status at the time point of RIC-HCT (CR vs all other; P=.10) associated with EFS by trend. In conclusion, the presence of EVI1 expression associated with worse outcome in RIC-HCT treated AML pts. Pretreatment EVI1 expression may refine the risk stratification for AML pts undergoing RIC-HCT.

## P041

### Lipoteichonsäuren von *S. aureus* induzieren eine Strahlentherapieresistenz an nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomzelllinien

S. Normann<sup>1</sup>, K. Hattar<sup>1</sup>, U. Grandel<sup>1</sup>, M. Gökyildirim<sup>1</sup>, N. Sebastian<sup>1</sup>, G. Dahlem<sup>1</sup>, F. Leinberger<sup>2</sup>, W. Seeger<sup>3</sup>, F. Grimminger<sup>1</sup>, U. Sibelius<sup>1</sup>, R. Engenhardt-Cabilic<sup>2</sup>, F. Subtil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Gießen, Medizinische Klinik IV und V, Gießen, Deutschland

<sup>2</sup>Philipps-Universität Marburg, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Gießen, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland

**Einleitung:** Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) weisen eine erhöhte Infektanfälligkeit des bronchopulmonalen Systems auf, was mit einer verschlechterten Gesamtprognose und reduzierten Therapieansprache einhergeht. Verantwortlich dafür sind unter anderem oft gram-positive Bakterien. Deren Hauptpathogenitätsfaktor sind Zellwandbestandteile wie Lipoteichonsäuren (LTA). Dieses Bakterientoxin ist in der Lage inflammatorische Reaktionen in der Zelle auszulösen. Inflammation wird als Auslöser einer Resistenz auf konventionelle Strahlentherapie diskutiert. Deshalb soll nun untersucht werden, ob unter dem Einfluss von LTA möglicherweise eine Strahlentherapieresistenz induziert wird. **Methoden:** Für die Versuchsanordnung wird die humane Adenokarzinom-Zelllinie A549 verwendet. Der Effekt der Strahlentherapie wird anhand der Quantifizierung des klonogenen Überlebens mittels eines Koloniebildungstest untersucht. Dabei wird unter Berücksichtigung der "plating efficiency", (PE), welche die Anzahl der gewachsenen Kolonien geteilt durch die Anzahl der ausgesäten Zellen anzeigt, das Überleben der bestrahlten Zellen im Vergleich zur unbestrahlten Kontrolle quantifiziert. Für die Versuchsanordnung werden verschiedene Konzentrationen LTA und unterschiedliche Bestrahlungsdosen miteinander kombiniert. **Ergebnisse:** Die Inkubation von A549 Zellen mit LTA (0.01 – 10 µg/ml) führte per se nicht zu einem Anstieg des klonogenen Überlebens nach 7 Tagen. Es konnte bestätigt werden, dass das klonogene Überleben der Zellen mit zunehmender Bestrahlungsdosis (1-8 Gy) über 7 Tage exponentiell abnimmt. Dosisabhängig konnte nach Stimulation der Adenokarzinom-Zelllinie A549 mit Lipoteichonsäure eine Strahlentherapieresistenz im Niedrigdosenbereich beobachtet werden, wobei 1 µg/ml LTA den deutlichsten Effekt zeigte: das Überleben war unter 1 Gy von 50% auf 100%, unter 2 Gy von 40% auf 100%, und unter 4 Gy von 15% auf 60% in LTA stimulierten Zellen gesteigert. Der starke Bestrahlungseffekt von 8 Gy, worunter nur noch weniger als 2% der Zellen überlebten, konnte auch durch hohe LTA-Konzentrationen nicht wesentlich beeinflusst werden. Somit kann gefolgert werden, dass die Bestrahlungseffizienz, vor allem im Niedrigdosisbereich unter LTA verringert wird. **Zusammenfassung:** Die bisherigen Ergebnisse legen nahe, dass der Bakterienzellwandbestandteil LTA eine Strahlentherapieresistenz im Niedrigdosenbereich in NSCLC-Zelllinien induziert. Dieser Mechanismus könnte u.a. der verminderten Therapieansprache auf Patienten mit NSCLC und bakteriellen Infekten zugrunde liegen. Aus den gewonnenen Ergebnissen lassen sich möglicherweise Implikationen für die Strahlentherapie im NSCLC in der infektiösen Situation ableiten. Die Arbeit wurde durch die von-Behring-Röntgen-Stiftung gefördert.

## P042

### Dimethylfumarate inhibits colon carcinoma cell proliferation: evidence for cell cycle arrest, apoptosis and autophagy

I. Kaluzki<sup>1</sup>, I. Hrgovic<sup>1</sup>, M. Doll<sup>1</sup>, A. Pinter<sup>1</sup>, E. Valesky<sup>1</sup>, R. Kaufmann<sup>1</sup>, S. Kippenberger<sup>1</sup>, M. Meissner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt, Deutschland

**Background:** Colorectal cancer is the second most common malignant neoplasm in women and the third most common in men with it forming the fourth most common cause of cancer death. Dimethylfumarate (DMF) is employed successfully as a drug for the treatment of inflammatory skin diseases, e.g. psoriasis, and lately also for immunomodulatory therapy of autoimmune disease multiple sclerosis. Furthermore recent studies have proven that DMF has a marked anti-proliferative impact on diverse cancer entities in both in vitro and in vivo trials, e.g. on malignant melanoma or head and neck cancer. In addition, anti-angiogenic properties by suppression of VEGFR-2 expression could be demonstrated. With the intention of exploring its anti-tumorigenic potential, we examined the effects of DMF on human colon carcinoma cell lines and the underlying mechanisms of action.

**Methods:** Colon carcinoma cell lines Caco-2, HT-29 and T-84 were cultured in vitro and treated with or without DMF. Effects of DMF on proliferation, cell cycle progression and apoptosis were analyzed mainly by BrdU- and LDH-assays, flow cytometry, and immunoblotting. **Results:** The proliferation assays showed that DMF inhibits cell proliferation in a time- and dose-dependent manner in each of the three cell lines. However, it does not act cytotoxic on the cells. In order to find the causal mechanisms we studied the cell cycle via FACS analysis and the apoptotic pathways. In HT-29 it was shown that DMF induces a cell cycle arrest in G0/G1 phase, which is accompanied by up-regulation of p21 and down-regulation of cyclin D1 and CDK4. Besides, up-regulation of LC3 I/II suggests that autophagy is involved in the inhibition of proliferation in HT-29. In T-84, the up-regulation of both LC3 I/II and p62 (SQSTM1) and the activation of caspase 8 indicates autophagy to be a major mechanism of action of growth inhibition prompted by DMF. In addition, the detection of an increased number of mono- and oligonucleosomes provides evidence that apoptosis is induced in T-84. For all cell lines, cellular senescence could be excluded as a mechanism of action by negative SA- $\beta$ -Gal staining. Furthermore, we explored the anti-proliferative effect of DMF in combination with oxaliplatin which is used as an antineoplastic drug in colorectal cancer chemotherapy. Our results show that DMF supports the action of oxaliplatin in a synergistic manner.

**Conclusion:** Taken together, our results demonstrate that DMF has distinct anti-tumorigenic, cell line dependent effects on colon cancer cells by arresting cell cycle in G0/G1 phase as well as activating both the autophagic pathway and apoptosis.

## P043

### Verträglichkeit und Effektivität von Bendamustin bei älteren und komorbiden Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen (NHL)

J. Hammersen<sup>1</sup>, M. Sommer<sup>1</sup>, C. Gössel<sup>2</sup>, U. Teichgräber<sup>2</sup>, S. Hahnfeld<sup>3</sup>, S. Scholl<sup>4</sup>, U. Wedding<sup>5</sup>, H. Fricke<sup>6</sup>, H. Merz<sup>7</sup>, E. Eigendorff<sup>1</sup>, I. Petersen<sup>8</sup>, A. Hochhaus<sup>9</sup>, P. La Rosée<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Hämatologie/Onkologie, Jena, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland

<sup>3</sup>Ambulantes medizinisches Zentrum Jena, hämatologische/onkologische Schwerpunktpraxis, Jena, Deutschland

<sup>4</sup>Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Hämatologie/Onkologie, Jena, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II, Jena, Deutschland

<sup>6</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin II / Abt. Hämatologie und internistische Onkologie, Jena, Deutschland

<sup>7</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Pathologie, Lübeck, Deutschland

<sup>8</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Pathologie, Jena, Deutschland

<sup>9</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Abt. Hämatologie/Onkologie, Jena, Deutschland

**Einleitung:** Die Inzidenz von älteren und komorbiden Patienten mit aggressivem NHL nimmt Demographie-bedingt zu. Diesen Patienten mit eingeschränkter Organfunktion und Toxizitätsreserve wird das Anthrazyklin-enthaltende Standardprotokoll CHOP nicht gerecht. Ein Standard ist hier nicht definiert. Bendamustin ist in der Therapie indolenter NHL etabliert und besticht durch das günstige Toxizitätsprofil. Seine Rolle bei aggressivem NHL ist noch kaum systematisch untersucht.

**Methoden:** 51 konsekutive Patienten mit aggressivem NHL wurden retrospektiv analysiert. Die Analyse erfolgte hinsichtlich des Alters, des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group, Maß des allgemeinen Leistungszustandes), der Komorbidität (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric) der Erkrankung (Histologie, internationaler prognostischer Index (IPI)) sowie der Toxizität. Primärer Endpunkt war das klinische Ansprechen (overall response rate, ORR), das progressionsfreie (PFÜ) und Gesamtüberleben (overall survival, OS)

**Ergebnisse:** 21 Patienten mit aggressivem Lymphom erhielten Bendamustin als Erstlinientherapie, 30 Patienten bei Krankheitsprogress/-rezidiv. In der Erstlinie waren die Patienten im Median 82 Jahre alt, der ECOG lag bei 8 von 21 (38%) der Patienten >2. Der internationale prognostische Index (IPI) war bei 12 von 21 (57%) >2. Die Komorbidität nach CIRS-G zeigte schwere oder sehr schwere Beeinträchtigung von 2 oder mehr Organsystemen bei 12 von 21 Patienten (57%). Die ORR lag bei 70% bezogen auf das Erreichen einer partiellen oder kompletten Remission. Unter Berücksichtigung einer Krankheitsstabilisierung (stable disease, SD) als Behandlungserfolg in der zumeist palliativen Situation lagen die Ansprechraten bei 90%. Das mediane PFÜ lag bei 6, das mediane OS bei 15 Monaten. Bei vier Patienten kam es zu einem prolongierten Ansprechen über drei Jahre. Die Therapie war gut verträglich mit überwiegend Grad 1/2-Toxizitäten, zumeist Übelkeit, und Müdigkeit. In 3 Fällen kam es zu einer Grad 3 Hämatotoxizität. In der Analyse prognostischer Faktoren zeigten sich ECOG ( $p < 0,0001$ ) und CIRS-G ( $p = 0,002$ ) in der univariaten und der ECOG in der multivariaten Analyse ( $p = 0,016$ ) signifikant. Die ORR im Rezidiv (medianes Alter 64 Jahre, ECOG >2 in 5 der 30 Patienten (17%)) betrug 44% unter Einbezug der SD bei 70%. Das mediane PFÜ lag bei 8 und das mediane OS bei 24 Monaten. **Schlussfolgerung:** Bendamustin zeigt hohe Wirksamkeit bei aggressivem NHL. Vereinzelt konnten sogar langfristige Remissionen erzielt werden. Die Analyse von prognostischen Markern zeigte den hohen Einfluss der Komorbidität und des ECOG auf das OS. Die gut beherrschbare Toxizität ermöglicht Bendamustin als eine alternative Therapie für Patienten zu nutzen, die für CHOP-basierte Therapien ungeeignet sind. Zur weiteren Klärung der Rolle von Bendamustin bei aggressivem Lym-

phomen rekrutiert die prospektive BRENDA-Studie der deutschen Studiengruppe Non-Hodgkin-Lymphome Patienten > 80 Jahre.

**P044**

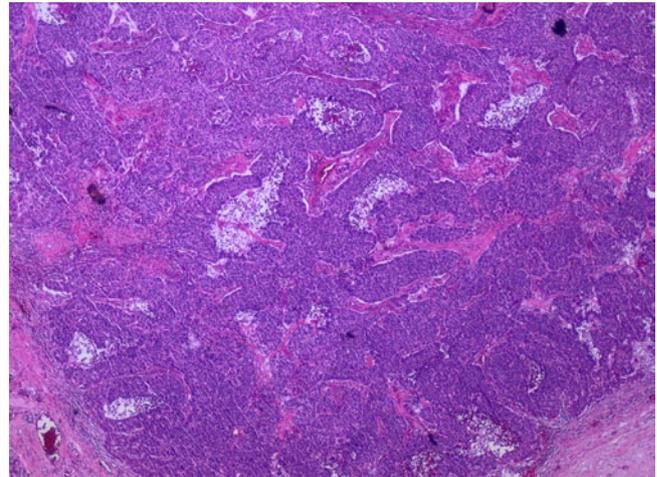
**Diagnose und Therapieverlauf eines HPV-18 positiven, pulmonal metastasierten NET des Oropharynx**

J. Ehrich<sup>1</sup>, K. Luley<sup>1</sup>, C. Thorns<sup>2</sup>, H. Lehnert<sup>1</sup>

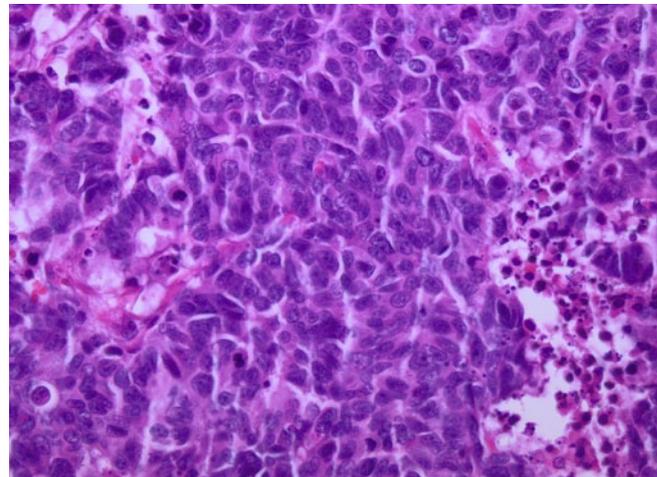
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Innere Medizin I, Lübeck, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Institut für Pathologie, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Humane Papillomaviren (HPV) der Hoch-Risiko-Stämme -16 und -18 sind an der Karzinogenese unterschiedlicher Tumorentitäten beteiligt. Der immunhistochemische Nachweis von Chromogranin-A, Synaptophysin und CD56 klassifiziert den Nachweis eines neuroendokrinen Tumors (NET). Bei HPV-positiven NET des Oropharyngealtraktes handelt es sich um eine neue, und bislang nur in sehr kleinen Fallzahlen beschriebene Entität. **Diagnose und klinischer Verlauf:** Wir berichten über einen 76 jährigen, männlichen Patienten mit bipulmonalen Metastasen eines HPV-18 positiven, nicht-kleinzelligen NET der Uvula. Dieser stellte sich aufgrund einer progredienten Odynophagie erstmalig im Juni 2011 in unserer HNO-Ambulanz vor. Bei einer malignomverdächtigen Läsion der Uvula sowie sonographisch suspekten Lymphknoten zervikal rechts erfolgte die Durchführung einer Tumorresektion sowie eine partielle Neck-Dissection der zervikalen Lymphknotenlevel II, IIb, III und IV. Histopathologisch wurde initial ein HPV-18 positives basaloïdes Plattenepithelkarzinom pT1, pN2 (5/21), G3, L1, Vo, Ro diagnostiziert. Es erfolgte die adjuvante Radiatio der lokoregionären Lymphabflusswege mit 60 Gy. Im Mai 2013 wurden in einer Nachsorge-CT neue bipulmonale Ruindherde des linken Ober- und -Untereppens diagnostiziert. Seitens der HNO erfolgte die thoraxchirurgische Vorstellung des Patienten. Daraufhin wurde eine atypische Segmentresektion der Lungensegmente II und III links durchgeführt. Bei Nachweis von Chromogranin-A, Synaptophysin und CD56 im Lungenresektat erfolgte die immunhistochemische Reevaluation des Uvulakarzinoms. Infolge eines gleichen Färbeverhaltens sowie eines positiven HPV-18 Nachweis im Lungenresektat ist zusammenfassend von einem pulmonal metastasierten, HPV-18 positiven NET der Uvula auszugehen. Bei CT-morphologisch progredienter, bipulmonaler Erkrankungssituation erfolgte die Vorstellung des Patienten zur Einleitung einer palliativen Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid im November 2013 in unserer Klinik für internistische Onkologie. **Schlussfolgerung:** Der Nachweis von HPV-16 und -18 ist mit einem verbesserten Ansprechen auf Radiatio und einer günstigen Prognose bei oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen assoziiert. Ein aggressives Wachstumsverhalten ist bei den bisher veröffentlichten, sehr kleinen Fallzahlen HPV-positiver, oropharyngealer NET beschrieben. Diese stellen eine neue, bislang unzureichend charakterisierte Tumorentität dar, welche differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen ist. Eine frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit von HNO-Ärzten, Pathologen und internistischen Onkologen kann Diagnose und Therapie dieses Erkrankungsbildes verbessern.



**Lungenresektat:** NET-typisches, palisadenförmiges Wachstumsmuster



**Lungenresektat:** NET-typische chromatinreiche Zellkerne mit schmalen Zytoplasmasaum

**P045**

**Das Refeeding-Syndrom - drei Fälle aus der Hämatookologie**

M. Windpessl<sup>1</sup>, B. Mayrbäur<sup>2</sup>, C. Baldinger<sup>2</sup>, F. Prischl<sup>1</sup>, M. Wallner<sup>1</sup>, J. Thaler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Wels-Grieskirchen, Innere Medizin IV, Bereich Nephrologie, Wels, Österreich

<sup>2</sup>Klinikum Wels-Grieskirchen, Innere Medizin IV, Bereich Onkologie, Wels, Österreich

**Einleitung:** Das Refeeding-Syndrom (RS) ist ein oft nicht erkanntes Zustandsbild, das durch potentiell lebensbedrohliche Elektrolytstörungen charakterisiert ist. Als Risikopopulation sind malnutrierte Patienten anzusehen, bei denen nach mehrtägiger Karenz wieder eine Nahrungszufuhr (oral, enteral, parenteral) etabliert wird. Der mit der Realimentation einhergehende Insulinanstieg bedingt eine gesteigerte zelluläre Elektrolytaufnahme mit konsekutivem Abfall im Serum. Eine schwere Hypophosphatämie gilt als laborchemisches Hauptmerkmal. Klinisch finden sich Ödeme, mitunter muskuläre und rhythmologische Komplikationen bis hin zum Kreislaufstillstand. Neben Patienten mit Anorexie oder chronischem Alkoholismus sind auch onkologische Patienten prädisponiert. Wir berichten von drei Patienten, bei denen an unserer Abteilung binnen weniger Monate ein RS diagnostiziert wurde. Patientin 1: Eine 35jährige Frau wurde wegen Agranulozytose und schwerer Mucositis hospitalisiert. Seit einer Subarachnoidalblutung war sie mit einer PEG-Sonde versorgt.

Eine orale Nahrungszufuhr war über Tage nicht erfolgt, weshalb die Sonde zur Ernährung verwendet wurde. Nach fünf Tagen traten Ödeme auf, weiters beklagte die Patientin Bauchschmerzen. Eine schwere Elektrolytentgleisung war offensichtlich (Phosphat-Nadir 0,15 mg/dl). Patient 2: Bei einem 69jährigen Mann mit inoperablem Plattenepithelcarcinom des Oropharynx wurde wegen Dysphagie eine PEG-Sonde angelegt. Aufgrund von Sekretion aus der Einstichstelle musste die enterale Nahrung nach 2 Tagen pausiert werden, 6 Tage später wurde über einen PortACath eine parenterale Nahrung etabliert. Über die nächsten Tage entwickelte sich ein gravierender Elektrolytmangel (Phosphat-Nadir 0,27 mmol/l), parallel dazu traten deutliche Ödeme auf. Patientin 3: Nach Diagnose eines metastasierten Plattenepithelcarcinoms und Einleitung einer parenteralen Ernährung wegen schwerer Gingivitis kam es bei einer 65jährigen Frau nach mehrtägiger Nahrungskarenz zu einem ausgeprägten Elektrolytabfall (Phosphat-Nadir 0,25 mmol/l). Subjektiv stand generalisierte Schwäche im Vordergrund. In allen drei Fällen kam es nach Phosphat-Substitution und Reduktion der Sondenzufuhr zu einer Besserung der Klinik und weitgehenden Normalisierung der Befunde. **Zusammenfassung** Eine pathophysiologische Kaskade führt beim RS zu schwerem Elektrolytmangel mit potentiell deletären Konsequenzen. Am wichtigsten ist es, bei gegebener Konstellation an die Möglichkeit eines RS zu denken. Durch die Identifizierung von Risikopatienten und langsamen Kalorienaufbau, insbesondere Beschränkung der initialen Glucosezufuhr, kann das RS in vielen Fällen vermieden werden. Engmaschige Kontrollen der Elektrolyte ermöglichen eine rasche Korrektur von Mangelzuständen. Prospektives Miteinbeziehen von Ernährungsteams kann hilfreich sein. Insbesondere auf onkologischen Abteilungen sollten Protokolle zur Vermeidung bzw. zum raschen Erkennen dieses Syndroms etabliert werden.

**P046  
UNGEWÖHNLICHE ERSTMANIFESTATION EINES HOCH-MALIGNEN  
NON-HODGKIN LYMPHOMS**

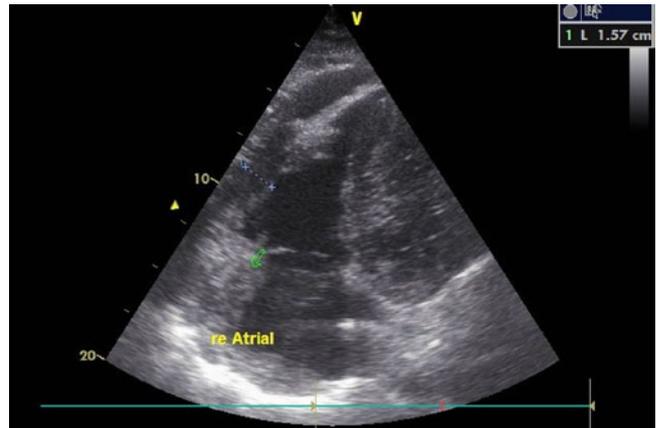
K. Schulz<sup>1</sup>, T. Austein<sup>2</sup>, B. Groenhagen<sup>1</sup>, M. Morche<sup>3</sup>, J. Glock<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Bernhard Hospital, Medizinische Klinik I - Abteilung für allgemeine Innere Medizin, Brake, Deutschland

<sup>2</sup>St. Bernhard Hospital, Medizinische Klinik II - Abteilung für Hämatologie/ intern. Onkologie, Brake, Deutschland

<sup>3</sup>Radiologische Praxis Weser-Ems, Brake, Deutschland

**Einleitung:** Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind seltene Erkrankungen. Die Inzidenz beträgt 10 Erkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr in Deutschland. Typische Erstsymptome sind schmerzlose Lymphome (meist zervikal oder axillär) sowie Nachtschweiß und Gewichtsverlust [1]. Maligne Lymphome treten jedoch auch ungewöhnlichen Körperregionen auf [2]. Der Lymphombefall des Herzens ist selten und wird gelegentlich erst in der letzten Erkrankungsphase beobachtet. Bei Autopsien hingegen lassen sich in bis zu 20 % der Fälle eine kardiale Lymphominfiltration nachweisen [3]. Wir berichten über die sehr seltene Erstmanifestation eines hoch-malignen Non-Hodgkin-Lymphoms am Herzen. **Casereport:** Ein 69-jähriger bisher gesunder Mann wurde April 2013 wegen subfebrilen Temperaturen und 10 kg Gewichtsverlust, innerhalb vier Wochen, stationär aufgenommen. Der körperliche Untersuchungsbefund war unauffällig. Lymphknotenvergrößerungen fanden sich nicht. Die routinemäßige Labordiagnostik erbrachte keinen pathologischen Befund. Zum Ausschluss einer Endokarditis erfolgte eine transösophageale Echokardiographie (TEE), (Abb.1). Hier stellte sich ein 1,6 cm großer Tumor der rechts-lateralen Vorhofwand und des Ventrikels dar. Eine anschließende Computertomographie erhärtete den Tumorverdacht des rechten Herzens (Abb.2).



**Abb.1:** TEE mit Tumor der rechts-lateralen Vorhof- und Ventrikelwand und Perikarderguss



**Abb.2:** TCT mit Tumor der rechts-lateralen Vorhof- und Ventrikelwand

Unter dem Verdacht eines Sarkoms wurde die kardio-chirurgische Therapieplanung vorbereitet. Noch vor Beginn des Eingriffs kam es zur erneuten stationären Aufnahme im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz. Eine erneute TEE zeigte eine Größenzunahme der kardialen Raumforderung. Gleichzeitig fand sich nun eine rechts supraklavikuläre indolente Lymphknotenschwellung. Eine Lymphknotenbiopsie erbrachte den Nachweis eines hoch-malignen B-Zell-Lymphoms (follikuläres NHL Grad 3b). Nach Aufklärung des Patienten begannen wir umgehend mit einer kombinierten Immun- und Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon). Ein im November 2013 durchgeführtes Restaging zeigte eine partielle Remission bei dem ansonsten beschwerdefreien Patienten. **Schlussfolgerung:** Bei Myokardtumoren sollte auch an die Möglichkeit eines Non-Hodgkin-Lymphoms gedacht und eine ausgiebige Lymphomdiagnostik durchgeführt werden.

**Quellen:**

- [1] Herold et al.: Innere Medizin 2012. S. 69-71, ISBN:987-3-98-14660-1-0.
- [2] Austein, T; Demme, B: Uncommon recurrence of follicular lymphoma. European Journal of Haematology, 2012, 88:91.
- [3]. Vanheste, R; Vanhoenacker, P; Dhaenens, P: Primary cardiac lymphoma. JBR-BTR, 2007, 90 (2), S. 109-111.

P047

**Acetylsalicylsäure - eine onkopräventive Substanz ?**L. Gambhir<sup>1</sup><sup>1</sup>Centre Hospitalier de Luxembourg, Allgemeinmedizin, Luxembourg, Luxembourg

Die European Society of Cardiology und die American Heart Association empfiehlt, dass bei einem 10-Jahres-Herzinfarktisiko von und über 10% eine Primärprävention mit 75mg Acetylsalicylsäure (ASS) für alle Altersgruppen und beide Geschlechter sinnvoll ist. Die tägliche Low-Dose-Aspirin-Therapie hemmt die Plättchenaggregation und wird seit langem auch in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt. Eher neu ist die Diskussion um die onkoprotektive Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure (ASS). Drei Metaanalysen von Peter Rothwell der Universität Oxford im Lancet Oncology 2012 zeigen dass eine mehrjährige ASS-Therapie in der onkologischen Primär- und Sekundärprävention, insbesondere der Bildung von Fernmetastasen, wirksam ist (Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials The Lancet, Volume 379, Issue 9826, Pages 1591 - 1601, 28 April 2012) Nach drei Jahren Behandlung mit Aspirin reduziert sich das Blutungs- und Krebsrisiko signifikant. Die vom Autor vorgestellten 3 Untersuchungen zeigen in der Primärprävention von Herz-Kreislaufkrankungen eine um 15 Prozent reduzierte Krebssterblichkeit bei Frauen und Männern gegenüber der Kontrollgruppe. Ab einer dreijährigen Einnahme sinkt das Sterberisiko um 25 Prozent, ab fünf Jahren um 37 Prozent auch für nichtkardiovaskuläre Todesfälle. Das erhöhte Blutungsrisiko nimmt mit der Behandlungsdauer ab und nach einer dreijährigen Behandlung bleibt der Vorteil der sinkenden Krebssterblichkeit. Die Veröffentlichungen zeigten auch eine Senkung der Fernmetastasen bei Adenokarzinomen bis zu 70 Prozent aber keine Wirkung auf das lokale Tumorwachstum. Die amerikanische Studie (Aspirin Intake and Survival After Breast Cancer, M.D. Holmes et al., JCO 2010; 29:1467-1472) zeigt auch eine Risikoreduktion für Brustkrebs. Frauen könnten ihr Brustkrebsrezidivrisiko mit der regelmäßigen Einnahme von Aspirin um die Hälfte verringern. Der Wirkungsmechanismus von ASS wird noch diskutiert: in den Zellen wird ein Energiesparmodus aktiviert, welcher das Zellwachstum hemmt. (Science S. A. Hawley et al., The Ancient Drug Salicylate Directly Activates AMP-Activated Protein Kinase, Science 2012; 336:918-922) Die AMPK (AMP-activated protein kinase) reguliert in den Zellen den Energiestoffwechsel und eine Aktivitätsreduzierung beeinflusst auch die Zellproliferation. In der rein onkologischen Primärprävention sollte eine sorgfältige Risiko-Nutzen Analyse bei den bekannten Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure erfolgen. Die Anwendung empfiehlt sich bei Personen die ein persönliches oder familiäres erhöhtes Risikoprofil zeigen zB bei Darmkrebs insbesondere bei Menschen die gleichzeitig kardiovaskuläre Risiken zeigen. Bei bestehender Indikation für eine Thrombozytenaggregationshemmung bestätigen die Daten ASS als Mittel der Wahl, um den möglichen zusätzlichen onkologischen Vorteil zu nutzen.

**Pneumologie 1**

P048

**Die respiratorische Kolonisation mit Mycobacterium avium-intracellulare (MAC) bei Patienten mit Cystischer Fibrose hat keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der Einsekunden-Kapazität (FEV1). Eine Fall-Kontroll-Studie.**C. Albrecht<sup>1</sup>, M. Pletz<sup>2</sup><sup>1</sup>Vinzenzkrankenhaus Hannover, Klinik für Innere Medizin, Hannover, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Jena, Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene + Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum „Sepsis und Sepsisfolgen“, Jena, Deutschland

**Hintergrund:** Nach den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) ist eine therapiepflichtige respiratorische Infektion mit Nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) durch das Vorliegen klinisch-radiologischer (z.B. Bronchiektasien) und mikrobiologischer (NTM-Nachweis) Kriterien definiert. Da bei Mukoviszidosepatienten bereits wegen der Grunderkrankung Bronchiektasien regelhaft auftreten, ist die Beurteilung eines NTM-Nachweises hinsichtlich der Indikation zur antimykobakteriellen Therapie schwierig. Empfehlungen zur Therapie sind widersprüchlich und werden uneinheitlich umgesetzt. **Methoden:** Klinische Daten von 26 Mukoviszidosepatienten mit NTM-Nachweis (M. avium-intracellulare, M. abscessus, M. goodii) im Sputum wurden retrospektiv erhoben und mit 46 Mukoviszidosepatienten ohne NTM-Nachweis im Sputum in einer Fall-Kontroll-Studie über eine mindestens 10-jährige Beobachtungszeit (5 Jahre vor und 5 Jahre nach Erstnachweis der NTM) verglichen. Matchingkriterien zum Zeitpunkt des Erstnachweises waren Alter, Geschlecht, FEV<sub>1</sub> und Body mass index. **Ergebnisse:** 26 Fälle mit rezidivierendem NTM-Nachweis wurden eingeschlossen (13 M. avium-intracellulare (MAC), 10 M. abscessus, 1 Fall M. intracellulare / M. goodii und 2 Fälle M. goodii). Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der jährlichen Abnahme der Lungenfunktionsparameter (FEV<sub>1</sub>, VC) zwischen Fällen und Kontrollen. Tendenziell zeigten die Kontrollen einen rascheren FEV<sub>1</sub>-Abfall. Die Röntgenthoraxaufnahme von 95 % aller CF-Patienten (Fälle und Kontrollen) wies pulmonale Veränderungen im Sinne von Bronchiektasien auf. **Schlussfolgerung:** Diese Studie erbrachte keine Hinweise, dass die respiratorische Kolonisation mit NTM-Spezies, im Besonderen mit M. avium-intracellulare bei Cystischer Fibrose einer generellen Therapie bedarf, weil die Besiedelung klinisch inapparent zu verlaufen scheint. Die Therapieleitlinien der ATS für NTM sind bei Mukoviszidosepatienten nicht anwendbar.

## P049

### Extrakorporale Membranoxygenierung bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock als Überbrückung zur Lungentransplantation

P. Lepper<sup>1</sup>, F. Kaestner<sup>1</sup>, N. Olewczynska<sup>1</sup>, R. Kaiser<sup>1</sup>, P. Böhmer<sup>1</sup>, L. Coulee<sup>1</sup>, A. Kamp<sup>1</sup>, H. Wilkens<sup>1</sup>, H. Schäfers<sup>2</sup>, F. Langer<sup>2</sup>, R. Bals<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V, Homburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Homburg, Deutschland

**Hintergrund:** Für eine Lungentransplantation vorgesehene Patienten, die eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock erleiden, werden selten mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt. Methoden: Wir ermittelten retrospektiv alle Patienten unserer Klinik, die 2012 und 2013 zur Transplantation gelistet waren und die bei Anschluss der ECMO die Kriterien einer Sepsis nach Leitlinie der Deutschen Sepsis Gesellschaft (DSG) erfüllten. **Ergebnisse:** Eingeschlossen wurden bislang 10 Patienten. Das Alter lag im Mittel bei 43,5 Jahren (Range 29–63 Jahre), davon waren 7 Frauen. Bei 4 Patienten war Mukoviszidose die Grunderkrankung, zwei Patienten hatten eine IPF, zwei Patienten litten an COPD, je ein Patient litt an idiopathischer pulmonaler Hypertonie bzw. Bronchiektasen. Der Lung Allocation Score (LAS) betrug im Mittel 86,45 (Range 66,25–92,70). Bei 8 Patienten war die Sepsis bei Anschluss als schwer einzustufen, der SOFA Score lag im Mittel bei 10,75 Punkten. Die ECMO-Laufzeit betrug im Mittel 25,4 Tage (Range 2–50); Alle Patienten erhielten primär eine venovenöse ECMO, davon wurden im Verlauf 2 Patienten veno-veno-arteriell umkanüliert. 10 von 11 Patienten konnten mittels ECMO bis zur Transplantation überbrückt werden. 2 Patienten starben nach stattgehabter Transplantation innerhalb von 28 Tagen an erneuter Sepsis. **Diskussion:** Generell wird eine gute Patientenselektion in Bezug auf ECMO-Implantation vor Transplantation empfohlen. Der Einsatz einer ECMO bei Sepsis wird als prognostisch ungünstig diskutiert. Der septische Schock gilt sogar weitgehend als Kontraindikation. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass es mit ECMO möglich ist, Patienten im septischen Schock bis zum Organangebot zu stabilisieren. Im Hinblick auf die vorliegenden Zahlen sollte ECMO auch bei septischem Schock als Therapie vor Transplantation in Erwägung gezogen werden.

## P050

### Wirksamkeit von Olodaterol einmal täglich via Respimat bei Patienten mit COPD im GOLD-Stadium 2/3 ohne Begleittherapie: Gepoolte Daten aus 48-wöchigen Studien

A. Koch<sup>1</sup>, G. Ferguson<sup>2</sup>, P. Sachs<sup>3</sup>, A. Hamilton<sup>4</sup>, K. Tetzlaff<sup>5</sup>, L. Korducki<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bergmannsheil, Medizinische Klinik III, Bochum, Deutschland

<sup>2</sup>Pulmonary Research Institute of SE Michigan, Livonia, USA

<sup>3</sup>Pulmonary Associates Stamford, Stamford, USA

<sup>4</sup>Boehringer Ingelheim, Burlington, Kanada

<sup>5</sup>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Deutschland

<sup>6</sup>Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, USA

**Hintergrund:** Die Wirksamkeit von Olodaterol 5µg 1x täglich versus Placebo wurde in einer umfassenden COPD-Population mit mittelgradiger bis sehr schwerer Erkrankung unter Fortsetzung ihrer regulären COPD-Dauertherapie nachgewiesen. Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Olodaterol in einer Subgruppe von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Erkrankung (GOLD 2 bis 3) ohne bronchodilatatorische Dauertherapie (entsprechend den Studienbedingungen traditioneller COPD-Studien mit Bronchodilatoren) wurde eine gepoolte post-hoc-Analyse durchgeführt. **Methodik:** In vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien wurde die Anwendung von Olodaterol 5 oder 10µg 1x täglich via Respimat® versus Placebo über 48 Wochen untersucht; die Patienten konnten ihre reguläre COPD-Therapie (inkl. SAMA, LAMA, ICS und Xanthinen) fortsetzen.

Daten einer Subgruppe von Patienten im GOLD-Stadium 2 oder 3, die während der Studie keine Dauertherapie mit SAMA, LAMA, Xanthinen oder Betablockern erhielten, wurden im Rahmen der Analyse gepoolt.

**Ergebnisse:** Von den insgesamt 3104 Patienten der gepoolten Studienpopulationen wurden 1127 in die Subgruppe aufgenommen. In der Subgruppe zeigte sich über 48 Wochen ein größeres Therapieansprechen auf Olodaterol 5µg versus Placebo als in der FAS-Population. Der mittlere Unterschied des FEV1-AUC0-3-Response gegenüber Placebo betrug in der Subgruppe 0,186 l, in der FAS-Population 0,161 l. Die Verbesserung der mittleren trough FEV1 (versus Placebo) betrug in der Subgruppe 0,101 l, in der FAS-Population 0,071 l. Innerhalb der Subgruppe war das Ansprechen der FEV1-AUC0-3 und der trough FEV1 bei GOLD-2-Patienten höher (0,197 bzw. 0,121 l) als bei GOLD-3-Patienten (0,161 bzw. 0,064 l). **Schlussfolgerungen:** Das Ausmaß des bronchodilatatorischen Ansprechens auf Olodaterol wird durch den Schweregrad der Erkrankung vor Behandlungsbeginn und die Begleitmedikation beeinflusst. Die Interpretation der Ergebnisse aus COPD-Studien mit Bronchodilatoren sollte daher unter Berücksichtigung des Erkrankungs-Schweregrad und der erlaubten Begleittherapie erfolgen. **Finanzierung:** Boehringer Ingelheim.

## P051

### Beurteilung der Wirkung von Olodaterol auf die Ausdauerbelastungsfähigkeit bei COPD-Patienten: Ergebnisse aus zwei sechswöchigen Studien

A. Kirsten<sup>1</sup>, F. Maltais<sup>2</sup>, A. Hamilton<sup>3</sup>, D. De Sousa<sup>3</sup>, F. Wang<sup>4</sup>, M. Decramer<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pneumologisches Forschungsinstitut am Krankenhaus Groshansdorf GmbH, Groshansdorf, Deutschland

<sup>2</sup>Institut Universitaire Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Université Laval, Québec, Kanada

<sup>3</sup>Boehringer Ingelheim, Burlington, Kanada

<sup>4</sup>Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Ridgefield, USA

<sup>5</sup>Universitätsklinik Leuven, Leuven, Belgien

**Hintergrund:** Olodaterol, ein neuer inhalativer LABA zur einmal täglichen Anwendung, hat sich im Hinblick auf die Lungenfunktion (FEV1) als klinisch wirksam erwiesen. In dieser Studie wurde die Wirkung von Olodaterol 1x täglich auf die Ausdauerbelastungsfähigkeit von Patienten mit COPD untersucht. **Methodik:** In zwei designgleichen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien im dreifachen Crossover-Design wurden Patienten mit einer postbronchodilatatorischen FEV1 von <80% des vorhergesagten Normalwertes und einem FEV1/FVC-Verhältnis von <70% über einen Zeitraum von 6 Wochen mit Olodaterol (5 oder 10 µg, 1x täglich) oder Placebo (via Respimat®) behandelt. Überblähung in Ruhe war kein Einschlusskriterium. Die Patienten konnten eine Dauertherapie mit SAMA, ICS und Xanthinen ggf fortsetzen. Primärer Endpunkt war die Ausdauerzeit (ET) bis zur Symptomlimitierung unter konstanter Belastung (75% der maximalen Belastungsfähigkeit) auf dem Fahrradergometer. Sekundäre Endpunkte waren die inspiratorische Kapazität (IC) und die Intensität der Dyspnoe (Borg-Skala) bei einer standardisierten Belastungszeit (Isozeit). **Ergebnisse:** In die Analysen der Studien 1 und 2 wurden 147 bzw. 154 Patienten (Alter: 4175 Jahre) einbezogen. Nach sechswöchiger Behandlung mit Olodaterol 5 oder 10µg oder Placebo betrug das geometrische Mittel der ET 422, 421 und 370 Sekunden (Studie 1) bzw. 396, 391 und 354 Sekunden (Studie 2). In Woche 6 war die mittlere log-transformierte ET unter Olodaterol 5µg in den Studien 1 (p<0,0003) und 2 (p<0,002) um 14% bzw. 11% höher als unter Placebo. Unter Olodaterol 10µg wurden ähnliche Verbesserungen beobachtet. Die Steigerungen der mittleren IC bei Isozeit waren unter Olodaterol 5 und 10µg versus Placebo signifikant: 0,182 und 0,174l (p<0,0001; Studie 1) bzw. 0,084 und 0,166l (p<0,02; Studie 2). Olodaterol 5 und 10µg führten in Studie 1 zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Dyspnoe bei Isozeit gegenüber Placebo (-0,766 und 0,634; p<0,006), nicht jedoch in Studie 2 (-0,336 und

-0,066;  $p < 0,8$ ). **Schlussfolgerungen:** Die Behandlung mit Olodaterol 5 und 10µg führte gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Besserung der Belastungs-ET und IC bei Isozeit. Somit resultiert die bronchodilatatorische Wirksamkeit von Olodaterol in einer reduzierten dynamischen Überblähung unter Belastung und verbessert dadurch die symptomlimitierte Belastungstoleranz. Finanzierung: Boehringer Ingelheim.

#### P052

##### **IL-17A is protective in cigarette smoke induced loss of pulmonary function and lung damage**

M. Voss<sup>1</sup>, B. Wonnemberg<sup>1</sup>, M. Wegmann<sup>2</sup>, M. Menger<sup>3</sup>, R. Bals<sup>4</sup>, C. Beisswenger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität des Saarlandes, Innere Medizin V, Homburg (Saar), Deutschland

<sup>2</sup>Research Center Borstel, Division of Asthma Mouse Models, Priority Area Asthma & Allergy, Borstel, Deutschland

<sup>3</sup>Saarland University Medical Center, Institute for Clinical and Experimental Surgery, Homburg (Saar), Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie, Int. Intensivmedizin, Infektiologie, Homburg/Saar, Deutschland

Smoking is the main risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A recent study demonstrated by quantitative microcomputed tomography (µCT) that IL-17A-deficient mice exposed to cigarette smoke are protected from increases in lung volume and decreased lung density which suggests that Th-17/IL-17-dependent immune mechanisms mediate smoke-induced lung damage, such as the development of emphysema. Here, we demonstrate a more complex role of IL-17A in the development of lung damage in mice chronically exposed to smoke. Invasive assessment of pulmonary function showed that IL-17A deficient mice were per se not protected from smoke-induced emphysematous disease. Respiratory compliance was increased in IL-17-deficient mice after smoke exposure, even though IL-17-deficient mice were partially protected from smoke-induced changes in the total lung capacity. Histology and morphometry showed that smoke-exposure results in loss of lung structure in IL-17-deficient mice. These results suggest that in the present disease model, IL-17A rather has a protective than a deleterious role in smoke-induced loss of pulmonary function

#### P053

##### **Prospektive, kontrollierte, randomisierte multicenter-Studie: Training verbessert die maximale Sauerstoffaufnahme und Hämodynamik bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie**

J. Weidenhammer<sup>1</sup>, M. Lichtblau<sup>2</sup>, C. Nagel<sup>2</sup>, C. Fischer<sup>3</sup>, M. Halank<sup>4</sup>, H. Klöse<sup>5</sup>, M. Hoepfer<sup>6</sup>, W. Seeger<sup>7</sup>, H. Olschewski<sup>8</sup>, S. Rosenkranz<sup>9</sup>, H. Wilkens<sup>10</sup>, T. Lange<sup>11</sup>, D. Mertens<sup>12</sup>, M. Held<sup>13</sup>, M. Claussen<sup>14</sup>, C. Opitz<sup>15</sup>, E. Grünig<sup>2</sup>, N. Ehlken<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Heidelberg Thoraxklinik, Pulmonale Hypertonie, Heidelberg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Humangenetik, Heidelberg, Deutschland

<sup>4</sup>Uniklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Medizinische Klinik I, Dresden, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Medizinische Klinik II - Pneumologie, Hamburg, Deutschland

<sup>6</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland

<sup>7</sup>Universitätsklinikum Gießen, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Gießen, Deutschland

<sup>8</sup>LKH - Universitätsklinikum Graz, Lungenkrankheiten, Graz, Österreich

<sup>9</sup>Klinikum der Universität zu Köln, Herzzentrum, Köln, Deutschland

<sup>10</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Med. Klinik V, Pneumologie, Homburg/Saar, Deutschland

<sup>11</sup>Universitätsklinik Regensburg, Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland

<sup>12</sup>Universitätsmedizin Mainz, II. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

<sup>13</sup>Missionsärztliche Klinik GmbH Würzburg, Innere Medizin / Pneumologie, Würzburg, Deutschland

<sup>14</sup>Krankenhaus Großhansdorf, Großhansdorf, Deutschland

<sup>15</sup>DRK Kliniken Berlin, Medizinische Klinik II, Schwerpunkt Kardiologie, Berlin, Deutschland

<sup>16</sup>Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg, Ambulanz für Pulmonale Hypertonie, Heidelberg, Deutschland

**Hintergrund:** Pulmonale Hypertonie (PH) ist assoziiert mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, verringerter Lebensqualität und einer schlechten Prognose aufgrund von Rechtsherzinsuffizienz. In dieser prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie wurde der Effekt von körperlichem Training und Atemtherapie bei PH auf die maximale Sauerstoffaufnahme (primärer Endpunkt peak VO<sub>2</sub>/kg), die Hämodynamik in Ruhe und unter Belastung, sowie die Funktion des rechten Ventrikels untersucht. **Methoden:** Fünfundneunzig Patienten mit invasiv gesicherter PH unter stabiler Medikation (48% weiblich, 55±16Jahre, 170±9cm, 77±18kg, 80% WHO III und IV, 60% PH-Kombinationstherapien) wurden in eine Kontroll- und eine Trainingsgruppe randomisiert. Die Trainingsgruppe erhielt eine 3-wöchige intensive Trainingstherapie mit spezifischer Atem- und Bewegungstherapie in der Rehabilitationsklinik Heidelberg Königstuhl. Die Teilnehmer in der Kontrollgruppe führten wie gewohnt ihre Aktivitäten zu Hause fort. Zu Beginn und nach 3 Monaten wurden 6-Minuten-Gehtest, SF-36 Fragebogen zur Lebensqualität, Echokardiographie, Spiroergometrie und Stress-Doppler-Echokardiographie sowie eine Rechtsherzkatheteruntersuchung in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. **Ergebnisse:** In einer complete case-analysis zeigte die Trainingsgruppe eine signifikant größere Verbesserung im primären Endpunkt peak VO<sub>2</sub>/kg (Differenzen zwischen Beginn und 3 Monaten: Training +3,1±2,7 vs. Kontrolle -0,2±2,3ml/min/kg,  $p < 0,001$ ). Zudem zeigte sich in der Trainingsgruppe eine signifikante Verbesserung des Cardiac Index in Ruhe (Training +0,2±0,6 vs. Kontrolle -0,3±0,8L/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) und unter Belastung (Training +1,0±1,4 vs. Kontrolle -0,2±0,6L/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,005$ ) und eine signifikante Abnahme des mittleren pulmonal arteriellen Drucks (Training -2,8±5,9 vs. Kontrolle +3,9±8,0mmHg,  $p < 0,001$ ). Auch die 6-Minuten Gehstrecke ( $p = 0,001$ ), die WHO-Klasse ( $p = 0,04$ ) und die maximale Belastbarkeit auf dem Fahrradergometer ( $p < 0,001$ ) verbesserten sich

in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. **Zusammenfassung:** Training bei Patienten mit schwerer PH verbessert die Peak VO<sub>2</sub> als Ausdruck der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese prospektive, randomisierte, multizentrische Studie zeigte erstmals, dass Training bei Patienten mit schwerer PH nicht nur einen Effekt auf die periphere Muskulatur hat und die maximale Sauerstoffaufnahme, sondern auch den maximalen Cardiac Index signifikant verbessert. Dies ist begleitet von einer signifikanten Besserung der pulmonalen Hämodynamik in Ruhe. Auch die invasiv bestimmten mittleren pulmonal-arteriellen Drucke konnten signifikant verbessert werden. Vorsichtiges Training in einer für PH spezialisierten Einrichtung ist daher eine wichtige Ergänzung der medikamentösen Therapie.

#### P054

##### **Reduzierte peripher-arterielle Endothelfunktion bei pulmonaler Hypertonie**

C. Lensch<sup>1</sup>, R. Kaiser<sup>1</sup>, R. Bals<sup>1</sup>, H. Wilkens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Innere Medizin V, Homburg, Deutschland

**Hintergrund:** Das Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie (PH) geht mit veränderter Endothelfunktion der pulmonal arteriellen Strombahn einher. Eine periphere arterielle endotheliale Dysfunktion konnte bereits bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden. Bei der PH liegen jedoch nur wenige Daten vor. Ziel dieser Studie war die nicht-invasive Untersuchung der peripheren endothelialen Funktion bei pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) und chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) im Vergleich zu gesunden Probanden mittels flussabhängiger Vasodilatation („flow mediated dilation“, FMD). **Methoden:** Bei 26 Patienten mit PAH und CTEPH (55,5 ± 15,5 Jahre, PAPm 48,0 ± 13,7 mmHg, PVR 837,6 ± 476,8 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>) ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie bei 14 gesunden Probanden erfolgte eine Bestimmung der FMD der Arteria brachialis. Diese definiert sich als die maximale und relative Gefäßdiameter-Änderung nach reaktiver Hyperämie. Durch vergleichende Untersuchungen mit echokardiografischen Links- und Rechtsherz-Parametern wurde die FMD peripherer Gefäße bei pulmonaler Hypertonie genauer charakterisiert. **Ergebnisse:** Patienten mit PH zeigten eine eingeschränkte flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis (FMD absolut: 0,13 ± 0,14 vs. 0,26 ± 0,14 mm, p=0,008; FMD relativ: 3,82 ± 4,64 vs. 8,12 ± 5,51%, p=0,01). In einer Subgruppenanalyse konnte dies sowohl bei PAH als auch CTEPH bestätigt werden. Zwischen beiden PH-Subgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der flussabhängigen Dilatation gezeigt werden (FMD relativ: 3,39 ± 5,76 vs. 4,12 ± 3,80 %, p=0,69). Patienten und gesunde Kontrollen zeigten gleiche Verhältnisse der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (IMT: 0,57 ± 0,14 vs. 0,61 ± 0,14 mm, p=0,39). Eine Korrelation der FMD mit der rechts atrialen Fläche (RAAd) konnte gezeigt werden (r=-0,43, p=0,01). **Schlussfolgerung:** Patienten mit PAH und CTEPH zeigen neben Veränderungen des pulmonalvaskulären Gefäßbettes Hinweise auf eine periphere arterielle endotheliale Dysfunktion. Insbesondere bei PAH spricht die verminderte periphere flussabhängige Dilatation als Hinweis für eine „Panvaskulopathie“. Ein vergrößerter RAAd spricht für chronisch erhöhte rechtsventrikuläre Füllungsdrücke und letztlich einen versagenden Ventrikel. Die negative Korrelation der FMD könnte somit auch als ein Effekt der eingeschränkten Hämodynamik infolge chronischer Rechtsherzbelastung gesehen werden.

## Pneumologie 2

#### P055

##### **Blockade of Pannexin-1 (Px1) reduces inflammation and colonization in bacterial pneumonia**

B. Wonnenberg<sup>1</sup>, T. Tschernig<sup>2</sup>, M. Voss<sup>1</sup>, C. Meier<sup>2</sup>, M. Bischoff<sup>3,3</sup>, R. Bals<sup>4</sup>, C. Beisswenger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität des Saarlandes, Innere Medizin V, Homburg (Saar), Deutschland

<sup>2</sup>Institute of Anatomy and Cell Biology, Saarland University, Homburg (Saar), Deutschland

<sup>3</sup>Saarland University, Homburg, Germany, Institute of Medical Microbiology and Hygiene, Homburg (Saar), Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie, Int. Intensivmedizin, Infektiologie, Homburg/Saar, Deutschland

The activation of inflammasome signaling mediates pathology of acute *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. This suggests that the inflammasome might represent a target to limit the pathological consequences of acute *P. aeruginosa* lung infection. Pannexin-1 (Px1) channels mediate the activation of caspase-1 and release of IL-1 $\beta$  induced by P2X7 receptor activation. The approved drug probenecid is an inhibitor of Px1 and ATP release. In this study, we demonstrate that probenecid reduces inflammation and colonization during bacterial lung infection. Treatment of mice prior to infection with *P. aeruginosa* resulted in an enhanced clearance of *P. aeruginosa* and reduced levels of inflammatory mediators, such as IL-1 $\beta$ . In addition, probenecid inhibited the release of inflammatory mediators in human U937 cell-derived macrophages upon bacterial infection but not in human bronchial epithelial cells. Thus, Px1 blockade via probenecid treatment may be a therapeutic option in bacterial pneumonia by improving bacterial clearance and reducing negative consequences of inflammation.

#### P056

##### **Lebensqualität, Depression, Angst und Fatigue- 1 Jahr nach pneumologischer Rehabilitation bei Sarkoidose- Daten der multizentrischen ProKaSaRe-Studie**

J. van der Meyden<sup>1</sup>, A. Großhennig<sup>2</sup>, R. Braune<sup>3</sup>, B. Quadder<sup>4</sup>, W. Buchbender<sup>5</sup>, H. Buhr-Schinner<sup>6</sup>, R. Heitmann<sup>7</sup>, S. Hummel<sup>8</sup>, U. Tönnemann<sup>1</sup>, K. Schultz<sup>9</sup>, H. Lingner<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Reha-Zentrum Todtmoos Klinik Wehrwald, Todtmoos, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Biometrie Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Sarkoidose Stiftung Meerbusch, Meerbusch, Deutschland

<sup>4</sup>Deutsche Sarkoidose-Vereinigung, Meerbusch, Deutschland

<sup>5</sup>Fachklinik St. Georg, Höchenschwand, Deutschland

<sup>6</sup>Ostseeklinik Schönberg-Holm Ostseebad Schönberg, Ostseebad Schönberg, Deutschland

<sup>7</sup>MediClin Albert-Schweitzer Klinik, Königfeld, Deutschland

<sup>8</sup>Klinik Heiligendamm, Heiligendamm, Deutschland

<sup>9</sup>Klinik Bad Reichenhall, Bad Reichenhall, Deutschland

<sup>10</sup>Zentrum öffentliche Gesundheitspflege Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

*Lebensqualität, Depression, Angst und Fatigue - 1 Jahr nach pneumologischer Rehabilitation bei Sarkoidose - Daten der multizentrischen ProKaSaRe-Studie*

**Methode:** 296 Sarkoidose- PatientInnen erhielten ein einheitliches obligates Therapieprogramm. Erhoben wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ und SF-36), Angst, Depression (HADS) und Fatigue (FAS). Psychologische Parameter der Erhebungszeitpunkte TO-T4 (bis 1 Jahr nach Rehabilitation)

Erhebungszeitpunkt	T0 (Beginn Reha)	T1 (Ende Reha)	T2 (3 Mo)	T3 (6 Mo)	T4 (12 Mo)
SGRQ (symptoms)	43.4 ± 24.4	35.9 ± 25.5 ***	38.5 ± 26.8 *	41.1 ± 26.6	41.7 ± 26.8
SGRQ (activity)	49.4 ± 23.0	41.2 ± 25.6 ***	41.0 ± 27.5 ***	41.3 ± 27.8 ***	41.7 ± 27.1 ***
SGRQ (impact)	29.9 ± 19.9	24.7 ± 20.8 ***	25.2 ± 22.4 **	26.0 ± 22.4 *	28.0 ± 23.1
SGRQ (total score)	38.3 ± 19.8	31.7 ± 21.5 ***	32.1 ± 22.9 ***	33.4 ± 23.0 **	34.7 ± 23.3
SF 36 physical health	39.3 ± 10.6	42.0 ± 10.5 ***	42.3 ± 10.9 **	42.1 ± 11.0 **	41.2 ± 11.1
SF 36 mental health	42.5 ± 11.7	47.7 ± 11.2 ***	46.1 ± 11.5 ***	44.9 ± 12.0 **	43.6 ± 12.5
FAS (Fatigue)	26.8 ± 7.7	22.3 ± 7.2 ***	23.3 ± 7.5 ***	23.6 ± 7.7 ***	23.8 ± 7.7 ***
HADS (Anxiety)	7.02 ± 3.45	5.46 ± 3.44 ***	6.30 ± 3.57 **	6.47 ± 3.72 *	6.56 ± 3.61
HADS (Depression)	7.70 ± 2.86	6.72 ± 2.85 ***	7.04 ± 3.11 **	7.12 ± 3.00 **	7.14 ± 2.87*

**Diskussion:** Es ergaben sich statistisch signifikante und vor allem klinisch relevante, über 1 Jahr anhaltende positive Rehabilitations-Effekte bzgl. gesundheitsbezogener Lebensqualität, psychischer Belastung sowie Fatigue

**P057**

**Bilaterale endoskopische Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen**

P. Lepper<sup>1</sup>, F. Trudzinski<sup>1</sup>, D. Ballek<sup>1</sup>, C. Lensch<sup>1</sup>, K. Rentz<sup>1</sup>, M. Hetzel<sup>2</sup>, H. Wilkens<sup>1</sup>, F. Langer<sup>3</sup>, R. Bals<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V, Homburg, Deutschland

<sup>2</sup>Krankenhaus vom Roten Kreuz, Klinik für Innere Medizin und Pneumologie, Stuttgart, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie, Homburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die endoskopische Lungenvolumenreduktion (eLVR) mit endobronchialen Ventilen (EBV) ist ein etabliertes Therapieverfahren bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem. Meistens erfolgt eine einseitige Behandlung, beidseitige Behandlungen werden bisher selten durchgeführt. **Methoden:** Wir ermittelten retrospektiv alle Patienten unserer Klinik, die eine beidseitige EBV-Therapie erhielten und werteten diese unter anderem hinsichtlich Lungenfunktion und 6-Minuten Gehstrecke (6-MWT) aus. Alle Patienten erhielten eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie sowie Kollateralventilations-messung zur Festlegung des Ziellappens. **Ergebnisse:** Bisher wurden 8 Patienten (Alter 59,3 ± 6,8 Jahre), beidseits behandelt (3/8 Frauen). Die durchschnittliche FEV<sub>1</sub> vor der ersten EBV-Implantation betrug 22,6 ± 9,8 % d. Solls bei einem Residualvolumen (RV) von 308,3 ± 53,2 % d. Solls. Der initiale 6-MWT betrug im Mittel 246 ± 88 m. Die durchschnittliche FEV<sub>1</sub> vor der zweiten EBV-Implantation betrug 26,1 ± 8,3 % d. Solls (+11%) bei einem Residualvolumen (RV) von 276,1 ± 41,8 % d. Solls (-8%). Der 6-MWT betrug dann im Mittel 338,5 ± 75 m (+43%). Nach beidseitiger Behandlung betrug die FEV<sub>1</sub> durchschnittlich 28,4 ± 8,1 % d. Solls (+23%); das RV betrug 252,4 ± 48 % d. Solls; -15%). Die 6-MWT blieb mit 327 ± 126 m weitgehend konstant (+42% vom Ausgangswert). Die Pneumothoraxrate lag bei 32 % (5/16 Prozeduren); alle Pneumothoraces waren durch Thoraxdrainage beherrschbar. Patienten die beidseits behandelt wurden profitierten lungenfunktionell auch von der Behandlung der 2. Seite. **Diskussion:** Bei geringer Komplikationsrate profitierten die Patienten der vorliegenden Serie von eLVR mit EBV. Durch eine beidseitige eLVR mit EBV konnten die Ergebnisse über die Resultate der ersten Behandlung weiter verbessert werden. Die Resultate unserer retrospektiven Analyse zeigen, dass eine beidseitige eLVR bei ausgewählten Patienten sicher und sinnvoll sein kann.

**P058**

**Endoskopische Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit sehr niedriger FEV1**

P. Lepper<sup>1</sup>, D. Ballek<sup>1</sup>, F. Trudzinski<sup>1</sup>, C. Lensch<sup>1</sup>, H. Wilkens<sup>1</sup>, M. Hetzel<sup>2</sup>, K. Rentz<sup>1</sup>, F. Langer<sup>3</sup>, R. Bals<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V, Homburg, Deutschland

<sup>2</sup>Krankenhaus vom Roten Kreuz, Klinik für Pneumologie und Innere Medizin, Stuttgart, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätskliniken des Saarlandes, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Homburg, Deutschland

**Hintergrund:** Wenngleich die endoskopische Lungenvolumenreduktion (eLVR) mit endobronchialen Ventilen (EBV) ein etabliertes Therapieverfahren bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem ist, bleibt dieser palliative Eingriff Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> ≤ 20% d. Solls meist vorenthalten. **Methoden:** Wir ermittelten retrospektiv alle Patienten unserer Klinik, die mit einer FEV<sub>1</sub> ≤ 20% d. Solls eine EBV-Therapie erhielten und werteten diese unter anderem hinsichtlich Lungenfunktion und 6-Minuten Gehstrecke (6-MWT) aus. Alle Patienten erhielten eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie sowie Kollateralventilations-messung zur Festlegung des Ziellappens. **Ergebnisse:** Eingeschlossen wurden 15 Patienten (Alter 59,3 ± 6,8 Jahre), davon waren 8 Frauen. Die durchschnittliche FEV<sub>1</sub> vor EBV-Implantation betrug 0,48 ± 0,13 L entspr. 16,3 ± 2,7 % d. Solls; bei einem Residualvolumen (RV) von 6,9 ± 1,5 L (326,0 ± 84,3 % d. Solls). Der initiale 6-MWT betrug im Mittel 241 ± 70 m. Der rechte Oberlappen wurde 4 mal, der linke Oberlappen 4 mal, der rechte Unterlappen einmal und der linke Unterlappen 6 mal behandelt. 4 Patienten wurden beidseitig behandelt (je einmal linker bzw. rechter Oberlappen, 2 mal rechter Unterlappen in der 2. Behandlung). Nach Behandlung betrug die FEV<sub>1</sub> durchschnittlich 0,59 ± 0,11 L entspr. 20,2 ± 2,6 % d. Solls (+23%); das RV betrug 6,0 ± 1,8 L (275,6 ± 49,6 % d. Solls; -13%). Die 6-MWT stieg auf 312 ± 98,5 m an (+29%). Die Pneumothoraxrate lag bei 20% (3/15 Pat.); alle Pneumothoraces waren durch Thoraxdrainage beherrschbar. 6/15 Patienten entwickelten eine Atelektase des Ziellappens. Patienten die beidseits behandelt wurden profitierten lungenfunktionell auch von der Behandlung der 2. Seite. **Diskussion:** Bei geringer Komplikationsrate profitierten die Patienten der vorliegenden Serie von eLVR mit EBV, in einzelnen Fällen erheblich. Die Resultate unserer retrospektiven Analyse zeigen, dass Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> ≤ 20% d. Solls von einer eLVR mit EBV nicht notwendigerweise ausgeschlossen sein sollten.

**P059**

**Zusammenhang zwischen pulmonaler Obstruktion und metabolischem Syndrom – Daten der Berliner Altersstudie II**

N. Buchmann<sup>1</sup>, I. Demuth<sup>2</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>3</sup>, R. Eckardt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Evangelisches Geriatriezentrum Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Institute of Medical and Human Genetics, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Lipidambulanz, Berlin, Deutschland

**Einleitung:** Vorangegangene Studien geben Hinweis auf gemeinsame Pathomechanismen von pulmonaler Obstruktion (PO) und metabolischem Syndrom (MetS). Erklärung könnte eine systemische Inflammation darstellen. Mit dem Ziel Verknüpfungspunkte zwischen diesen beiden Krankheitsbildern zu detektieren, wurden Daten aus der Berliner Altersstudie II analysiert. **Methoden:** 1075 Probanden wurden einer prädiatorischen spirometrischen Testung unterzogen (w = 57%; junge Probanden, n = 218 (20-36 Jahre) und ältere Probanden, n = 857 (60-86 Jahre)). PO wurde nach den LLN-Kriterien (FEV<sub>1</sub>/FVC < LLN), GOLD-Kriterien (FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%) und den altersadaptierten Hardie-Kriterien definiert, MetS nach den IDF/AHA/NHLB Kriterien (2009). **Ergebnisse:** 43,5% der Spirometriern erfüllten die

GOLD-Qualitätskriterien. Die Prävalenz der PO war innerhalb der älteren Probandengruppe zwischen 7,3 und 21,3% (definitionsabhängig), die des MetS war 29,7% bei älteren Männern und 37,2% bei älteren Frauen. Unabhängig von Definitionskriterien ergab sich bei 5% der jüngeren Probanden eine PO, 13,3% der jüngeren Frauen hatten ein MetS, keiner der jüngeren Männer. Die Prävalenz des MetS in der älteren Gruppe war bis zu 40% bei Studienteilnehmern mit PO. Verschiedene Definitionskomponenten des MetS konnten bei Männern signifikant in Verbindung mit PO gebracht werden, insbesondere Nüchternblutglukose, Triglyceride und abdominale Adipositas. **Diskussion:** Faktoren des MetS konnten in signifikanten Zusammenhang zu PO gebracht werden. Ein Screening von Patienten mit PO auf MetS könnte sich als sinnvolles Präventionswerkzeug für kardiovaskuläre Erkrankungen erweisen

#### P060

##### Identifikation und Analyse unbekannter und seltener Mutationen des Alpha-1-Antitrypsin Gens

C. Herr<sup>1</sup>, T. Greulich<sup>2</sup>, V. Kotke<sup>2</sup>, R. Bals<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universität des Saarlandes, Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Pneumologie, AG Prof Bals, Homburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Zentrum für Innere Medizin - Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V - Pneumologie, Allergologie, Int. Intensivmedizin, Infektiologie, Homburg/Saar, Deutschland

**Einleitung:** Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AAT-Mangel) ist eine genetische Mutation und stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) dar. Die Häufigkeit in Nordamerika und Nordeuropa ist mit der Mukoviszidose vergleichbar. Neben den häufigsten pathologischen Allelen, dem Z- und S-Allel, existieren eine Vielzahl seltener Mutationen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, in einem laufenden AAT-Screening-Programm Personen mit seltenen oder unbekanntem Mutationen zu identifizieren.

**Methoden:** Personen mit AAT-Mangel wurden durch PCR-Analyse eines „dried-blood-spot“ (DBS) und isoelektrischer Fokussierung (IEF) genotypisiert. Konnte der Genotyp nicht eindeutig dem S- oder Z-Allel zugeordnet werden, erfolgte eine Exonsequenzierung aller 7 Exons des AAT-Gens. Die Analyse und Auswertung erfolgte durch einen Vergleich der Sequenzdaten mit einer Referenzsequenz und bis dahin publizierten bekannten Mutationen. **Ergebnisse:** Von den 16180 analysierten Proben konnten 99,6 % durch PCR-Analyse und IEF phänotypisiert werden. Dabei konnte in 66 % der Fälle eine S- oder Z-Mutation ausgeschlossen werden. Bei 1,4% der Proben (237) war eine Sequenzierung notwendig, da es sich um seltene Mutationen handelte. Dabei wurden bei 25 Personen neue, bisher nicht charakterisierte Mutationen gefunden. **Zusammenfassung:** Die Diagnose von AAT-Mangel Patienten durch DBS PCR-Analyse und isoelektrischer Fokussierung stellt eine zuverlässige Methode zur Diagnose bekannter Mutationen dar. Die genomische Sequenzierung und genetische Analyse ist eine Ergänzung zu bereits etablierten Methoden und liefert wichtige Daten zur Identifikation unbekannter Mutationen und damit der Therapie bisher nicht diagnostizierter AAT-Mangel Patienten. Des Weiteren ermöglicht die umfassende Identifikation der Mutationen eines laufenden Screening-Programmes eine genauere Analyse der Verteilung und Häufung bekannter und bislang nicht erkannter Mutationen.

#### P061

##### Inhalation von Makrolidantibiotika als möglicher Ansatz zur antibakteriellen und antientzündlichen Behandlung pulmonaler Erkrankungen

R. Siekmeier<sup>1</sup>, G. Scheuch<sup>2</sup>, T. Hofmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn, Drug Regulatory Affairs, Bonn, Deutschland

<sup>2</sup>Activaero GmbH, Gemünden/Wohra, Deutschland

**Fragestellung:** Die systemische Antibiotikagabe stellt eine etablierte Behandlung pulmonaler Erkrankungen wie zystischer Fibrose, Bronchiektasen und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung dar und hat ihre Bedeutung in Prävention und Behandlung der Exazerbationen, die eine wichtige Ursache der Progredienz sind. Die inhalative Gabe insbesondere von Tobramycin, Colistin und Aztreonam stellt eine etablierte Alternative zur systemischen Gabe dar und vermeidet systemische Nebenwirkungen. Voraussetzung sind die physikalische und pharmakologische Eignung der Substanz und die reproduzierbare Verabreichung einer ausreichend hohen Dosis am gewünschten Depositionsort durch Wahl eines geeigneten Verneblers und Atemmanövers. Obwohl Makrolide aufgrund ihres antibiotischen Spektrums und ihrer breiten antientzündlichen und immunmodulatorischen Eigenschaften in der systemischen Therapie pulmonaler Erkrankungen eingesetzt werden, gibt es bislang keine zur inhalativen Verabreichung zugelassene Substanz. Ziel dieser Studie war eine Recherche zu in-vitro und in-vivo Untersuchungen von Makrolidaerosolen.

**Methoden:** Unter Wahl geeigneter Stichworte erfolgte eine PUBMED-Recherche zu Makroliden und deren Inhalation in vitro und in vivo. **Ergebnisse:** Obwohl erste Studien zur Antibiotikainhalation vor etwa 60 Jahren erfolgten, fanden sich nur wenige Studien zur Charakterisierung und Verabreichung von Makrolidaerosolen. Diese umfaßten Flüssig- und Pulveraerosole. In-vitro durchgeführte Studien zeigten, daß Makrolidaerosole eine ausreichende Stabilität und einen zur Inhalation geeigneten Durchmesser aufweisen (Hickey et al. 2006, Azithromycin). Eine fixe Kombination von Clarithromycin und Tobramycin im Aerosol erlaubt die Verbesserung der antimikrobiellen Wirkung und gleichzeitige Inhibition bakterieller Biofilme (Pilcer G. et al. 2013). Durch Beschichtung ist es möglich, den bitteren Geschmack der Substanz zu überdecken (Sollohub et al., Roxithromycin. Im Rattenmodell zeigten sich eine gute Verträglichkeit der verabreichten Aerosole, ein rascher Anstieg der jeweiligen Makrolidkonzentration in der Epithelial Linig Fluid (ELF) bzw. den Alveolarmakrophagen (AM), eine zur antibiotischen Behandlung ausreichend hohe Area under the curve (AUC) und AUC/MHK90 (Hemmung von 90 % der Teststämme) sowie eine gute therapeutische Verfügbarkeit (Togami et al. 2010, Telithromycin; Togami et al. 2012, Clarithromycin; Togami et al. 2013, Azithromycin; Zhang et al. 2010, Azithromycin). **Schlussfolgerungen:** Trotz deren guter Eignung zur Behandlung von Atemwegsinfekten und der wichtigen antientzündlichen und immunmodulatorischen Eigenschaften fanden sich nur wenige Studien zur Charakterisierung von Makrolidaerosolen in vitro und deren Verabreichung in-vivo. Deren Ergebnisse weisen auf das Vorliegen der technischen Machbarkeit und der möglichen therapeutischen Wirksamkeit hin und sollten daher als Grundlage weiterer Untersuchungen dienen.

## Rheumatologie

## P062

**15 Jahre Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein: stabile Inzidenzraten der ANCA-assoziierten Vaskulitiden und Riesenzellerarteriitis von 1998-2012**K. Herlyn<sup>1</sup>, W. Gross<sup>2</sup>, E. Reinhold-Keller<sup>3</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, Deutschland<sup>2</sup>Universität zu Lübeck, Rheumatologie, Lübeck, Deutschland<sup>3</sup>Klinikum Bad Bramstedt, Rheumapraxis HH, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Erfassung der Inzidenzraten systemischer Vaskulitiden (SV) in einer stabilen Population, dem Bundesland Schleswig-Holstein mit 2.83 Mio Einwohner, durch die Erfassung aller neu diagnostizierten SV-Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren.

**Methode:** Seit dem 1.1.98 werden alle neu diagnostizierten Fälle mit nach Chapel Hill Consensus Conference oder ACR Klassifikationskriterien gesicherter systemischer Vaskulitis systematisch identifiziert und im Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein (VRSH) fortlaufend dokumentiert. Die folgenden Quellen wurden in dreimonatigen Intervallen erfasst: (a) alle Krankenhausabteilungen inkl. Polikliniken der Region, (b) alle pathologischen Abteilungen und Institute sowie (c) die immunologischen Referenzlabore. Alle Fälle wurden durch die Autoren evaluiert. **Ergebnisse:** In der jetzt 15 Jahre umfassenden Beobachtungszeit wurden 1858 Patienten dokumentiert, die neu an einer SV erkrankt waren. Die Inzidenzraten für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) betrug 12/Million Einwohner/Jahr (95 % CI 9-17), vergleichbar mit der Inzidenzrate für die Riesenzellerarteriitis (RZA) mit 14/Mio/Jahr (95 % CI 8-16). Die Gesamtinzidenz für alle SV war zwischen 1998 und 2012 stabil mit 38-54/Million/Jahr, die mittlere Inzidenzrate betrug 44/Million/Jahr. Die Inzidenz der GPA war zwei bis dreifach höher als die Inzidenz der MPA und EGPA. Über 50jährige leiden drei bis fünffach häufiger an einer SV als die Population unter 50 Jahren, am häufigsten unter einer RZA mit 27-46 Fällen/Million/Jahr.

**Zusammenfassung:** Die Inzidenz für alle SV beträgt zwischen 38 und 54 Neuerkrankungen/Million/Jahr und ist statistisch stabil. Das VRSH stellt die erste bevölkerungsbezogene Untersuchung einer großen Region über 15 Jahre dar. Die GPA-Inzidenz in Deutschland ist vergleichbar mit Norwegen, Schweden, Australien und Großbritannien aber mehr als doppelt so häufig wie in Spanien. Die Inzidenzraten der ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind vergleichbar mit der RZA.

## P063

**Phenotypic characterisation of expanded CD4+CD8+ double positive T-cells including PR3- and virus-specific cells in granulomatosis with polyangiitis**S. Schüler<sup>1</sup>, J. Fazio<sup>2</sup>, R. Häßler<sup>3</sup>, A. Müller<sup>1</sup>, S. Pittann<sup>1</sup>, U. Fagin<sup>1</sup>, S. Wolters<sup>1</sup>, D. Kabelitz<sup>2</sup>, P. Lamprecht<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Rheumatologie, Lübeck, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Immunologie, Kiel, Deutschland<sup>3</sup>Christian-Albrechts-Universität, Institut für Klinische Molekularbiologie, Kiel, Deutschland

**Introduction:** While both the CD4 and CD8 co-receptor are transiently co-expressed on so-called double positive (DP) thymocytes during thymic T-cell maturation, the expression of CD4 and CD8 on circulating mature single positive (SP) T cells is regarded as mutually exclusive. However, an increased frequency of circulating CD4+CD8+ DP T-cells has been reported in various autoimmune and viral diseases. Many questions in regard to the origin and stimuli driving

DP cell differentiation have remained unanswered. We determined the proliferative response to cytokines and anti-CD3, antigen-specificity and transcriptome signature of DP cells in granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's) and healthy controls. **Materials and Methods:** PBMC from 20 GPA-patients and 20 healthy controls were stained for phenotypic markers including thymic markers and intracellular cytokines. Cells were subsequently analyzed by flow cytometry. Antigen-specificity was determined by staining cells with HLA-A\*0201-restricted peptide / MHC class I dextramers. To define potential triggers of DP T-cell expansion, PBMC were stimulated with mixtures of different cytokines, lipopolysaccharide (LPS), anti-CD28 and/or anti-CD3 antibodies. To investigate whether DP T-cells were more likely derived from circulating CD4+ or CD8+ SP T-cells, RNA of sorted CD4+ SP, CD8+ SP and DP T-cells was extracted and a subsequently subject to transcriptome analysis. **Results:** Circulating CD4+CD8+ DP T-cells predominantly displaying a memory phenotype and lacking thymic markers suggestive of recent thymic emigration were significantly increased in GPA compared to healthy controls. DP T-cells predominantly expressed Th1-type (IFN- $\gamma$ ) and Th17 (IL17 and IL22) cytokines suggestive of antigen- and/or cytokine-driven expansion of such cells. Typical of memory cell function, DP T-cells preferentially proliferated in response to common  $\gamma$ -chain cytokines (IL7, IL15) and anti-CD3, i.e. T-cell receptor (TCR)-mediated stimulation. Using dextramer staining, PR3- and virus-specific cells were disclosed within the DP T-cell population in individuals GPA-patients and healthy controls, respectively. Transcriptome analysis of DP T-cells suggested that DP T-cells more likely originated from CD8+ than CD4+ SP T-cells. **Conclusion:** In this study, we report that memory-phenotype-like CD4+CD8+ DP T-cells are expanded in peripheral blood in GPA. In contrast to previous reports, we demonstrated that DP T-cells are not terminally differentiated, but proliferate in response to common  $\gamma$ -chain cytokines and TCR-mediated stimulation. We found that apart from virus-specific cells DP T-cells also contain autoantigen-specific cells, i.e. PR3-specific cells. Thus, here we show for the first time that multiple factors including common  $\gamma$ -chain cytokines, viral infections and autoantigen appear to contribute to the expansion of the proinflammatory Th1-type and Th17 cytokine producing DP T-cell population in GPA.

## P064

**Zeiten (und klinische Bilder) ändern sich - 3 Fälle mit SIRS**M. Fiene<sup>1</sup>, B. Fiene<sup>1</sup>, V. Karnebeck<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-, Rheumatologie, Greifswald, Deutschland

Im Zeitraum 05/2013-11/2013 wurden drei männliche Patienten (63, 64 und 74 Jahre) mit vergleichbarer Symptomatik stationär vorgestellt: Alle drei Patienten waren in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand, hatten Fieber und hohe Entzündungsparameter und boten das klinische Bild eines Systematischen inflammatorischen Response Syndroms (SIRS). Initial wurden mehrere antibiotische Therapieregime ohne wegweisenden Besserung angewendet. Eine infektiöse Genese konnte nicht nachgewiesen werden; umfangreiche aerologische, radiologische, sonographische-, Stuhl- und Urinuntersuchungen zeigten keine Hinweise auf Erreger. Alle drei Patienten entwickelten im Verlauf eine Arthritis mit unsystematischem Befallsmuster, die initial als septische Streuherde interpretiert wurden. Mittels Dual-Energy-Computertomographie (DECT) konnten wir bei allen drei Patienten Harnsäureablagerungen in den betroffenen Gelenken nachweisen. Nach Ausschluss von Infektionen leiteten wir eine Therapie mit niedrig-dosiertem Colchizin (Vgl. Terkel-taub et al., Arthritis & Rheuma 2010) ein. Die Dosis betrug in diesen Fällen 2 mal 0,5 mg/d. Unter der Dosis fielen die Entzündungszeichen innerhalb weniger Tage und der Zustand der Patienten besserte sich deutlich. Die Harnsäurewerte im Serum waren in der akuten Situation nicht wegweisend. Zwei dieser drei Patienten waren zuvor kardiolo-

gisch/Neurologisch betreut worden. Im Rahmen eines akuten Ereignisses (ACS, Stroke) war eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) neu eingeleitet worden. Aufgrund der verringerten Harnsäureausscheidung unter ASS war es zu einer Aggregation der chronisch-tophösen Gicht gekommen. Nur in einem von drei Fällen war anamnestisch ein Gichtanfall zu eruieren. Dies drei Fälle sind typische Beispiele für eine chronisch-tophöse Gicht, die ihr Erscheinungsbild in den letzten Jahren wandelt. Typisch sind hier nicht nutritive Exzesse, sondern in diesen Fällen kardiovaskuläre Ereignisse, die eine akute Intervention erfordern. Medikamentöse Therapien (hier: ASS) mit Einfluss auf den Harnsäurespiegel resp. deren Elimination führen im Anschluss an die akute Situation zu einem neuen Krankheitsschub, der häufig, wie auch in unseren Fällen, als SIRS imponiert und mit z. T. dramatischen Entzündungszeichen einhergeht. Eine niedrig-dosierte Colchizin-Therapie (2-3 \* 0,5-1,0 mg/d) führt zu einem raschen Abfall der Entzündungsparameter und ist über einen längeren Zeitraum (3-6 Monate) sicher anwendbar, um die Entzündungsreaktion bei der chronisch-tophösen Gicht einzudämmen (Vgl. EULAR-Recommendations). Die Prävalenz der chronisch-tophösen Gicht hat sich in den letzten Jahren deutlich erhöht. Das klinische Erscheinungsbild wandelt sich. Mit Hilfe der Dual-Energy-CT können Harnsäureablagerungen sicher nachgewiesen werden, was die Differentialdiagnostik bei Fieber (und Entzündung) unklarer Genese erleichtert.

#### P065

##### Klinische Charakterisierung von Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom an einem Rheumatologischen Zentrum

F. Arndt<sup>1</sup>, J. Holle<sup>2</sup>, F. Moosig<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Rheumatologie, Bad Bramstedt, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck & Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie, Bad Bramstedt, Deutschland

<sup>3</sup>UKSH + Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland

**Einleitung:** Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom können auf Grund rheumatischer Beschwerden sowie der klinischen Überlappung zur Eosinophilen Granulomatose einem rheumatologischen Zentrum zur diagnostischen Abklärung zugewiesen werden. **Fragestellung:** Welche klinischen und laborchemischen Parameter können zur Abgrenzung von Subgruppen des Hypereosinophilen Syndromes gegenüber der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis verwendet werden? **Methoden:** Sechszwölf konsekutive Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom wurden klinisch und laborchemisch charakterisiert. Das Kollektiv wurde dann mit einer Kohorte von Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) aus unserem Zentrum verglichen (n=150). **Ergebnisse:** Asthma (83%), Sinusitis (76%) und Lungeninfiltrate (63%) waren die häufigsten Krankheitsmanifestationen der Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom. Bei keinem Patient wurde ein neoplastisches Hypereosinophiles Syndrom bestätigt. Die peripheren Nerven (46% vs. 77%, p<0.001) und Gelenke (30% vs. 51%, p=0.004) waren seltener betroffen als bei Patienten mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis. Autoantikörper wurden bei 66% der Patienten gefunden, jedoch zeigten sich antineutrophilen cytoplasmatische Antikörper (ANCA) positive assoziiert mit dem Nachweis einer Vaskulitis (30% vs. 13%, p=0.005). Eine niedrig dosierte Glukokortikoid Monotherapie (≤7,5 mg Prednisolon/Tag) konnte das Hypereosinophile Syndrom bei den meisten Patienten nicht ausreichend kontrollieren. Die Übertragung eines Therapieregimes, welches sich als erfolgreich bei Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis erwiesen hatte, ermöglichte den Patienten eine Reduktion der benötigten Prednisolondosis (mittlere Abnahme der täglichen Prednisolondosis 11.3±3.2 mg, p<0.001). **Schlussfolgerung:** Das Vorliegen von Asthma und Sinusitis bei Erstmanifestation des Hypereosinophilen Syndromes sowie der Nachweis von Autoantikörper ist charakteristisch für eine Subgruppe von Pati-

enten, die gut auf eine immunsuppressive Therapie ansprechen. Diese Patienten grenzen sich über die seltenere Beteiligung des peripheren Nervensystems und das seltenere Vorkommen eines ANCA gegenüber der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis ab.

#### P066

##### The reliability of a novel automated system for ANA immunofluorescence analysis in daily clinical practice

M. Alsuwaidi<sup>1</sup>, M. Dollinger<sup>1</sup>, M. Fleck<sup>1</sup>, B. Ehrenstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, Deutschland

**Introduction:** Recently, automated interpretation (AI) systems for anti-nuclear antibody (ANA) analysis have been introduced based on assessment of indirect immunofluorescence (IIF) patterns. The diagnostic performance of a novel automated IIF reading system was compared with visual interpretation (VI) of IIF in daily clinical practice. **Methods:** ANA-IIF tests of consecutive serum samples from patients with suspected connective tissue disease were carried out using HEp-2 cells according to routine clinical care. VI was performed first by two laboratory experts independently; discrepant results were resolved by collegial discussion with a third expert. Afterwards, AI of IIF findings were obtained using a visual analyzer (Zenit G-sight, Menarini, Germany) utilizing novel automated pattern recognition algorithms. VI and AI readings were stratified as negative (serum dilution of 1:80 with no fluorescence), ambiguous (dilution of 1:80 with slight fluorescence, but no defined pattern) and positive (dilution of ≥1:80 with definite IIF pattern). Agreement rates between ANA results by AI and VI were calculated. **Results:** Of the 336 samples investigated, VI yielded 205 (61%) negative, 42 (13%) ambiguous and 89 (26%) positive results, whereas 82 (24%) were determined negative, 176 (52%) ambiguous and 78 (24%) positive by AI. Of the 82 negative samples by AI, 78 (95%) were also negative, 3 (4%) were ambiguous and 1 (1%) was positive as judged by VI. Of the 176 ambiguous samples by AI, 125 (71%) were negative, 30 (17%) also ambiguous and 21 (12%) positive by VI. Of the 78 positive samples by AI, 2 (3%) were negative, 9 (12%) ambiguous and 67 (86%) also positive by VI. AI displayed a diagnostic accuracy of 175/336 samples (52%) with a kappa-coefficient of 0.34 compared to VI as the gold standard. Solely relying on AI with VI only performed for all ambiguous samples by AI would have missed 1 of 89 (1%) positive results by VI, and misclassified 2 of 205 (1%) negative results by VI as positive. Of the 89 positive samples by VI, AI identified 35 (39%) IIF patterns correctly (18 (95%) of 19 homogeneous, 1 (3%) of 36 fine granular, 13 (65%) of 20 coarse granular, 1 (11%) of 9 nucleolar, 1 (33%) of 3 centromeric, 1 (100%) of 1 mitochondrial, and 0 (0%) of 1 nuclear dots patterns). **Conclusions:** Utilizing novel algorithms, AI of ANA-IIF displayed reliable detection of positive and negative results as confirmed by VI. However, there were a substantial number of ambiguous results as well as inconsistencies in the identification of the correct pattern by AI requiring additional VI analysis. In contrast to previous studies utilizing well-defined biobank samples, the use of AI in daily clinical practice resulted only in a moderate reduction of the VI workload (82 of 336 samples: 24%), which was predominantly due to a large proportion of ambiguous AI-results.

## P067

**Assessment of CMV-specific T cell responses upon initiation of immunosuppression in patients suffering from rheumatic diseases as novel approach for functional immune monitoring**E. Le Bras<sup>1</sup>, S. Weigand<sup>1</sup>, L. Deml<sup>2</sup>, D. Halbritter<sup>3</sup>, B. Ehrenstein<sup>1</sup>, W. Hartung<sup>1</sup>, M. Fleck<sup>1</sup><sup>1</sup>Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, Deutschland<sup>2</sup>Lophius Biosciences, Regensburg, Deutschland<sup>3</sup>Universitätsklinik Regensburg, Regensburg, Deutschland

**Background:** The management of immunosuppressive therapy is challenging, as physicians are confronted with difficulties to keep the balance between immunosuppression and raised risk of infection. Currently, there is no standardized immune monitoring established helping to guide immunosuppression. Therefore, CMV-specific T cell responses were analyzed before and after initiation of immunosuppression in patients with newly diagnosed rheumatic diseases to assess the immune network in a functional fashion.

**Methods:** PBMC were isolated from treatment naive patients and at different time points following initiation of immunosuppression using a ficoll-separation protocol, and stimulated utilizing a novel urea-activated-CMV-tegment phosphoprotein 65 (pp65, T-Track<sup>®</sup> CMV, Lophius Biosciences, Germany). Protein specific T cell responses were analyzed and quantitated by ELISPOT detecting IFN- $\gamma$  secreting cells. In addition, FACS-analyses have been performed simultaneously to observe phenotypic changes in PBMC subpopulations utilizing characteristic surface markers. **Results:** 23 treatment naive patients suffering from newly diagnosed rheumatic diseases were included in this study (RA: 11, PMR: 7, SpA: 3, connective tissue diseases: 3). In total, 14 of the 23 patients (60,8%) had a positive IgG-CMV-serology and were further analyzed. A CMVpp65-specific T cell response could be observed in 5 of these 14 CMV-positive patients (35,7%) allowing for monitoring of the T cell function. There was a decrease of more than 80% of IFN- $\gamma$  secreting cells 8-19 days (mean 10,6; SD  $\pm$  4,7) following initiation of immunosuppression (cumulative glucocorticoid dosage median: 405 mg) in 4 (80%) of these patients demonstrating substantial impairment of the specific immune response leading to a diminished T cell function. In contrast, no or only a minimal decrease in IFN- $\gamma$  secreting cells could be observed in 1 (20%) patient despite immunosuppressive therapy. Phenotypic analyses revealed some interesting changes. From the CMV-positive patients, 8 could be followed-up. Clinically relevant infections occurred in 3 patients. 2 of these patients presented with an impaired pp65 specific T cell response already before initiation of immunosuppression, whereas a dramatic decrease of -86% in IFN- $\gamma$  secreting cells could be observed in one patient 12 weeks following initiation of immunosuppression, who developed a respiratory infection. **Conclusion:** The present results demonstrate a substantially impaired function of the specific immune system in a subgroup of patients following initiation of immunosuppression. We propose that these patients have a higher risk for infection and that utilization of the novel Elispot-assay based on urea-activated CMV-pp65 has the potential to guide immunosuppression as a valuable tool for functional immunomonitoring.

## P068

**High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) Protein verstärkt die Entzündungsreaktion und interagiert mit dem Autoantigen Proteinase 3 (PR3) bei der Granulomatose mit Polyangiitis**A. Kerstein<sup>1</sup>, A. Müller<sup>1</sup>, K. Holl-Ulrich<sup>2</sup>, P. Lamprecht<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Poliklinik für Rheumatologie, Lübeck, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Pathologie, Lübeck, Deutschland

**Einleitung:** Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener) gehört zu den Antineutrophile zytoplasmatische Autoantikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden und ist gekennzeichnet durch eine granulomatöse Entzündung im Respirationstrakt und eine nekrotisierende, autoimmune, d.h. durch Proteinase 3 (PR3)-spezifische ANCA-induzierte Kleingefäßvaskulitis. Die genaue Pathogenese ist bisher nicht geklärt. In dieser Arbeit zeigen wir eine proinflammatorische Rolle des endogenen Alarmins High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) Protein sowie dessen Interaktion mit dem Autoantigen Proteinase 3 (PR3) bei der GPA. **Methoden:** Die Expression von HMGB1, CD68 und dem Rezeptor RAGE in Nasenschleimhautbiopsien von GPA-Patienten wurde im Vergleich zur chronischen Rhinosinuitis (CRS) mittels Immunhistochemie untersucht (n=5). In vitro wurde der Einfluss von HMGB1 aus nekrotischem Überstand von HMGB1-/- und HMGB1+/+ embryonalen Mäusfibroblasten (MEF) auf differenzierte THP1-Zellen analysiert. Die Expression des GPA-Autoantigens PR3 und von HMGB1 in Nasenschleimhautbiopsien der GPA wurde im Vergleich zu CRS mit Hilfe von Immunfluoreszenzfärbung (IF) und Konfokalmikroskopie bestimmt (n=5). Eine Interaktion zwischen PR3 und HMGB1 in Neutrophilen wurde in Neutrophilenlysaten mit Co-Immunpräzipitation und Westernblot analysiert. Weiterhin wurde die Expression von PR3 und HMGB1 auf Neutrophilen aus Blut von GPA-Patienten und gesunden Probanden nach Apoptoseinduktion (37°C, 18 h) im Vergleich zu ruhenden Zellen mittels IF untersucht. **Ergebnisse:** In den Nasenschleimhautbiopsien wurde eine vorwiegend zytoplasmatische Lokalisation von HMGB1 in der GPA im Gegensatz zur meist kernständigen Lokalisation in der CRS (p < 0.01) festgestellt. Makrophagen (CD68+ Zellen) akkumulierten vor allem um nekrotische Bereiche, zeigten zytoplasmatisches HMGB1 und exprimierten den Rezeptor RAGE. In vitro zeigte sich eine HMGB1-abhängige IL-1 $\beta$ -Freisetzung in differenzierten THP-1 Zellen. Des Weiteren wurde eine Co-Lokalisation von HMGB1 und PR3 auf Zellen in Nasenschleimhautgewebe der GPA beobachtet. Auf isolierten Neutrophilen zeigte sich diese Co-Lokalisation nach Apoptoseinduktion, jedoch nicht auf ruhenden Neutrophilen. Mittels Co-Immunpräzipitation von Neutrophilenlysaten wurde eine Interaktion von HMGB1 und PR3 demonstriert. **Schlussfolgerung:** Makrophagen in granulomatösen Arealen exprimieren HMGB1 und RAGE. Sie sezernieren in vitro HMGB1-vermittelt IL-1 $\beta$ . HMGB1 könnte auf diese Weise Rezeptor-abhängig (RAGE) zu einer sich selbst amplifizierenden, IL-1 $\beta$ -vermittelten Entzündungsreaktion bei der GPA beitragen. Darüber konnten wir erstmals eine Co-Lokalisation und Interaktion des Autoantigens PR3 mit HMGB1 zeigen, bei der HMGB1 möglicherweise als endogenes Adjuvans zur Toleranzdurchbrechung gegen PR3 beiträgt. HMGB1 und/oder IL-1 $\beta$  stellen somit interessante therapeutische Targets bei der GPA dar.

## P069

### IgG4-assoziierte Aortitis mit Aortenklappenendokarditis

A. Schenzer<sup>1</sup>, J. Holle<sup>1</sup>, I. Hartig<sup>1</sup>, U. Rauschenbach<sup>2</sup>, C. Garlichs<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Bad Bramstedt GmbH, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Bad Bramstedt, Deutschland

<sup>2</sup>Diakonissenkrankenhaus, Medizinische Klinik, Flensburg, Deutschland

Unter dem Oberbegriff der IgG4-assoziierten Erkrankung fasst man Entzündungen verschiedener Organe zusammen, die sich durch histologische Gemeinsamkeiten (dichte lymphoplasmazelluläre Infiltrate, Fibrosierung, z.T. Phlebitis) und einen hohen Anteil IgG4-positiver Plasmazellen auszeichnen. Diese Entzündungen können raumfordernden oder lokal destruierenden Charakter haben. Teilweise lässt sich eine deutliche Erhöhung des IgG4 im Serum nachweisen. Relativ typische Organmanifestationen sind ein Befall der Tränen- und Speicheldrüsen (Mikulicz-Syndrom, Küttner-Tumor), der Lymphknoten, der Orbita, der Schilddrüse (Riedel-Struma), des Pankreas (Autoimmunpankreatitis Typ 1), des Retroperitoneums (M. Ormond), der Aorta (chronische Periaortitis) und der Gallenwege [1]. Wir beschreiben den Fall einer 66-jährigen Patientin mit rasch progredienter Insuffizienz der Aortenklappe bei erhöhten serologischen Entzündungsparametern (CRP 6,0 mg/dl). Bereits in der zuweisenden kardiologischen Klinik war im TEE sowie im Cardio-CT eine deutliche Verdickung der Aortenwurzel ohne endokarditistypischen Vegetationen sowie ein nicht hämodynamisch relevanter Perikarderguss gesehen worden. Abdomensonographisch und in der CT Angiographie der Aorta zeigte sich eine echoarme Gefäßwandverdickung. Ein PET CT war nicht wegweisend. Serologisch war das IgG4 leicht erhöht. Unter dem Verdacht auf eine IgG4-assoziierte Periaortitis, differentialdiagnostisch Riesenzellarteriitis, wurde eine hochdosierte Prednisolontherapie (70 mg/d) eingeleitet. Hierunter kam es zu einem Abfallen des CRP. Bei jedoch im Verlauf von wenigen Wochen rasch progredienter Aortenklappeninsuffizienz mit globaler kardialer Dekompensation erfolgte der Aortenklappenersatz. Histologisch zeigte sich in der exzidierten Klappe ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit signifikanter Vermehrung IgG4-positiver Plasmazellen. Hinweise auf eine bakterielle Endokarditis oder Mesaortitis lagen histologisch, serologisch und mikrobiologisch nicht vor. Zusammenfassend liegen Befunde passend zu einer IgG4-assoziierten (Peri-)Aortitis mit histologisch gesicherter Aortenklappenendokarditis vor. Eine Herzbeteiligung bei IgG4-assoziiierter Erkrankung ist bisher selten beschrieben worden, ein Fall mit ähnlicher Befundkonstellation wurde kürzlich von Yamauchi et. al. [2] beschrieben. Diagnosekriterien existieren hierfür noch nicht, ebenso wenig therapeutische Empfehlungen. Aufgrund der Nebenwirkungen bei langfristiger Glucocorticoidtherapie sind therapeutische Alternativen wünschenswert, Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolat Mofetil werden hierfür eingesetzt. Für die Behandlung von Rezidiven wurde Rituximab mit Erfolg eingesetzt. [1] Aufgrund möglicher Komplikationen bei rekurrierendem Befall der Aortenwurzel ist für die beschriebene Patientin eine Therapie mit Rituximab vorgesehen.

[1] Stone JH et. al., N Engl J Med 2012; 366:539-51

[2] Yamauchi H et. al., Ann Thorac Surg 2013; 95(6):e151-3

## P070

### Einfluß einer rheumatoiden Arthritis auf Faktoren der Lebensqualität

H. Morf<sup>1</sup>, O. Malysheva<sup>2</sup>, S. Arnold<sup>1</sup>, C. Baerwald<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Leipzig, MK II, Leipzig, Deutschland

**Einleitung:** Chronische rheumatologische Erkrankungen stellen Betroffene vor vielfältige Herausforderungen, insbesondere bei der Integration in den beruflichen und sozialen Alltag. Für Patienten ist das Gefühl wichtig, dass sie ein selbstverständlicher und wichtiger Teil des gesellschaftlichen Lebens sind. Derzeit geben rund 5 Prozent der Berufstätigen mit rheumatologischen Erkrankungen ihren Arbeitsplatz auf. Die innere Einstellung zur Krankheit und der Umgang mit ihr beeinflussen entscheidend die Lebensqualität, wobei psychologische Störungen eine große Rolle dabei spielen. ZIEL: Untersuchung von Erwerbstätigkeit, Familienstatus, Lebensqualität und Depression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). **Methoden:** Untersucht wurden 161 RA-Patienten, hauptsächlich (80%) weiblich, Alter  $58,9 \pm 4,9$  Jahre, hinsichtlich Krankheitsaktivität (DAS28, radiologisches Stadium), Erwerbstätigkeit, Depression (Beck Depression Inventar (BDI) und Lebensqualität [short-form healthsurvey (SF-36) und Health assessment questionnaire (HAQ-DI)]. **Ergebnisse:** In der gesamten Gruppe der RA Patienten wurden 28 % Erwerbstätige ( $n = 46,50,91 \pm 10,1$  Jahre alt) und 72 % nicht Erwerbstätige registriert ( $n = 115$ ). Bei den nicht Erwerbstätigen waren 31 jünger als 65 Jahre ( $58,9 \pm 4,96$ ) und 84 waren über 65 Jahre ( $72,2 \pm 4,78$ ). In der Gruppe der Patienten < 65 Jahre waren 40% nicht erwerbstätig. Die Gruppe der nicht Erwerbstätigen (unabhängig vom Alter) zeigte eine höhere Krankheitsaktivität (DAS  $3,4 \pm 1,3, p=0,016$ ) und einen höheren Behinderungsgrad (HAQ  $> 0,5, p=0,003$ ) gegenüber den Erwerbstätigen. Darüberhinaus korreliert die Krankheitsaktivität mit der psychischen Summenskala der Lebensqualität (SF-36,  $p=0,013$ ). Nicht erwerbstätige Patienten scheinen depressiver (BDI:  $12,0 \pm 9,38$  gegenüber  $8,4 \pm 7,32, p=0,033$ ) und zeigen einen höheren Behinderungsgrad ( $p=0,01$ ) in Vergleich zu Erwerbstätigen. Außerdem bestehen Korrelationen zwischen der Krankheitsaktivität und Depression ( $p=0,003$ ), Behinderungsgrad ( $p=0,002$ ), sowie psychischen Summenskala ( $p=0,036$ ) und körperlicher Summenskala des SF-36 ( $p=0,003$ ) in der Gruppe der nicht Erwerbstätigen < 65 Jahren. Im Hinblick auf den Familienstand unterscheiden sich Erwerbstätige und nicht Erwerbstätige < 65 Jahren nicht signifikant. Etwa 70 % der Patienten in beiden Gruppen ist verheiratet und etwa 75% hat Kinder. **Zusammenfassung:** Die Studie unterstreicht die Beeinflussung der Lebensqualität durch eine rheumatoide Arthritis. Wichtige Faktoren dabei sind der Verlust der Erwerbstätigkeit und eine erhöhte Depressivität. Von daher sollten zum einen therapeutische Konsequenzen bei Depressivität gezogen werden und zum anderen Programme zur Integration betroffener Patienten in den Berufsalltag angeboten werden.

## Geriatric 1

## P071

**A multiple biomarker strategy for diagnosis and prognosis of acute heart failure in older patients presenting to the emergency department**

P. Bahrmann<sup>1</sup>, A. Bahrmann<sup>2</sup>, B. Hofner<sup>3</sup>, T. Bertsch<sup>4</sup>, M. Christ<sup>5</sup>, S. Achenbach<sup>2</sup>, C. Sieber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik <sup>2</sup>, Erlangen, Deutschland

<sup>3</sup>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinformatik, Biometrie und Epidemiologie, Erlangen, Deutschland

<sup>4</sup>Klinikum Nürnberg, Institut für klinische Chemie, Nürnberg, Deutschland

<sup>5</sup>Klinikum Nürnberg, Notfallmedizin u. internist. Intensivmedizin, Nürnberg, Deutschland

**Background:** The management of acute heart failure (AHF) in older patients is associated with some diagnostic challenges, which are not adequately considered in current guidelines. The threshold for N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) increases not only with age often due to an impaired renal function, but also differs for patients presenting with acute onset or worsening of symptoms to an emergency department (ED) and those presenting with a more gradual onset of symptoms. We prospectively investigated the diagnostic and prognostic performance of NT-proBNP alone or in combination with other biomarkers for AHF in the ED.

**Methods:** We consecutively enrolled 302 non-surgical patients  $\geq 70$  years presenting to the ED. In addition to NT-proBNP, mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), C-terminal pro-endothelin-1 (CT-proET-1) and ultra-sensitive C-terminal pro-vasopressin (Copeptin-us) were measured at admission. Two cardiologists independently adjudicated the final diagnosis of AHF after reviewing all available baseline data (excluding NT-proBNP, MR-proADM, MR-proANP, CT-proET-1 and Copeptin-us). All patients were followed up for cardiovascular-related death within the following 12 months. **Results:** AHF was diagnosed in 120 (40%) patients (age  $81 \pm 6$  years). Accuracy to diagnose AHF was significantly higher for MR-proADM and NT-proBNP versus NT-proBNP (area under the receiver operating characteristic curve [AUC] 0.84 versus 0.81,  $P=0.045$ ) and for CT-proET-1 and NT-proBNP versus NT-proBNP (AUC 0.86 versus 0.81,  $P=0.031$ ). When added to NT-proBNP, an overall net reclassification improvement of 17.0% for MR-proADM and 40.9% for CT-proET-1 could result in significant reclassification of older patients. Cox regression analysis revealed a 1.99-fold risk of cardiovascular-related death (95% CI 1.61 to 2.45,  $P<0.001$ ) for an increment of the log-transformed MR-proADM concentration by 1 unit after adjustment for cardiovascular risk factors.

**Conclusion:** In unselected older patients presenting to the ED, the combination of MR-proADM or CT-proET-1 and NT-proBNP improve the diagnostic and MR-proADM alone the prognostic performance in AHF.

## P072

**Multimorbidität als Risikofaktor für Nosokomiale Infektionen bei geriatrischen Patienten**

N. Gao<sup>1</sup>, A. Kwetkat<sup>2</sup>, W. Pfister<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geriatrie, Jena, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Klinik für Geriatrie, Jena, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena, Deutschland

**Hintergrund:** Die Kenntnis der unterschiedlichen Risikodispositionen für nosokomiale Infektionen (NI) sowie der Infektionsarten und Erreger kann durch adäquate Anpassung von Präventionsmaßnahmen zur Reduzierung des Infektionsrisikos beitragen. Damit könnten insbesondere die geriatrische Patientenversorgung verbessert und die Kosten des Klinikaufenthaltes gesenkt werden.

**Fragestellung:** Wie korreliert die Multimorbidität mit dem Auftreten von NI beim geriatrischen Patient? **Methodik:** In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten zum Auftreten von NI und zum Status der Patienten in der stationären akutgeriatrischen Versorgung der Klinik für Geriatrie am Universitätsklinikum Jena (UKJ) erhoben. Berücksichtigt wurden 609 Patienten aus dem Zeitraum 08/11–08/12. Die Multimorbidität eines Patienten wurde durch Verwendung der „Skala zur kumulierten Bewertung von allen Erkrankungen“ mit dem Manual CIRS-G V.2.1 auf Grundlage von 14 Organsystemen mittels fünf Bewertungsstufen (0-4) erfasst. **Vorläufige Ergebnisse:** Von den 609 ausgewerteten Patienten sind 186 Männer und 423 Frauen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 82,4 Jahre. Der jüngste Patient war 61, die älteste Patientin 103 Jahre alt. Bei 208 Patienten (34,2%) traten während des Klinikaufenthaltes eine oder mehrere NI auf. Betrachtet man alle aufgetretenen NI, so haben Harnwegsinfektionen den höchsten Anteil mit 43,4%, gefolgt von Atemwegsinfektionen mit 26,8% und Gastroenteritiden mit 24,3%. Der CIRS –G Werte sind bei Aufnahme der Patienten mit späteren NI im Durchschnitt höher, Mittelwert 23,1 (Median 23) als bei Patienten ohne NI Mittelwert 20,6 (Median 21). Der Vergleich der Patientengruppen mit und ohne NI in der logistischen Regressionsanalyse belegt eine signifikante ( $P<0,001$ ), positive Korrelation zwischen CIRS –G Wert und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von NI mit einem Quotenverhältnis von 1,10, 95% Konfidenzintervall (1,06-1,14). **Vorläufige Schlussfolgerung:** Je höher der Multimorbiditätsindex, desto höher ist das Risiko für den geriatrischen Patient, während des Klinikaufenthaltes eine NI zu entwickeln. CIRS-G allein ist jedoch für eine Risikostratifizierung der Prädisposition für NI nicht hinreichend aussagekräftig. Weitere Risikofaktoren müssen untersucht werden. Die statistische Basis für die Ergebnisse ist relativ klein und eine weitere Validierung der Ergebnisse an einer größeren Grundgesamtheit ratsam.

## P073

**Weiterbildung „Geriatric“ in Deutschland**

K. Hager<sup>1</sup>, V. Grosse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung, Zentrum für Medizin im Alter, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Während die ersten geriatrischen Kliniken in Deutschland in den 70er Jahren entstanden, wurde erst auf dem Ärztetag in 1992, also Jahre später, eine zusätzliche Weiterbildung „Klinische Geriatrie“ aus der Taufe gehoben. Die ursprüngliche Bezeichnung „Klinische Geriatrie“, wurde beim Ärztetag in 2004 in „Geriatric“ umbenannt. Die Umsetzung obliegt den jeweiligen Ärztekammern.

**Methode:** Über die Homepages der Landesärztekammern wurden im August 2013 die Weiterbildungsordnungen des jeweiligen Bundeslandes in der neuesten Fassung eingesehen und daraus der Status der Weiterbildung „Geriatric“ ermittelt. Weiterhin wurden die Ärztekammern per E-Mail angeschrieben und um die Übermittlung

von Daten gebeten. **Resultate:** Die „Geriatric“ kann als Schwerpunkt (SP) für bestimmte Gebiete, als Zusatz-Weiterbildung (ZW) für Fachärzte in einem Gebiet der unmittelbaren Patientenversorgung bzw. in ausgewählten Gebieten (Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Neurologie, Physikalische und Rehabilitative Medizin und Psychiatrie und Psychotherapie) oder als Fachkunde (FK) erworben werden. Entsprechend schwanken die Weiterbildungszeiten. Viele Geriater gibt es beispielsweise in Westfalen-Lippe (279) oder in Schleswig-Holstein (246). Wenige Geriater hingegen sind in Thüringen (26) oder Hamburg (37) tätig. Der Anteil der Geriater an den Kammermitgliedern schwankt zwischen 0,2% (z.B. in Niedersachsen) und 1,6% (in Schleswig-Holstein). In 2012 erwarb lediglich ein Arzt in Bremen hingegen 24 Ärztinnen und Ärzte in Westfalen-Lippe die Weiterbildungsbezeichnung. **Diskussion:** Der Anteil der Geriater an den Ärztinnen und Ärzten schwankt in Abhängigkeit vom jeweiligen Bundesland. Dies wird weniger von den unterschiedlichen Neigungen der Ärztinnen und Ärzte im jeweiligen Bundesland im Hinblick auf die Altersmedizin abhängen, sondern von anderen Faktoren, z.B. der jeweiligen Geriatrieplanung, der Förderung der Weiterbildung durch die jeweilige Ärztekammer, der Möglichkeit des Zugangs zur Weiterbildung (nur bestimmte oder alle Fachärzte) bzw. aufgrund des Engagements einzelner Persönlichkeiten. **Zusammenfassung:** Die Anzahl der Geriater ist bundesweit sehr gering. In Anbetracht der demographischen Entwicklung sowie des steigenden Bedarfs an geriatrisch weitergebildeten Ärzten sollten Anstrengungen unternommen werden, die Weiterbildung „Geriatric“ auch seitens der Ärztekammern zu fördern.

#### P074

##### **Sarkopenie bei Diabetes – Daten der Berliner Altersstudie II (BASE-II)**

N. Buchmann<sup>1</sup>, J. Nikolov<sup>1</sup>, I. Demuth<sup>2</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>3</sup>, R. Eckardt<sup>1</sup>, K. Norman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin CVK, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin CVK, Institute of Medical and Human Genetics, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Lipidambulanz, Berlin, Deutschland

**Einleitung:** Vorangegangene Studien lassen einen Zusammenhang zwischen Typ 2 Diabetes (T2DM) und Sarkopenie vermuten. Einige Studien konnten den Verlust von Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelqualität bei Studienteilnehmern mit T2DM nachweisen. Ferner kann als metabolische Folge von Muskelmassenverlust der Anteil an Körperfett steigen und somit eine Insulinresistenz oder T2DM begünstigen. Mit dem Ziel mögliche Zusammenhänge zwischen Sarkopenie und T2DM zu untersuchen wurden Daten der Berliner Altersstudie II ausgewertet. **Material und Methoden:** Insgesamt wurden Daten von 912 Studienteilnehmern analysiert (Frauen=57,6%; 60-84 Jahre alt). T2DM wurde nach den aktuellen Leitlinien der DGG (Deutsche Diabetes Gesellschaft), oder durch T2DM-Anamnese definiert. Ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) wurde bei Probanden ohne anamnestischen T2DM durchgeführt. Für die vorliegende Untersuchung wurde die Sarkopenie-Definition nach Baumgartner et al. verwendet. Hierfür wurde die appendikuläre Muskelmasse durch Dual-Xray-Absortiometry (DXA) ermittelt. **Ergebnisse:** Die Prävalenz von T2DM betrug 13%, Sarkopenie konnte bei 26,6% der Studienteilnehmer diagnostiziert werden. SMI-Werte waren signifikant höher bei Probanden mit T2DM ( $p < 0,001$ ), unabhängig von BMI-Gruppen, Geschlecht oder Medikation. Der HOMA-IR Index als Marker für Insulinresistenz war signifikant niedriger bei Studienteilnehmern mit Sarkopenie. Ferner sahen wir niedrige bis mittlere Korrelationen zwischen SMI und Nüchtern-glukose, HbA<sub>1c</sub>, HOMA-IR und BMI. Probanden ohne T2DM wiesen ein statistisch höheres Risiko für eine Sarkopenie auf (OR 1,668, 95% CI: 1,056-2,636), bei einem höheren BMI (25,6 kg/m<sup>2</sup> vs. 29,4 kg/m<sup>2</sup>) und einer höheren Fettmasse (25,9 Kg vs. 31,0 Kg). **Diskussion:**

Die Prävalenz von T2DM und Sarkopenie war hoch unter den Probanden der Berliner Altersstudie II. Teilnehmer mit T2DM wiesen jedoch signifikant seltener eine Sarkopenie auf, die lediglich anhand einer reduzierten Muskelmasse definiert ist. Diese Studienteilnehmer könnten jedoch einem erhöhtem Risiko für Verlust von Muskelmasse ausgesetzt sein.

#### P075

##### **Langzeiteffekt von Hyponatriämie und Delir bei geriatrischen Krankenhauspatienten**

T. Zieschang<sup>1</sup>, T. Vellappallil<sup>1</sup>, M. Wolf<sup>2</sup>, P. Oster<sup>1</sup>, D. Kopf<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Agaplesion Bethanien Krankenhaus Heidelberg, Geriatrisches Zentrum der Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Innere Medizin, Heilbronn, Deutschland

<sup>3</sup>Kath. Marienkrankenhaus GmbH, Geriatrische Klinik, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytstörung im Alter und stellt einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs dar. Bisher sind die Langzeitauswirkungen einer Hyponatriämie mit oder ohne Delir nicht beschrieben worden.

**Methodik:** Prospektive Studie mit gematchten Kontrollen in einem geriatrischen Krankenhauskollektiv. Alle Patienten mit einer Hyponatriämie ( $< 135 \text{ mmol/l}$ ) wurden erfasst. Jedem eingeschlossenen Patienten mit moderater bis schwerer Hyponatriämie ( $\text{Na} \leq 130 \text{ mmol}$ ), wurde ein normonatriämischer Patient (Kontrollgruppe) gleichen Geschlechts, Alters und passender Hauptaufnahmediagnosegruppe zugeordnet. Mit der „Confusion Assessment Method“ (CAM) wurden die Patienten auf Delir gescreent, eine Diagnose nach DSM-IV Kriterien wurde dann nach klinischer Untersuchung gestellt. Nach 6 Monaten wurden Mortalität und die Lebenssituation der Patienten erfasst. Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat Test verglichen.

**Ergebnisse:** In die Studie wurden 141 Patienten mit Hyponatriämie ( $81,9 \pm 6,6$  Jahre alt) und 141 gematchte Kontrollen ( $82,8 \pm 6,4$  Jahre alt) eingeschlossen. Die Delirprävalenz war in der Hyponatriämiegruppe deutlich erhöht (20,4% vs. 8,5%,  $p = 0,006$ ). Nach 6 Monaten zeigte sich eine Trend für eine höhere Mortalität in der Hyponatriämiegruppe (31,9% vs. 22,7%,  $p = 0,082$ ) ebenso für den zusammengesetzten Endpunkt aus Mortalität oder Institutionalisierung (46,1% vs. 34,8%,  $p = 0,052$ ). Bei Patienten ohne Delir war eine Hyponatriämie mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen ungünstigen Ausgang assoziiert (54,0% vs. 31,8%,  $p = 0,036$ ). Im Gegensatz dazu war für Patienten, die ein Delir erlitten, das Risiko in der Kontrollgruppe numerisch höher (53,6% vs. 66,7%,  $p = 0,443$ ). Dieses Ergebnis wurde dadurch bestätigt, dass ein Delir in der Kontrollgruppe die Mortalität fast verdoppelte (Delir vs. kein Delir: 83,3% vs. 45,0%,  $p = 0,011$ ), während sich in der Hyponatriämiegruppe ein deutlich kleinerer Effekt ohne statistische Signifikanz zeigte (43,4% vs. 29,4%,  $p = 0,086$ ). **Schlussfolgerung:** Die Langzeitmortalität eines Delirs ist geringer, wenn dem Delir eine behandelbare Erkrankung zugrunde liegt. Eine Hyponatriämie scheint die Prognose von geriatrischen Patienten unabhängig von dem Auftreten eines Delirs zu verschlechtern.

## P076

**Motoneuronenverlust ist mit Sarkopenie assoziiert**

M. Dreyl<sup>1</sup>, B. Krieger<sup>1</sup>, C. Sieber<sup>1</sup>, J. Bauer<sup>2</sup>, S. Hettwer<sup>3</sup>, T. Bertsch<sup>4</sup>, and the DISARCO study group

<sup>1</sup>University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Biomedicine of Ageing, Nuremberg, Deutschland

<sup>2</sup>University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Biomedicine of Ageing, Nuremberg and Klinikum Oldenburg, Geriatric Centre Oldenburg, Klinik für Geriatrie, Nürnberg / Oldenburg, Deutschland

<sup>3</sup>Neurotune AG, Schlieren, Schweiz

<sup>4</sup>Klinikum Nuremberg, Institute for Clinical Chemistry, Laboratory Medicine and Transfusion Medicine, Nuremberg, Deutschland

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

**Methodik:** Der Motor Unit Number Index (MUNIX) ist eine elektromyographische Methode zur Bestimmung der Anzahl und Größe (Motor Unit Size Index - MUSIX) motorischer Einheiten eines Muskels. Dazu werden das Summenaktionspotential und das Oberflächen-elektromyogramm bei unterschiedlichen Kontraktionskräften eines Muskels verwendet. Diese Methode wurde in einer Untersuchung an 75 sarkopenen und 74 nicht sarkopenen Patienten am Abduktor des Kleinfingers angewendet. **Ergebnisse:** Die Teilnehmer mit pathologischen MUNIX und MUSIX Werten (n=23) waren signifikant häufiger sarkopen (n=17, p=0.026) als nicht sarkopen (n=6). Die Teilnehmer mit pathologischen Werten für MUNIX und MUSIX (n=23) hatten signifikant weniger Muskelmasse als nicht sarkopene Teilnehmer (p<0.001). Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht zeigte sich keine Differenz in der Handkraft oder Ganggeschwindigkeit zwischen den beiden Gruppen. Der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen MUSIX und dem reziproken MUNIX Wert betrug 0.87 (p<0.001). **Diskussion:** 23 sarkopene Teilnehmer wiesen pathologische Werte für MUNIX (<80) und MUSIX (>100µV) auf. Diese Untergruppe scheint durch den Verlust von Motoneuronen eine Sarkopenie entwickelt zu haben. Der enge Zusammenhang zwischen MUSIX und dem reziproken Wert von MUNIX deutet auf einen Kompensationsmechanismus mittels "nerve sprouting" bei den verbliebenen vergrößerten motorischen Einheiten hin. Dieser Mechanismus könnte für die Kompensation der Handkraft und Ganggeschwindigkeit bei den sarkopenen Teilnehmern verantwortlich sein. **Schlussfolgerung:** Durch die Anwendung von MUNIX kann eine Untergruppe von sarkopenen Patienten identifiziert werden für die ein Verlust von Motoneuronen ursächlich ist. Dies könnte Einfluss auf die zukünftige Diagnostik und Therapie der Sarkopenie haben.

## P077

**Albuminmangel als Risikofaktor für Anämie im höheren Lebensalter**

M. Noreik<sup>1</sup>, I. Becker<sup>2</sup>, R. Schulz<sup>1</sup>, G. Röhrig-Herzog<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland

<sup>2</sup>Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Anämie und niedriges Serum-Albumin sind im höheren Lebensalter Risikofaktoren für erhöhte Morbidität und Mortalität. Auffällige Korrelationen wurden in einigen Studien an kleineren Probandenkohorten beschrieben, wobei die Datenlage jedoch insgesamt sehr dünn ist. **Methodik:** Wir untersuchten in einer retrospektiven Studie an 1194 stationär geriatrischen Patienten (Altersmittelwert 80,6 Jahre; 67,9% (811) Frauen, 32,1% (383) Männer) Prävalenzen und statistische Zusammenhänge zwischen Serum-Albumin und Hämoglobin. Die Ergebnisse des routinemässigen multifunktionalen geriatrischen Assessments (MGA) sowie Angaben zum Ernährungsstatus flossen in die Analysen mit ein. **Ergebnisse:** Niedriges Serum-Albumin ist mit einer signifikant erhöhten Chance für das Vorliegen einer Anämie

verbunden, die in Abhängigkeit vom Ernährungsstatus zunimmt: bei wohlgenährten geriatrischen Patienten ohne Mangelernährung (Mini Nutritional Assessment (MNA) Gruppe A) bestand eine Chance (odds ratio, OR) von OR 2,9 für eine Anämie, bei Patienten mit Risiko für Mangelernährung (MNA Gruppe B) bestand eine Chance von OR 3,3 und bei Patienten mit manifester Mangelernährung (MNA Gruppe C) stieg die Chance auf OR 4,6. Patienten mit einem niedrigen Serum Albumin litten hoch signifikant öfter an einer Anämie als Patienten mit normalem Albuminwert (p<0,001). Es zeigte sich zudem eine hoch signifikante Korrelation mit moderatem Spearman rank Koeffizienten zwischen Hämoglobin und Serum-Albumin (r=0,43; p<0,001), sowie hoch signifikante Korrelationen mit jedoch nur schwachem Spearman rank Koeffizienten zwischen Serum-Albumin und Barthel-Index (r=0,28; p<0,001) bzw. Serum-Albumin und Tinetti-Test (r=0,21; p<0,001) **Schlussfolgerung:** In dieser grossen Probandenkohorte war niedriges Serum-Albumin auch bei wohlgenährten geriatrischen Patienten ein Risikofaktor für das Vorliegen einer Anämie, wobei die Chance anämisch zu sein für Patienten mit Risiko für eine Mangelernährung bzw. mit manifester Mangelernährung gemäss MNA weiter anstieg. Ein Zusammenhang zwischen Serum-Albumin und Hämoglobin erscheint sehr wahrscheinlich, wobei die kausalen Zusammenhänge offen sind und weiterer Untersuchungen bedürfen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Studie münden in der Empfehlung, dass Patienten mit niedrigem Serum-Albumin hinsichtlich dem Vorliegen einer Anämie untersucht werden sollten, ganz besonders dann, wenn der MNA Hinweise auf eine Mangelernährung ergibt (MNA Gruppe B&C).

## P078

**Virtuelles Bowling-Spiel im Pflegeheim – eine Pilotstudie zur Anwendbarkeit\***

M. Schneider<sup>1</sup>, J. Anders<sup>1</sup>, M. Landt<sup>1</sup>, W. von Renteln-Kruse<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Albertinen-Haus, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Albertinen-Haus, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Wissenschaftliche Einrichtung an der Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland

**Einleitung:** Ziel war die Erprobung der Anwendbarkeit und Erfassung möglicher Effekte auf Kognition, Motorik und die psychische Gesundheit von hochbetagten PflegeheimbewohnerInnen durch achtwöchiges virtuelles Bowling-Spiel. **Methodik:** Von 34 BewohnerInnen eines Hamburger Altenpflegeheims haben 9 am Übungsprogramm und Assessment teilgenommen. Assessment: Jede Teilnehmerin (TN) unterzog sich einem multidimensionalen Assessment (u.a. Barthel-Index, Bewegungsradius, Health Questionnaire – Depression (PHQ-D), Labyrinth Test, Trail-Test, MMSE). Intervention: Für das Spiel wurde „Bowling“ der Nintendo Wii® Spielekonsole genutzt. Die Bewegungen der virtuellen Figur auf der Bowling-Bahn werden durch Handbewegungen des echten Spielers über eine Fernbedienung gesteuert. In Kleingruppen (max. 4 TN) wurde 8 Wochen lang jede Woche 2x für 60min gespielt. **Ergebnisse:** Alle TN waren weiblich, Durchschnittsalter 88,4J (84,4 - 96,4J.), PS 1 (n=5), PS 2 (n=1), PS 3 (n=3), mittlerer BMI 25,5 (21,5-34,2) und im Mittel waren 7,6 Diagnosen (5-9) dokumentiert. Bei 3 TN bestand eine dementielle Erkrankung. Die TN nahmen tgl. durchschnittlich 9,6 Medikamente (4-19) ein. Der mittlere Barthel-Index betrug 47 Pkt (15-80), MMSE 22 Pkt (12-30). Es wurde ein umfangreiches kognitives Assessment durchgeführt. Hier konnten insbesondere im Trail-Test (Mean T1: 164 sek.; Mean T2: 138 sek.) und im Labyrinth-Test (Mean T1: 206 sek.; Mean T2: 123 sek.) im Einzelfall bemerkenswerte Verbesserungen erzielt werden. Diese ließen sich für den Untersucher auch subjektiv nachvollziehen. Die Stimmungslage ist über das PHQ-D Instrument abgebildet. Vor der Intervention wurden zwei TN mit einer Major Depression (MD) und drei mit einer Minor Depression (MinD) eingestuft. 8 Wochen später wurden nach der Intervention noch eine TN mit einer MD und zwei mit einer MinD eingestuft. Fünf TN gaben an, dass ihnen das Übungsprogramm hervorragend, vier, dass es ih-

nen gut gefallen hat. Alle TN gaben an, dass sie gerne weiterspielen würden, alle würden das Spiel anderen Senioren weiterempfehlen. **Diskussion:** Hochbetagte und multimorbide Pflegeheimbewohner sind oft von der Außenwelt abgeschottet und werden kaum mobilisiert. Die Prävalenz für Depressionen ist hoch. Es wird ein forderndes Beschäftigungsangebot benötigt. Wird dieses bereitgestellt, kommt es zu teils dramatischen Verbesserungen. Hierfür stehen z.B. neue Möglichkeiten wie Spielekonsolen zur Verfügung. In bisherigen Studien waren die untersuchten Probanden oft deutlich jünger. Die hier besprochene Untersuchungsgruppe mit einem Durchschnittsalter von 88,4 Jahren war von der Intervention begeistert. Alle würden diese Intervention anderen Senioren weiterempfehlen bzw. gaben an selbst weiterspielen zu wollen. Diese Studie ergänzt die Daten von bisherigen Untersuchungen und unterstreicht, wie wichtig eine ständige Aktivierung älterer Menschen für Körper und Geist ist. \*Unterstützt durch Mittel der Max und Ingeburg Herz Stiftung, Hamburg

### P079

#### Körperliches Training und Sturzhäufigkeit bei älteren Menschen mit Demenz

T. Zieschang<sup>1</sup>, M. Schwenk<sup>2</sup>, C. Becker<sup>3</sup>, P. Oster<sup>1</sup>, K. Hauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Agaplesion Bethanien Krankenhaus Heidelberg, Geriatriisches Zentrum der Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>College of Medicine, University of Arizona, Interdisciplinary Consortium on Advanced Motion Performance, Department of Surgery, Tucson, USA

<sup>3</sup>Robert-Bosch-Krankenhaus, Klinik für geriatrische Rehabilitation, Stuttgart, Deutschland

**Hintergrund:** Bei älteren Menschen ohne Demenz kann durch körperliches Training die Sturzrate gesenkt werden. Bei Menschen mit Demenz kann durch ein intensives Training eine nachhaltige Verbesserung der körperlichen Funktion erzielt werden. Es gibt widersprüchliche Ergebnisse, ob Interventionen, die erfolgreich Risikofaktoren für Stürze modifizieren, auch Stürze bei Menschen mit Demenz verhindern können. **Methoden:** Randomisiert kontrollierten Studie zur Effektivität eines 3-monatigen intensiven, progressiven Kraft-, Funktions- und Balancetraining bei älteren Menschen mit leicht- bis mittelgradiger Demenz. Prospektive Sturzerfassung mittels Sturzkalender. Messung von körperlicher Aktivität (PAQE) vor Beginn (T<sub>1</sub>), nach Abschluss des Trainings (T<sub>2</sub>), sowie 3 (T<sub>3</sub>) und 9 (T<sub>4</sub>) Monate nach Trainingsende. **Ergebnisse:** Während der Interventionsphase zeigte sich ein signifikanter Anstieg der körperlichen Aktivität in Interventionsgruppe (IG, n=55) und Kontrollgruppe (KG, n=55) im Vergleich zu T<sub>1</sub> mit einem signifikanten Gruppenunterschied (T<sub>2</sub>: IG vs. CG: 12,5±5,6 vs. 6,3±4,8; p<0,01). Trotz höherer körperlichen Aktivität in der IG wurde kein Gruppenunterschied in der Sturzrate festgestellt (Monate 1-3: IG vs. CG: 0,58±0,86 vs. 0,36±0,69, p=0,21; Monate 4-6: IG vs. CG: 0,58±1,53 vs. 0,26±0,65; p=0,21). In der späten Nachbeobachtungsphase zeigte sich, bei Rückgang der körperlichen Aktivität auf das Ausgangsniveau, eine numerisch niedrigere Sturzrate in der IG (Monate 7-12: IG vs. CG: 0,57±1,04 vs. 1,08±2,16, p=0,13) mit statistisch signifikantem Unterschied in der Untergruppe der multiplen Stürzer (n=31) (IG vs. CG: 1,41±1,42 vs. 3,69±2,90, p=0,008). **Schlussfolgerung:** Ein intensives Training bei Menschen mit Demenz führt trotz erheblicher Steigerung der körperlichen Aktivität nicht zu einer erhöhten Sturzrate. Im Verlauf ist ein protektiver Effekt wahrscheinlich.

### P080

#### Besteht ein Zusammenhang zwischen kognitiven Testergebnissen und metabolischen oder entzündlichen Laborbefunden?

H. Hartmann<sup>1</sup>, S. Wustmann<sup>1</sup>, A. Simm<sup>2</sup>, M. Gogol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

<sup>2</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung, Halle, Deutschland

**Hintergrund:** In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen metabolischen und entzündlichen Parametern und kognitiven Abbauprozessen postuliert. Um diese Hypothese zu prüfen, analysierten wir die Patienten der AGEOUT-Studie, die 2012 durchgeführt wurde. Setting: Geriatriische Fachabteilung mit gemischter Belegung (Akutgeriatrie, Frührehabilitation, weiterführende Rehabilitation). **Methodik:** Prospektive, single-center-Studie. **Ergebnisse:** Eingeschlossen wurden 196 Patienten (69 Männer (M) und 127 Frauen (F)). Bereinigt um inkomplette Datensätze kamen 56 M und 108 F zur Auswertung. Das mittlere Alter der M betrug 78,3±8,5 und der F 81,7±7,0 a (p=0,007). Der mittlere BI Aufnahme/Entlassung betrug für M 48,1±20,4/77,8±21,1 und für F 51,0± 18,2/74,4±20,4 Punkte (p=0,363/0,338), die BI-Differenz zwischen Aufnahme und Entlassung betrug für M 31,2±17,8 und F 23,1±13,9 Punkte (p=0,003). Der GDS betrug bei M 3,2±2,7 und bei F 3,3±2,7 (p=0,809). Der MMSE betrug 23,2±4,9 (M) und 23,1±4,6 (F, p=0,902) Punkte. Das Gesamtcholesterin (Chol) betrug 202,7±51,9, LDL 126,3±44,5, HDL 48,8±14,7 und Triglyceride 137,3±69,1 mg%, Gesamteiweiß (GE) 6,5±0,6 g/dl und HbA<sub>1c</sub> 5,6±2,5 %. Das CRP betrug 2,9±5,4 mg/dl, die Leukozyten 7,80±2,60 und TSH basal 2,5±4,0 µU/ml. Die Korrelation des MMSE r nach Pearson betrug 0,082 (Chol), 0,055 (LDL), 0,117 (HDL), -0,004 (Trigl.), -0,205 (HbA<sub>1c</sub>), 0,148 (GE), -0,093 (CRP), Leukozyten -0,146 und 0,010 (TSH basal). Einzig HbA<sub>1c</sub> war mit p=0,05 signifikant. **Zusammenfassung:** In unserem Patientengut fanden sich für die kognitive Leistung gemessen mit dem MMSE nur schwache Korrelationen ohne Signifikanz für metabolische oder entzündliche Laborparameter mit Ausnahme des HbA<sub>1c</sub>.

### P081

#### Der Normaldruckhydrozephalus – eine unterschätzte Diagnose

T. Zimmermann<sup>1</sup>, R. Schulz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland

**Einleitung:** Die derzeit in der Literatur zu findende Prävalenz des Normaldruckhydrozephalus (NPH) in der alternden Allgemeinbevölkerung zeigt Werte um 0,4%. [1] Während der klinischen Arbeit in unserer geriatrischen Abteilung sind vermehrt Patienten aufgefallen, die nicht alle das Vollbild der Hakim-Trias bestehend aus Gangstörung, kognitive Störung und Harninkontinenz aufwiesen. [2] **Methodik:** Wir führten eine retrospektive Untersuchung der Prävalenz im Zeitraum von Januar 2011 bis Juni 2013 durch. Es wurde untersucht welche Symptome die Patienten aufwiesen und wie die diagnostischen Tests craniale Computertomographie, Minimental Status Test und Spinal Tap Test ausfielen. [3] **Ergebnis:** In den Jahren 2011 bis 2013 stellten sich 1072 Patienten mit beginnender Gedächtnisstörung bei uns vor, bei 58 Patienten wurde ein NPH diagnostiziert und die weitere Therapie nach entsprechender Diagnostik eingeleitet. Die bei uns festgestellte Prävalenz in der vorselektierten stationären geriatrischen Patientenkollektive liegt bei 5,4% und ist somit ein Vielfaches höher als in der Literatur angenommen. **Schlussfolgerung:** Bei geriatrischen Patienten mit Gedächtnisstörung sollte stets an einen Normaldruckhydrozephalus gedacht werden und eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden. Weitere Untersuchungen bezüglich der Prävalenz und Inzidenz sind aufgrund des demographischen Wandels wichtig und werden an Bedeutung zunehmen.

**Literatur:**

- [1] Trenkwalder C. et al. Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinsons disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. Arch Neurol. 1995; 52: 1017-22
- [2] Adams RD, Fisher CM, Hakim S. et al. Symptomatic occult hydrocephalus with 'normal' cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. NEJM 1965; 273: 117-126.
- [3] Kiefer M. and Unterberg A: The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. Dtsch. Arztebl. Int. 2012; 109: 15-26

**Geriatric 2****P082****Rhabdomyolysis after Amiodarone Therapy**M. Gogol<sup>1</sup>, D. Schmidt<sup>1</sup>, A. Dettmer-Flügge<sup>1</sup><sup>1</sup>Krankenhaus Lindendamm, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

**Introduction:** Rhabdomyolysis is a rare but serious complication of diseases and drug therapy leading to muscle weakness and ADL dependence. **Methods and results:** We present a case of a 76 year old male entering our rehabilitation department after 4 weeks of in-hospital treatment for severe rhabdomyolysis. After a ventricular tachycardia by chronic heart failure due to coronary arteria disease and activating the implanted ICD the therapy with amiodarone was doubled to 400 mg /day. In the next week the patient developed a progressive weakness with inability to walk and to climb stairs. He admitted to the department of cardiology, where a rhabdomyolysis was diagnosed. Maximum of creatinine kinase was 10.138 U/l and myoglobin 7.405 ug/l. Parameters of infection and immune response were negative. Drug history revealed no use of thyroid drugs or statins, but the long-term use of bisoprolol, enalapril, torasemide and aspirin without any change prior to the occurrence of rhabdomyolysis. After 4 weeks of in-patient rehabilitation the patient was discharged home without any ADL independence. An ambulatory training program was recommended. **Conclusion:** Pubmed research and discussion with the manufacturer of amiodarone arise no association with the drugs used for heart failure therapy, so it seems possible that the rhabdomyolysis in this case is dose dependent.

**P083****Gefährlich niedrige diastolische Blutdruckwerte über 80 jähriger multimorbider Patienten im Krankenhaus – ein Vergleich mit Leitlinien und aktueller Literatur.**S. von Padberg<sup>1</sup>, M. Denking<sup>1</sup><sup>1</sup>Universität Ulm, Agaplesion Bethesda Klinik Lehrstuhl für Geriatrie, Ulm, Deutschland

**Einführung:** Bei der Zielblutdruck-Definition werden zunehmend altersabhängige Werte in die Leitlinien aufgenommen und neuerdings Minimalwerte definiert. Seit HYVET [1] werden in vielen Leitlinien Werte von <150/90mmHg für über 80-Jährige empfohlen. Diese Zielwerte konnten in folgenden Beobachtungsstudien jedoch nur für Patienten mit sehr geringen Komorbiditäten bestätigt werden. Gebrechliche ältere Personen scheinen von höheren Werten zu profitieren [2]. Wie auch in den Leitlinien der Hochdruckliga [3] erwähnt, scheint insbesondere bei Patienten mit KHK ein RR (diastolisch)  $\leq 70$ mmHg mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ziel dieser Studie sind die Beschreibung der Blutdruckeinstellung im stationären Bereich bei über 80-Jährigen und ein Vergleich mit den Leitlinien unter besonderer Berücksichtigung der Minimalwerte. **Methoden:** Retros-

pektive Datenerhebung, geriatrisches Krankenhaus. Einschluss: Entlassene Patienten >79 Jahre (09.09.-22.11.2013). Ausschlusskriterien: Zweiter Aufenthalt, weniger als sechs Tage stationär. Erhebung der Blutdruckwerte an d1, d4 und jeweils d7 bis zur Entlassung. Weitere Parameter: Art und Zahl der aktiven Erkrankungen, Barthel Index. Weitere Parameter sind erhältlich und werden zur Analyse in wenigen Wochen vorliegen (Kognition, Blutdruck-wirksame Arzneimittel, weitere Vitalparameter...). Auswertung erfolgte deskriptiv unter Darstellung von Mittelwerten, Standardabweichung und Häufigkeiten. **Ergebnisse:** N=158 Patienten mit n=713 RR-Werten, 71% weiblich, Durchschnittsalter: 86,5 Jahre (SD +/- 4,2). Der mittlere Blutdruck betrug 132/72mmH (SD = +/- 17,8/7,3). 32% hatten eine isoliert systolische Hypertonie (MW). Bei Betrachtung aller gemessener Werte hatten nur 22% einen systolischen RR >150mmHg. Diastolisch lagen dagegen 49% (n=350) kleiner oder gleich 70mmHg und 14% (n=97) bei 60mmHg und darunter. Bei mehr als vier Komorbiditäten (53%) lagen 52% der diastolischen Blutdruckwerte unter 71mmHg und 16% unter 61mmHg. Bei Vorliegen einer KHK (32%) waren es 57% und 19%. Frauen hatten mit 45% und 12% weniger niedrige Werte als Männer mit 57% und 18% respektive. Bei einem Barthel unter 35 (abhängig) waren es 46% und 15%, über 70 Punkte (selbstständig) 49% und 14%. **Fazit:** Die Ergebnisse zeigen, dass der Blutdruck stationär-geriatrischer Patienten im Schnitt deutlich unterhalb der empfohlenen Werte aus den Guidelines liegt. Bei hoher Morbidität, männlichem Geschlecht und KHK werden diese Werte noch häufiger unterschritten. Vor diesem Hintergrund sollte die Hochdrucktherapie neu evaluiert werden. Weitere Ergebnisse, etwa inwieweit bei niedrigen diastolischen Werten weiterhin Blutdruck-wirksame Medikamente verschrieben blieben, liegen zum Kongress vor.

**Literatur:** [1] Beckett et al 2008 NEJM 358 (18): 1887-1898.

[2] Fagard et al. 2007 Arch Intern Med 167 (17): 1884-1891.

[3] <http://www.hochdruckliga.de/bluthochdruck-behandlungsleitlinien.html>.**Zugriff:** 29.11.2013**P084****C-reaktives Protein und kognitive Funktionen: Erste Ergebnisse der Berliner Altersstudie II**C. Tegeler<sup>1</sup>, J. O'Sullivan<sup>1</sup>, F. Arnaout<sup>1</sup>, G. Sondergeld<sup>1</sup>, I. Demuth<sup>1</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>1</sup><sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

C-reaktives Protein (CRP) gilt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und als Biomarker für inflammatorische Prozesse. Welche Rolle das CRP im Rahmen kognitiver Abbauprozesse, bzw. bei der Entstehung von Mild Cognitive Impairment und verschiedenen Demenzen einnimmt, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. So scheint ein erhöhter CRP-Spiegel bei Personen mittleren Alters ein Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen darzustellen. Bei Älteren liegen jedoch Hinweise darauf vor, dass CRP nicht oder sogar positiv mit kognitiver Gesundheit und einer entsprechenden günstigen familiären Veranlagung für gesundes kognitives Altern assoziiert zu sein scheint (Silverman et al., 2012). Ziel der vorliegenden Studie ist der Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit von Über-60-Jährigen mit erhöhtem CRP-Spiegel mit der jener, deren CRP-Wert im Referenzbereich liegt. Dabei werden verschiedene kognitive Domänen differenziert betrachtet. N = 1320 Über-Sechzigjährige erhielten im Rahmen der BASE-II bereits eine umfassende neuropsychologische Untersuchung zu verbalem und figuremalem Gedächtnis, Sprache und exekutiven Funktionen, mittels Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (Morris et al., 1989). Zur quantitativen Bestimmung des CRP im Humanplasma wurden immunologische Trübungstests angewandt. Die statistische Auswertung erfolgt anhand bildungs-, geschlechts- und alterskorrigierter z-Werte.

Vorläufigen Ergebnissen zufolge, zeigten 7,8 % der Probanden einen erhöhten CRP-Wert (>5,0 mg/l). Diese Probanden erbrachten signifikant bessere Leistungen in Tests zu sprachlichen Fähigkeiten (Boston Naming Test:  $t(1319) = -2,04$ ;  $p < .05$ ) und verbalem Gedächtnis (Wortliste lernen:  $t(1319) = -0,72$ ,  $p < .05$ ; Savings\_ %:  $t(1319) = -1,74$ ,  $p < .05$ ) als Probanden mit regulären CRP-Werten. Hinsichtlich der sonstigen kognitiven Domänen unterschieden sich die Gruppen nicht. Eine Assoziation zwischen dem CRP-Spiegel und exekutiven Funktionen (wie bspw. von Eisel et al. 2013 berichtet), konnte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zu sprachlichen Fähigkeiten sind komplex: Während die semantische und phonematische Wortflüssigkeit unabhängig vom CRP-Spiegel zu sein scheinen, zeigt sich ein bedeutsamer Gruppenunterschied im Boston Naming Test. Dieser wiederum fällt in entgegengesetzter Richtung als bei Eisel et al. (2013) aus. Um den potenziellen klinischen Nutzen der CRP-Bestimmung im Rahmen früher diagnostischer und präventiver Angebote (bspw. für ältere Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von Demenz) einschätzen und ausschöpfen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich. Folgestudien sollten longitudinale Analysen an heterogeneren Stichproben (u.a. höherer Anteil über 75 Jahren) durchführen und weitere Faktoren (z.B. Rauchen, BMI, bakterielle Entzündungen) berücksichtigen.

#### P085

##### Aktuelle Technik-Projekte in der geriatrischen Forschung

S. Wegel<sup>1</sup>, J. O'Sullivan<sup>1</sup>, M. Haesner<sup>1</sup>, A. Steinert<sup>1</sup>, C. Blümke<sup>1</sup>, F. Feldwieser<sup>1</sup>, E. Steinhagen-Thiessen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Charité Campus Virchow-Klinikum, Lipidambulanz, Berlin, Deutschland

Im Fokus altersgerechter Assistenzsysteme (AAL) steht der Mensch mit seinen individuellen Bedürfnissen und Einschränkungen. Auf ihn zugeschnittene und damit nutzerzentrierte AAL-Technologien, die sich in sein direktes Lebensumfeld integrieren, können als Chance des demografischen Wandels verstanden werden und stehen daher im Zentrum aktueller Forschungsvorhaben mit den nachfolgend skizzierten Schwerpunkten: Neuropsychologisches Training hat sich beim Verlust kognitiver Fähigkeiten als profitabel erwiesen. Unter dem Motto „Lernen gegen das Vergessen“ (LeVer) werden innovative Möglichkeiten zum Training der Gehirnleistung entwickelt. Ziel des Projektes ist der Aufbau einer interaktiven auf Web2.0 basierenden Trainingsplattform, die Inhalte und Übungen für eine ältere Zielgruppe anbietet. Hier werden neben Einzel- und Gruppentraining auch Informationen zum Thema Gedächtnis, Gehirn und verschiedene flexible Kommunikationswege angeboten. Das Projekt leistet einen Beitrag zur Untersuchung langfristiger Trainingsprogramme. Ein Faktor, der mit der Gesundheit eines Menschen verbunden ist, ist die Mobilität, an die wiederum Autonomie & Lebensqualität älterer Menschen geknüpft sind. Für ein selbstbestimmtes Leben sind die Mobilität und die Teilnahme am Verkehrsgeschehen entscheidend. Mobilitätserhalt kann unmittelbar dazu beitragen, Hilfs- und Pflegebedürftigkeit positiv entgegenzuwirken. Im Projekt „Virtueller Begleiter“ (ViBe) wird eine Assistenz bestehend aus der Kombination eines elektronischen Hilfsmittels und eines im Hintergrund tätigen Unterstützungsdienstes für ältere Menschen zur Steigerung ihrer eigenständigen Mobilität in einem großstädtischen Umfeld entwickelt und erprobt. Ein mobiles, robotergestütztes Gangrehabilitationssystem, das im Projekt MOPASS entwickelt wird, kann durch flexible Anpassung an den Patienten einen optimalen Heilungsprozess ermöglichen. MOPASS berücksichtigt dabei verschiedene Gehbehinderungen, die durch neurologische Erkrankungen verursacht werden. Durch den Fokus, tatsächliche Fortbewegung durch stabiles Gehen zu fördern, unterscheidet sich MOPASS vom heutigen Stand der Technik. Das Training des dynamisch stabilen Gehens wird als bester Ansatz zur Gangre-

habilitation gesehen. Auf dieser Basis wird MOPASS das Training des natürlichen Gehens optimieren und Heilungsprozesse verbessern. Im Projekt ALFRED wird ein persönlicher, interaktiver Assistent für ein unabhängiges Leben und aktives Altern entwickelt. ALFRED möchte altersbedingten körperlichen und geistigen Defiziten gezielt durch effektive Nutzung von Informations- und Kommunikationstechnologie begegnen und eine bessere Koordination im medizinischen Versorgungsprozess ermöglichen. Ziel dieser Ansätze sollte es sein den älteren Mitgliedern der Gesellschaft neue Möglichkeiten zu eröffnen und ihre spezifischen Defizite effizient zu adressieren, so dass ein selbstständiges und unabhängiges Leben solange wie möglich gewährleistet werden kann.

#### P086

##### Universitäre Lehre in der Geriatrie am Beispiel der Medizinischen Hochschule Hannover

K. Hager<sup>1</sup>, M. Brecht<sup>1</sup>, O. Krause<sup>1</sup>, V. Grosse<sup>1</sup>, N. Schneider<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung, Zentrum für Medizin im Alter, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Allgemeinmedizin, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Mit der Novelle der Approbationsordnung 2003 wurde das Querschnittsfach Medizin des Alterns und des alten Menschen für die Studierenden verpflichtend eingeführt. An der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) wird das Fach seit 2004 im Rahmen einer Vorlesungswoche mit 20 Stunden Vorlesung sowie eines Praktikums mit 10 Stunden angeboten. **Methode:** Nach Abschluss der Kurswoche findet eine elektronische Prüfung statt, nach der die Studierenden einen Fragebogen zur Evaluation auf einen Tablet-PC ausfüllen und auch Freitext-Kommentare eingeben können. Gefragt wird nach Stärken, Verbesserungspotential, nach dem Verhältnis von Lernaufwand und Zuwachs an Kenntnissen sowie Fertigkeiten, nach der Vertiefung der Theorie durch praktische Beispiele sowie zu erkennbaren Bezügen zu anderen Lehrveranstaltungen. Schließlich wird der Kurs mit einer Note (entsprechend der Schulnoten) von 1-15 Punkten bewertet. **Resultate:** Im letzten Tertiäl in 2013 wurde der Kurs von 97 von 107 Studierenden bewertet und dabei die Note 12,67 vergeben, einer „guten 2“ entsprechend. Besonders kritisiert wurden unter anderem die Lehrmaterialien (17 Nennungen). Hervorgehoben wurde beispielsweise das Lehrpersonal (76 Nennungen) und der Patientenbezug (59 Nennungen). Die Bezüge zu anderen Lehrveranstaltungen wurden gut verdeutlicht (Note 1,87 auf der Notenskala bis 6). Hingegen wurden die wichtigsten theoretischen Themen noch nicht ausreichend praktisch vertieft (Note 3,62, Notenskala 1-6). **Diskussion:** Die Vorlesungen werden von Geriatern sowie von Dozenten der MHH zu etwa gleichen Teilen getragen. Die soll gewährleisten, dass Organgrenzen überschreitende Themen wie Stürze oder Delir ebenso Berücksichtigung finden wie spezielle organbezogene Altersveränderungen (z.B. Herz im Alter). Das Praktikum findet in der geriatrischen Klinik statt und wird von den Geriatern bestritten. Funktionelle Probleme, Probleme von Teilhabe und Kontextfaktoren lassen sich im Behandlungsverlauf des geriatrischen Patienten vom Geriater gut abbilden. Das Einbeziehen von Themen wie die hausärztliche Versorgung oder die Medizin im Pflegeheim sind wichtige Aspekte. Die einzelnen Fachbereiche der MHH erhalten darüber hinaus die Möglichkeit, spezifische Aspekte bei alten Menschen im Rahmen des Vorlesungsangebotes zu vermitteln. Die Rückmeldungen der Studierenden führten unter anderem dazu, dass das Fach in das vierte Studienjahr verlagert und dass das Praktikum neu strukturiert wurde. **Zusammenfassung und Ausblick:** Die universitäre Lehre des Faches Geriatrie als Querschnittsfach erfordert die gemeinsame Anstrengung von Geriatern und der stärker organmedizinisch orientierten Fachbereichen. Nächste Verbesserungsmöglichkeiten wären die praktische Vertiefung der theoretisch vermittelten Kenntnis durch mehr Patientenvorstellungen. Die Evaluation durch die Studenten ist

dabei sehr hilfreich Defizite zu erkennen und gezielte Verbesserungen einzuleiten.

#### P087

##### **Beeinflusst die Gabe von Opioiden die kognitive Testung mit dem MMSE bei geriatrischen Patienten?**

S. Wustmann<sup>1</sup>, H. Hartmann<sup>2</sup>, A. Simm<sup>3</sup>, M. Gogol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

<sup>2</sup>Krankenhaus Lindenbrunn, Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

<sup>3</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung, Hale, Deutschland

**Hintergrund:** Die Gabe von Opioiden als zentral wirksame Medikamente im geriatrischen Patientengut ist häufig. Die Komplikationsrate von älteren Menschen unter Opiattherapie ist hoch und zeigt einen Anstieg von u.a. Stürzen, Verkehrsunfällen und Mortalität.

**Fragestellung:** Beeinflusst die Einnahme von zentral wirksamen Schmerzmitteln die Ergebnisse der kognitiven Testung mit dem Mini Mental Status Examination-Test (Folstein 1975)? **Setting:** Geriatrische Fachabteilung mit gemischter Belegung (Akutgeriatrie, Frührehabilitation, weiterführende Rehabilitation). **Methodik:** Zusammenfassende Analyse zweier prospektiver single-center-Studien (PROPSYC, 2011 und AGE OUT, 2012) mit vergleichbarer Durchführung des MMSE. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 395 Patienten (144 Männer (M), 251 Frauen (F)) eingeschlossen. Das mittl. Alter betrug 80,0±8,4 (M 76,8±9,1, F 81,9±7,4, p=0,0000) Jahre. Der mittlere MMSE war 22,9±4,9 (M 23,3±4,7, F 22,6±5,0, p=0,211) Punkte. Zentral wirksame Medikamente erhielten 117 von 395 (29,6 %), davon niedrig-potente Opioide (Tramadol, Tilidin, Tilidin/Naloxon) 60 (M 18, F 42, Alter 80,9±7,7) und hoch-potente Opioide 57 Patienten (M 15, F 42, Alter 78,3±9,5). Opioid-Pflaster erhielten dabei 21 (M 6, F 15) und eine orale Verabreichung 36 (M 9, F 27) Patienten. Die Korrelation r nach Pearson betrug für niedrig-potente Opioide 0,044 und für hoch-potente Opioide 0,174. Eine Subgruppenanalyse nach Applikationsart bei den hoch-potenten Opioiden zeigte keine relevante Veränderung, desgleichen nicht eine geschlechtsbasierte Analyse. **Zusammenfassung:** Unsere Analyse zeigt keinen Zusammenhang zwischen dem Ergebnis einer kognitiven Testung mit dem MMSE und der Gabe von niedrig- oder hoch-potenten Opioiden.

#### P088

##### **Kognitive Testung mit dem MMSE und der Einfluss von ZNS-aktiven Medikamenten - besteht ein Zusammenhang?**

H. Hartmann<sup>1</sup>, S. Wustmann<sup>1</sup>, A. Simm<sup>2</sup>, M. Gogol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

<sup>2</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung, Hale, Deutschland

**Hintergrund:** Die Häufigkeit der Verordnung und der Einnahme von ZNS-aktiven Medikamenten bei älteren Patienten ist hoch, wie es die häufige Ko-Morbidität von z.B. Depressionen und Insomnien vermuten lassen. Alle ZNS-aktiven Substanzen bergen allerdings das Risiko, das Outcome von älteren Patienten durch z.B. Stürze zu verschlechtern. Unklar ist, welcher Mechanismus ggf. für eine Outcome-Verschlechterung verantwortlich ist. **Fragestellung:** Beeinflussen ZNS-aktive Medikamente die Ergebnisse eines globalen Kognitionstest (MMSE) beim geriatrischen stationären Patienten? **Setting:** Geriatrische Fachabteilung mit gemischter Belegung (Akutgeriatrie, Frührehabilitation, weiterführende Rehabilitation). **Methodik:** Analyse der Daten von zwei prospektiven single-center-Studien aus 2011 (PROPSYC) und 2012 (AGE OUT). **Ergebnisse:** 166 Patienten der AGE OUT- und 229 der PROPSYC-Studie wurden gemeinsam analysiert. Sie umfassen 144 Männer (Alter 76,8±9,1)

und 251 Frauen (81,9±7,4, p=0,000). Der MMSE betrug für die Männer 23,3±4,7 und für die Frauen 22,6±5,0 (p=0,211) Punkte. 155 von 395 (39 %) hatten eine potentiell in Frage kommende Medikation. Die ZNS-wirksame Medikation bestand aus: Haloperidol/Risperidon (n=1), Melperon/Promethazin (13), trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, 24), trizyklische Antidepressiva (andere, 8), SSRI (26), NaSSA (3), SSNRI (5), Oxa-/Diazepam (8), Lorazepam (18), Distranneurin (4), Antiepileptika (34) und Zopiclon (11). Korrelationen fanden sich für keine Substanzen/Substanzklassen ausser Oxa-/Diazepam, die eine hohe Korrelation r nach Pearson von -0,794 mit dem kognitiven Testergebnis aufwies. **Zusammenfassung:** Im analysierten Patientengut fand sich nur für Oxa-/Diazepam eine Korrelation (r -0,794) mit der kognitiven Testung, nicht aber für andere Substanzen. Allerdings sind die Gruppen z.T. klein, sodass potentielle Effekte eventuell nicht erkannt wurden bzw. durch die Gruppengröße eine Verzerrung möglich ist.

#### P089

##### **Besteht ein Zusammenhang zwischen Laborparametern und Ergebnissen der kognitiven Testung mit dem MMSE?**

H. Hartmann<sup>1</sup>, S. Wustmann<sup>1</sup>, A. Simm<sup>2</sup>, A. Dettmer-Flügge<sup>1</sup>, D. Schmidt<sup>1</sup>, M. Gogol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus Lindenbrunn, Klinik für Geriatrie, Coppenbrügge, Deutschland

<sup>2</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung, Hale, Deutschland

**Hintergrund:** Verschiedene Laborparameter (Anämie, Erythrozytenfärbekoeffizient, c-reaktives Protein, Retentionsparameter) sind als direkte oder Surrogatparameter mit kognitiven Abbauprozessen in Zusammenhang gebracht worden. Zur Überprüfung dieser Hypothese führten wir eine Sekundäranalyse von durchgeführten Studienprotokollen durch. **Fragestellung:** Korrelieren in einer Querschnittsanalyse das Ergebnis des MMSE mit Routine- und erweiterten Laborparametern bei stationären geriatrischen Patienten? **Setting:** Geriatrische Fachabteilung mit gemischter Belegung (Akutgeriatrie, Frührehabilitation, weiterführende Rehabilitation). **Methodik:** Es erfolgte die gemeinsame Analyse der Beziehung von Testergebnissen im MMSE mit Laborbefunden von Patienten der prospektiven single-center-Studien von 2011 (PROPSYC) und 2012 (AGE OUT), die hinsichtlich des Zeitpunkts der Durchführung des MMSE gleich waren. Die analysierten Laborergebnisse entstammen den initialen Aufnahmeprofilen und der Zeitpunkt (Tag, Uhrzeit) der Probengewinnung war für alle Patienten gleich (werktags, nüchtern vor dem Frühstück). **Ergebnisse:** Die Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde mit dem MMSE durchgeführt. Eingeschlossen wurden 229 Patienten der PROPSYC- und 166 Patienten der AGE OUT-Studie. Das mittlere Alter betrug 80,0±8,4 Jahre, davon 144 Männer (76,8±9,1) und 251 Frauen (81,9±7,4, p=0,0000). Der MMSE betrug 22,9±4,9 (Männer 23,3±4,7, Frauen 22,6±5,0, p=0,211) Punkte. Die Routine-Laborparameter (Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, Quick, INR, PTT, Natrium, Kalium, Kreatinin, Clearance (MDRD), GOT, GPT, yGT, AP, Bilirubin, CHE, Gesamteiwiss, CRP, Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride, TSH basal) zeigten keine Korrelation mit dem MMSE. In einer Subgruppe der PROPSYC-Studie (n=73, 25 Männer/48 Frauen, mittl. Alter 80,9±7,4 Jahre) wurden ergänzende Parameter bestimmt (Mittelwerte / Korrelation r nach Pearson in Klammern): Lipoprotein A (31,326/-0,030), Apolipoprotein A1 (1,374/0,165), Apolipoprotein B (0,937/0,081), Quotient LDL/HDL (2,427/-0,117), Cystatin C (1,251/-0,037), Cystatin-Clearance (62,84/0,036), Eisen (73,87/0,028), HbA1c (5,687/-0,075), Somatomedin C (90,309/0,036), Homocystein (20,656/0,157), Folsäure (5,129/-0,017), Vitamin B12 (497,70/-0,252) und 25-OH-Vitamin D (20,721/0,047). Alle Korrelationen waren nur schwach ausgeprägt. Nur Vitamin B12 zeigte sich eine Signifikanz von p=0,05. **Zusammenfassung:** Sowohl mit den Ergebnissen des Routinelabors als auch (in einer Subgruppe) mit

Parametern eines erweiterten Laborprofils fanden wir in unserem Patientengut keine Korrelation mit dem Ergebnis der kognitiven Testung. Für Vitamin B12 fand sich eine Signifikanz von  $p=0,05$  bei schwacher Korrelation von  $r -0,252$ .

### P090 Die Auswirkungen nosokomialer Infektionen auf den Barthel-Index bei geriatrischen Patienten

D. Marzahn<sup>1</sup>, W. Pfister<sup>2</sup>, A. Kwetkat<sup>1</sup>

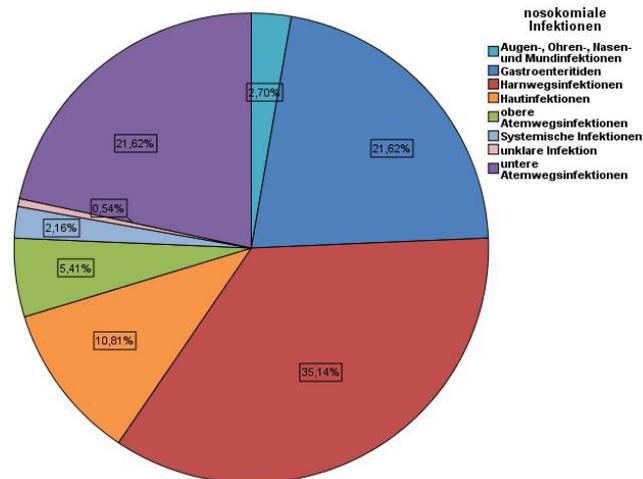
<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Geriatrie, Jena, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Jena, Deutschland

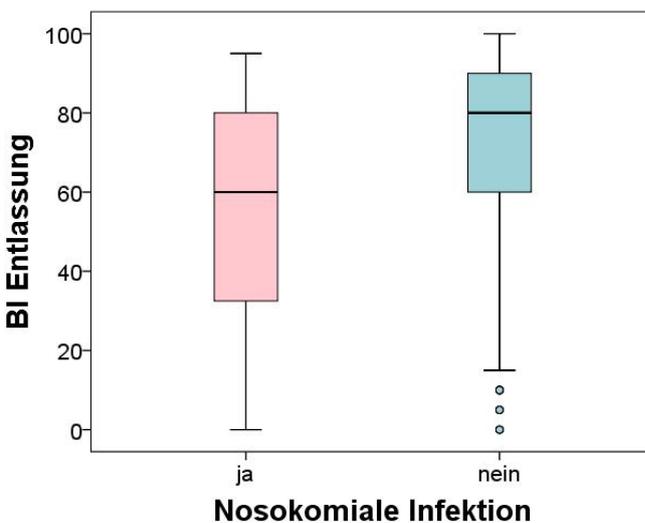
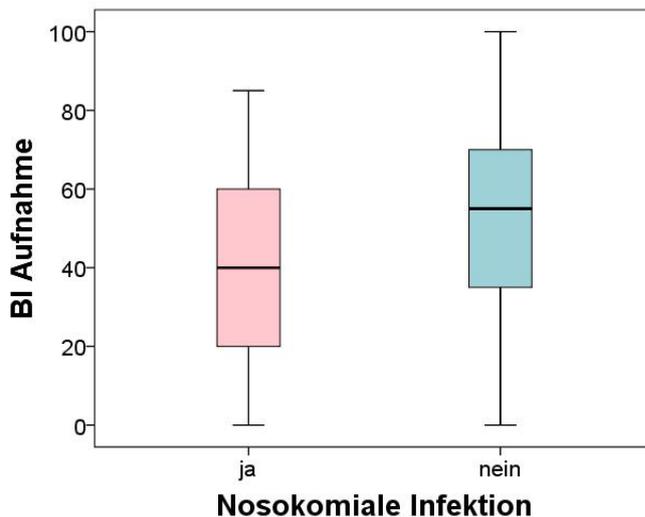
**Hintergrund:** Nosokomiale Infektionen (NI) spielen in der Geriatrie eine wichtige Rolle. Sie verursachen längere Krankenhausverweildauern, höhere Kosten, erhöhte Morbidität und Letalität [1]. Pflegeheimbewohner und alte Krankenhauspatienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einer NI zu erkranken. Circa 36 % [2] aller NI betreffen über 75-jährige Personen. **Fragestellung:** Beeinflusst das Auftreten NI mindestens vorübergehend die Selbsthilfefähigkeit und in welchem Ausmaß, beurteilt anhand des Barthel-Indexes (BI)?

**Methodik:** In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde das Auftreten NI während des Aufenthaltes in der stationären akutgeriatrischen Versorgung der Klinik für Geriatrie am Universitätsklinikum Jena (UKJ) erfasst. Berücksichtigt wurden die Daten der Patienten im Zeitraum 08/11 – 08/12. Daten von 556 Patienten wurden eingeschlossen. Als potentielle Einflussfaktoren auf den Verlauf des BI wurden Art der NI, soziodemographische Variablen und Multimorbidität erfasst.

**Vorläufige Ergebnisse:** Von den 556 untersuchten Patienten waren 171 Männer und 385 Frauen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 82 Jahre. Der jüngste Patient war 61, die älteste Patientin 102 Jahre alt. Die Mittelwerte (MW) für das Alter von Patienten mit und ohne NI unterscheiden sich nicht signifikant (MW Alter mit NI:  $82,4 \pm 6,8$  Jahre; MW Alter ohne NI:  $81,8 \pm 6,9$  Jahre). Ein Drittel der Patienten entwickelte eine NI.



Die häufigsten NI sind mit 35% Harnwegsinfektionen, gefolgt von Atemwegsinfektionen mit 27% und Gastroenteritiden mit 22%. Der BI bei Aufnahme ist bei Patienten mit NI niedriger (Median 40 (IQR: 20-60) vs. Median 55 (IQR: 35 – 70)) und bleibt zum Zeitpunkt der Entlassung bei Patienten mit NI erniedrigt (Median 60 (IQR: 30-80) vs. Median 80 (IQR: 60 – 90)). Der Zugewinn an Selbsthilfefähigkeit - beurteilt durch die Mittelwerte der BI-Differenz - ist bei Patienten mit NI signifikant geringer ( $14,4 \pm 16,3$  vs. Mittelwert  $18,1 \pm 14,8$ ;  $p = 0,008$ ). Er liegt auch deutlich unter den mittleren Zugewinnen in deutschen Akutgeriatrien in den Jahren 2011 und 2012 von 18,3 bzw. 18,7 (unveröffentlichte Daten aus externer Qualitätssicherung GemidasPro)



**Vorläufige Schlussfolgerung:** Zu den vier häufigsten NI zählen sowohl in der Geriatrie am UKJ als auch in deutschen Pflegeheimen Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen, Gastroenteritiden und Haut-/Weichteilinfektionen. Vergleichsdaten aus akutgeriatrischen Einrichtungen sind bisher nicht bekannt. Es ist von signifikanten negativen Auswirkungen NI auf die Selbsthilfefähigkeit auszugehen. Weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen sind erforderlich.

#### Literatur:

- [1] Epidemiologisches Bulletin 45/2008; Die Erfahrungen des Krankenhaus-Infektions- Surveillance-Systems (KISS); Robert Koch Institut; S. 385
- [2] Gavazzi G. et al; Lancet Infect Dis; 2002

### P091

#### Silexan bei generalisierter Angststörung: Ergebnisse aus einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten klinischen Studie

S. Klement<sup>1</sup>, H. Woelk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland

<sup>2</sup>Praxis für Psychiatrie und Psychotherapie, Buseck, Deutschland

Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten verordneten psychotropen Medikamenten bei älteren Menschen. Diese haben jedoch ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch die Substanzgruppe

als jüngere Menschen. Daneben bergen Benzodiazepine, gerade bei Langzeiteinnahme, ein hohes Abhängigkeitspotential. Die Wirksamkeit von Silexan[1] wurde in mehreren randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien untersucht. In einer klinischen Studie wurde Silexan darüber hinaus mit dem Benzodiazepin Lorazepam verglichen. Wir zeigen ergänzende Details zur Wirksamkeit von Silexan. Die multizentrische, doppelblinde und referenzkontrollierte klinische Studie mit Double-Dummy-Technik nahm Patienten mit generalisierter Angststörung (GAS) gemäß DSM IV (300.02) auf. Die Patienten erhielten 80 mg Silexan oder 0.5 mg Lorazepam über 6 Wochen. Die Wirksamkeitsmessungen an Woche 1, 2, 4 und 6 beinhalteten die Hamilton Angstskala (HAMA), das klinische Globalurteil (CGI), Zungs Selbstbeurteilungsskala (SAS), den Penn State Worry Questionnaire (PSWQ-PW), den Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) und ein Schlaftagebuch. Der Verlauf der Wirksamkeitsparameter wurde zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Das Auswertungskollektiv enthielt 77 Patienten (40 Silexan und 37 Lorazepam), welche bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ausgewertet wurden. Bei der primären Zielvariable, der Änderung im HAMA Gesamtscore, war der durchschnittliche Rückgang ( $\pm$ SD) von Baseline zu Woche 6 in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Silexan 11,3 $\pm$ 6,7 vs. Lorazepam 11,6 $\pm$ 6,6). Bereits nach der ersten Behandlungswoche konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Unruhe (gemessen mittels item 1 "ängstliche Stimmung", item 2 "Spannung" und item 14 "Verhalten beim Interview" der HAMA) in beiden Behandlungsgruppen beobachtet werden. Die sekundären Variablen zu Angst, Sorgen, Schwere der Erkrankung und Schlafstörungen verbesserten sich im Verlauf der Studie deutlich und ähnlich in der Silexan- und der Lorazepam-Gruppe. Die therapeutische Wirksamkeit von Silexan bei Patienten mit GAS war vergleichbar zu derjenigen von Lorazepam in seiner Startdosis. Die Behandlung mit Silexan wurde sehr gut von den Patienten vertragen. Da unter Silexan keine Absetzsymptome auftreten, ist es eine wirksame und sichere Alternative zu synthetischen, angstlösenden Medikamenten.

[1] Silexan ist ein von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe hergestellter Wirkstoff

**P092**  
**Retrospektive Analyse klinisch fassbarer Zytopenien bei stationären geriatrischen Patienten**

K. Pappas<sup>1</sup>, I. Becker<sup>2</sup>, R. Schulz<sup>1</sup>, G. Röhrig<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Lehrstuhl für Geriatrie, Köln, Deutschland  
<sup>2</sup>Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

**Einleitung:** Zytopenien sind im klinisch-geriatrischen Alltag häufig, ohne dass genaue Prävalenzdaten existieren. Sie gelten pathogenetisch als multifaktoriell und werden im Zusammenhang mit einer verminderten Stammzellzahl auf Knochenmarkebene interpretiert. Daten zum Anteil medikamentös-toxischer Zytopenien bei polymedizierten geriatrischen Patienten sind rar. Das Wissen um das medikamentös-toxische Potential einzelner Stoffgruppen kann zu einem mehr reflektierten und kalkulierten Einsatz von Medikamenten im höheren Lebensalter führen. Ziele dieser Studie waren daher die retrospektive Analyse von zytopenen geriatrischen Patienten hinsichtlich Verteilung und Häufigkeit der Zytopenieart einschliesslich der damit im Zusammenhang stehenden Medikation. Probanden und Methoden: Retrospektive Auswertung von EDV Daten von 57 stationär-geriatrischen Patienten (26 Frauen, 31 Männer; Durchschnittsalter 75 +/- 13 Jahre) mit laborchemisch nachgewiesener und codierter Zytopenie, im Zeitraum von 2010 bis 2013. Die Analyse basierte auf Laborwerten, Entlassungsbericht sowie Medikation während des Aufenthaltes. **Vorläufige Ergebnisse:** I. Zytopeniehäufigkeitsverteilung: Anämie 82,8% (48), Thrombozytopenie 69,3% (46) Leukopenie 32,8% (19) , Panzytopenie 20,7% (12).

II. Bei folgenden Medikamentengruppen ergab sich ein Risikoschätzer (odds) von  $>1$  (s. Tab 1). **Vorläufige Schlussfolgerung:** Die bisherige statistische Auswertung weist darauf hin, dass Patienten, die mit den aufgeführten Medikationsgruppen therapiert werden, im Vergleich zu nicht damit Therapierten ein erhöhtes Risiko haben, eine Zytopenie zu entwickeln. Hinsichtlich der im höheren Lebensalter oft bestehenden Polymedikation geben diese Ergebnisse Anlass, im klinischen Alltag sowohl über eine Reduktion der Medikamentenanzahl als auch über regelmässige Blutbildkontrollen nachzudenken.

**Tab. 1:**

Medikationsgruppe*Zytopenieform	Risikoschätzer (Odds)	Konfidenzintervall
Statine*Thrombozytopenie	2,03	0,39 - 10,57
Antikoagulantien*Thrombozytopenie	3,33	0,65 - 17,03
Diuretica*Thrombozytopenie	2,2	0,58 - 8,38
Diuretica*Anämie	1,12	0,25 - 5,00
Antikonvulsiva*Thrombozytopenie	1,69	0,18 - 15,58
Antikonvulsiva*Leukopenie	1,75	0,34 - 8,79
Antikonvulsiva*Panzytopenie	1,82	0,30 - 10,93
PPI*Thrombozytopenie	1,10	0,28 - 4,29
Analgetika*Leukopenie	4,0	1,23 - 12,97
Analgetika*Panzytopenie	1,42	0,37 - 5,37
Blutdrucksenker*Leukopenie (Depression)	1,65	0,53 - 5,15

**Infektiologie**

**P093**  
**Vergleich der Prävalenz einer MRSA-Besiedlung bei Risikopatienten einer internistischen Notaufnahme und bei Verlegung von Patienten in eine Geriatrische Fachabteilung**

N. Stergiou<sup>1</sup>, A. Lewerth<sup>1</sup>, M. Klump<sup>1</sup>, B. manus<sup>1</sup>, D. Bobyk<sup>2</sup>, U. Heudorf<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Asklepios Klinik Seligenstadt, Zentrum für Innere Medizin und Geriatrie, Seligenstadt, Deutschland  
<sup>2</sup>Gefahrenabwehr- und Gesundheitszentrum, Dietzenbach, Deutschland  
<sup>3</sup>Amt für Gesundheit, Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

**Einleitung:** Patienten mit Risiko einer MRSA-Kolonisation stellen eine hohe Herausforderung an den organisatorischen Ablauf dar. Zur Risikostratifizierung kann die Prävalenz der MRSA-Kolonisation bei Patienten aus Risikogruppen herangezogen werden. Ziel der Untersuchung war der Vergleich der Prävalenz zwischen Patienten aus einer internistischen Notaufnahme, mit gemischtem Risikoprofil nach RKI, und aus einem selektionierten Kollektiv mit nur einem Risikofaktor: Verlegung. **Durchführung:** Im Zeitraum von 4/2012 bis 3/2013 erfolgte die Erfassung sämtlicher Patienten, die zur Aufnahme in unserer Internistischen Notaufnahme vorstellig wurden und das Risikoprofil für das Vorliegen einer MRSA-Besiedlung zeigten (n=513) und der Abstrich aus dem Nasen- und Rachenbereich sowie im Bedarfsfall aus Wunden mit Anlage einer „Chromoplatte“ (Brilliance MRSA 2 Agar, Fa. Oxoid, Deutschland) mit anschließender 24-stündiger Bebrütung bei 37°C. Das Ergebnis des positiven Nachweises wurde in Relation zur Gesamtpatientenzahl und zur Gesamtzahl gescreener Patienten gesetzt und im Falle eines positiven Nachweises zusätzlich ein kultureller Bestätigungstest zur Bestimmung der Test-Spezifität angeschlossen. Zeitgleich erfolgte bei allen Patienten (n=882), die zur Aufnahme in die Abteilung für Akutgeriatrie und Geriatrische Frührehabilitation der Asklepios Klinik Seligenstadt gelangten eine Screening-Untersuchung mit den gleichen Testverfahren. Das Ergeb-

nis des positiven Nachweises wurde in Relation zur Gesamtpatientenzahl gesetzt, im Falle eines positiven Nachweises zusätzlich die Spezifität des Verfahrens bestimmt. **Ergebnis:** Insgesamt gelangten 4167 Patienten in die Internistische Notaufnahme. Bei 513 Patienten erfolgte ein Eingangsscreening auf MRSA mit Hilfe eines Nasen-Rachen-Abstriches (12,3%). Hierbei fand sich in der Chromoplatte in 71 Fällen (13,5%) ein positiver Nachweis, der in 69 Fällen eine Bestätigung durch den kulturellen Nachweis erbrachte (Spezifität 97,2%). Auf die Gesamtpatientenzahl bezogen, lag die zu vermutende Prävalenz einer MRSA-Besiedelung bei 1,7% (69/4167), bezogen auf die Risiko-Gruppe bei bereinigten 13,5% (69/513). Bei allen 882 Patienten, die als Verlegung aus einem zuweisenden Krankenhaus in die Abteilung für Geriatrie gelangten, konnte im Eingangsscreening mit Hilfe eines Nasen-Rachen-Abstriches durchgeführt werden (100% Screening-Rate). Hierbei fand sich in der Chromoplatte in 30 Fällen (3,4%) ein positiver Nachweis, der in 29 Fällen eine Bestätigung durch den kulturellen Nachweis erfuhr (Spezifität 96,7%). **Schlussfolgerung:** Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass die Prävalenz der MRSA-Kolonisation bei Patienten einer gemischten Risikogruppe in einer internistischen Notaufnahme deutlich über der Prävalenz von primär zuverlegten Patienten liegt (3,7-fach erhöht). Weitere prospektive Untersuchungen mit Subgruppenanalyse sollten erfolgen, um eine Risikostratifizierung zu optimieren.

#### P094

##### **Externe Validierung des modifizierten CURB-65 Scores zur Abschätzung der 30-Tage-Mortalität bei hospitalisierten Erwachsenen mit ambulant erworbener Pneumonie**

M. Pflug<sup>1</sup>, H. Nüllmann<sup>1</sup>, T. Wesemann<sup>1</sup>, L. Pientka<sup>1</sup>, H. Heppner<sup>2</sup>, U. Thiem<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Marienhospital Herne - Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation, Herne, Deutschland  
<sup>2</sup>HeliosKlinikum Schwelm, Klinik für Geriatrie-Universität Witten/Herdecke, Schwelm, Deutschland

**Hintergrund:** Für die Abschätzung der Prognose von Erwachsenen mit ambulant erworbener Pneumonie (community acquired pneumonia = CAP) stehen mit CRB-65 und CURB-65 zwei etablierte Risikoscores zur Verfügung. Allerdings nimmt deren Vorhersagekraft mit zunehmendem Alter des Patienten ab. Darum testen wir eine neue, von Myint et al (Int J Clin Pract 2009, 63[9]: 1345ff.) vorgeschlagene, erweiterte Kategorisierung des CURB-65 zur Vorhersage der 30-Tage-Mortalität bei hospitalisierten Erwachsenen mit CAP. **Methoden:** Aus dem für die externe Qualitätssicherung bestimmten CAP-Datensatz wurden alle Fälle des Marienhospitals Herne extrahiert, die zwischen 2005 und 2009 stationär behandelt wurden. Die Diagnose einer CAP wurde durch Prüfung der vorliegenden Patientenakten verifiziert. Daten zur Komorbidität wurden in Form von ICD-Codes von der Krankenhausadministration übernommen. Serum-Harnstoff und andere Laborwerte wurde über den zentralen Labor-Server abgefragt. Der Lebensstatus bzw. das Todesdatum wurden über das Einwohnermeldeamt erfasst. Die Pneumonie-Schwere zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde mittels CRB-65 bzw. CURB-65 erfasst. Außerdem wurde eine modifizierte Kategorisierung des CURB-65, CURB-age genannt, benutzt, bei der für die Variablen „Harnstoff“ (urea, Grenzwerte:  $\leq 7$  mmol/l = 0 Punkte [Pkt.],  $> 7$  und  $\leq 11$  mmol/l = 1 Pkt.,  $\geq 11$  mmol/l = 2 Pkt.) und „Alter“ (age,  $< 65$  Jahre = 0 Pkt.,  $\geq 65$  und  $< 85$  Jahre = 1 Pkt.,  $\geq 85$  Jahre = 2 Pkt.) drei statt zwei Kategorien kodiert werden. Alle drei Scores wurden in Beziehung zur 30-Tage-Mortalität gesetzt. **Ergebnisse:** Insgesamt 559 Patienten im Alter von Median (Spanne) 78,2 (18 bis 104) Jahren, 55,3% (309 / 559) männlich, werden analysiert. Die 30-Tage-Mortalität beträgt 10,9% (61 / 559). Alle drei Scores sind eng mit der Mortalität assoziiert. In der „receiver operator characteristic curve“ (ROC-) Analyse finden sich für Risiko-Kategorien der genannten Scores folgende Werte („area under the curve“, AUC): für CRB-65: 0,59 [95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 0,52 – 0,66]; für CURB-65: 0,67 (95%-KI 0,60 – 0,74); für

CURB-age: 0,73 (95%-KI 0,67 – 0,79). Die Niedrig-Risiko-Gruppe nach CURB-age hat die niedrigste Mortalität im Vergleich zu den Niedrig-Risiko-Gruppen definiert durch CRB-65 oder CURB-65 (5 / 195 = 2,6% [CURB-age] versus 3 / 89 = 3,4% [CRB-65] bzw. 8 / 214 = 4,2% [CURB-65]). Dabei ist die Niedrig-Risiko-Gruppe des CURB-age zahlenmäßig größer als die des CRB-65 und vergleichbar der des CURB-65 (195 [CURB-age] versus 89 [CRB-65] bzw. 214 [CURB-65] Patienten). **Schlussfolgerung:** Die Performance des modifizierten CURB-65 scheint im Vergleich zu CRB-65 und CURB-65 etwas besser zu sein. Die Anwendung des modifizierten CURB-65 könnte besonders bei älteren hospitalisierten Patienten mit CAP Vorteile haben.

#### P095

##### **Die LILRA3-Deletion als Risikofaktor für Transmission und Progression der HIV-Infektion**

G. Ahrenstorf<sup>1</sup>, H. Low<sup>1</sup>, K. Kniesch<sup>1</sup>, M. Stoll<sup>1</sup>, T. Matthias<sup>2</sup>, T. Witte<sup>1</sup>, R. Schmidt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>AESKU Diagnostics Wendelsheim, Wendelsheim, Deutschland

Untersuchungen an Personen mit erhöhten Transmissionsrisiken für HIV konnten zeigen, dass die individuelle Suszeptibilität für eine HIV-Infektion, sowie der Krankheitsverlauf nach erfolgter Infektion sowohl von viralen Einflüssen, als auch von genetischen Wirtsfaktoren abhängig sind. Dabei konnten Einflüsse von HLA-Antigenen und anderen, die antivirale Immunreaktion modifizierenden Faktoren nachgewiesen werden. LILRA3 ist ein Protein aus der Familie der Leukocyte immunoglobulin-like receptors (LILR), das von Monozyten und Makrophagen als lösliches Protein sezerniert wird. Eine Besonderheit ist das mögliche Vorliegen einer Deletion von 6,7 kbp im LILRA3-Gen, die bei etwa 3% der gesunden kaukasischen Bevölkerung nachgewiesen werden kann. Die homozygote LILRA3-Deletion konnte als Risikofaktor für das Auftreten von Autoimmunerkrankungen identifiziert werden. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der LILRA3-Deletion auf Transmission und Progression der HIV-Infektion untersucht. Dazu wurde die Prävalenz der LILRA3-Deletion an einer Kohorte von 415 HIV-Patienten und 621 HIV-negativen Kontrollen mittels PCR untersucht. Es zeigte sich, dass die homozygote LILRA3-Deletion bei HIV-Patienten signifikant häufiger vorliegt als bei den Kontrollen ( $p=0,02$ ), was als Hinweis auf eine erhöhte Suszeptibilität von Individuen mit homozygoter LILRA3-Deletion zu werten ist. Die Analyse der Krankheitsverläufe ergab eine Assoziation der LILRA3-Deletion mit einem schnelleren Krankheitsprogress. Eine homozygote LILRA3-Deletion war in der Gruppe der Short-term progressor signifikant häufiger als in der Gruppe der Long-term non-progressor ( $p=0,03$ ) und der der Normal progressor ( $p=0,03$ ). Das relative Risiko für einen Verlauf als Short-term progressor war bei Heterozygotie um das 1,5-fache, bei homozygoter Deletion um das 3-fache gegenüber homozygot positiven Patienten erhöht. Weiter zeigte sich ein signifikant rascherer Abfall der CD4-Zellen bei HIV-Patienten mit Heterozygotie und homozygoter LILRA3-Deletion im Vergleich zu homozygot positiven Patienten ( $p=0,019$  Logrank-Test). Die Analyse der Genregulation von LILRA3 mittels einer Real-time PCR zeigte eine signifikant gesteigerte Genaktivität in der Gruppe der behandelten Patienten gegenüber unbehandelten Patienten ( $p=0,007$ ) und Kontrollen ( $p=0,02$ ). Als Bestätigung konnte auch mittels FACS-Analyse in den CD4- und den CD14-positiven Monozyten intrazellulär eine erhöhte Produktion von LILRA3 bei behandelten Patienten nachgewiesen werden ( $p=0,03$ ). Im Proliferationsassay ließ sich durch rekombinantes LILRA3 eine Lymphozytenproliferation induzieren. Zusammenfassend konnte LILRA3 als ein an der antiviralen Abwehr von HIV beteiligter Faktor identifiziert werden. Das Fehlen von LILRA3 aufgrund einer Deletion des Genlocus ist mit einem erhöhten Risiko einer Infektion mit HIV, bzw. nach erfolgter Infektion mit einem schnelleren Progress der Erkrankung assoziiert.

## P096

**Onlineumfrage für niedergelassene Ärzte, Klinikärzte und PJ-Studenten über ein potentiell Softwareprogramm zur Verbesserung der rationalen Verordnung von Antibiotika**M. Neugebauer<sup>1</sup>, M. Ebert<sup>1</sup>, R. Vogelmann<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, II. Medizinische Klinik UMM, Mannheim, Deutschland

**Einleitung:** Ein einfaches und leicht zugängliches Softwareprogramm mit Informationen über Diagnostik und Leitlinien sowie lokale Resistenzdaten und Antibiotika könnte für niedergelassene Ärzte, Klinikärzte und Medizinstudenten einen großen Fortschritt in der Verbesserung der täglichen Anwendung von antibiotischen Therapien darstellen. **Methode:** 1394 Teilnehmer beantworteten einen Fragebogen über ihre Entscheidungsfindung bei der Verschreibung von Antibiotika. 1112 Klinikärzte, 216 niedergelassene Ärzte sowie 77 PJ-Studenten nahmen an der Umfrage teil (Mehrfachantwort erlaubt). **Ergebnisse:** Auf eine Skala von 1 bis 6 (1=sehr nützlich, 6= total unnützlich) wurde die Nützlichkeit eines solchen Softwaresystems mit 1,9 (niedergel. Ärzte), 1,7 (Klinikärzte) und 1,2 (PJ-Studenten) bewertet. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Bewertung bei den verschiedenen Altersgruppen, Facharztgruppen und Ärzten mit unterschiedlich langer Berufserfahrung. Auf einer Skala von 1 (=sehr gut) bis 6 (=sehr schlecht) schätzten die Teilnehmer ihr Wissen über infektiöse Erkrankungen mit 2,4 ( $\pm 0,7$ ; niedergel. Ärzte), 2,6 ( $\pm 0,8$ ; Klinikärzte) und 3,1 ( $\pm 1,0$ ; PJ-Studenten) ein. Das Wissen über die lokale Resistenzlage wurde mit 3,2 ( $\pm 1$ ; niedergel. Ärzte), 3,1 ( $\pm 1,2$ ; Klinikärzte) und 4,5 ( $\pm 1,0$  Studenten) bewertet, das über Antibiotika mit 2,5 ( $\pm 0,7$ ), 2,7 ( $\pm 0,9$ ) und 3,8 ( $\pm 1,2$ ). Ca. 20% der Klinikärzte haben keinen Zugang zu Leitlinien, die die lokale Resistenzlage mit einbeziehen, 37% wissen nicht ob Resistenzdaten in ihrer Klinik erhoben werden oder wie sie diese einsehen können. Als Antwort auf die Frage „Was sehen Sie als das größte Problem an, das zur Verordnung falscher Antibiotikatherapien führt?“ nannten niedergel. Ärzte, Klinikärzte und PJ-Studenten mit 72%, 75% und 71% das Problem von eingeschlichenen Verschreibungsritualen. 44% der niedergel. Ärzte und nur 13% der Klinikärzte sahen die Erwartung des Patienten ein Antibiotikum zu bekommen als Grund für eine unangebrachte Verschreibung. Das Fehlen lokaler Resistenzdaten wurde bei 44% (niedergel. Ärzte), 23% (Klinikärzte) und 31% (PJ-Studenten) genannt, zu wenig vermitteltes Wissen im Medizinstudium bei 12% (niedergel. Ärzte), 25% (Klinikärzte) und 55% (PJ-Studenten). Das fehlende Wissen über Neuerungen in Bereich der Antibiotika, Leitlinien und Resistenzlage sahen 44% (niedergel. Ärzte), 60% (Klinikärzte) und 73% (PJ-Studenten) als größtes Problem, welches zu einer inadäquaten Verschreibung von Antibiotika führt. **Fazit:** In unserer Onlineumfrage waren fast alle Teilnehmer der Meinung, dass ein einfaches und leicht zugängliches Softwareprogramm mit Informationen über Leitlinien, lokale Resistenzlage und Informationen zu Medikamenten die effiziente Verschreibung von Antibiotika signifikant verbessern kann. Mehr als 93% würden so ein System regelmäßig nutzen.

## P097

**Das Antiarrhythmikum Amiodaron hemmt den Zelleintritt von Filoviren**G. Gehring<sup>1</sup>, K. Rohrmann<sup>1</sup>, N. Atenchong<sup>1</sup>, E. Mittler<sup>2</sup>, S. Becker<sup>2</sup>, F. Dahlmann<sup>3</sup>, S. Pöhlmann<sup>3</sup>, F. Vondran<sup>4</sup>, S. David<sup>5</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, S. Ciesek<sup>1</sup>, T. von Hahn<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie u. Endokrinologie, Hannover, Deutschland<sup>2</sup>Institut für Virologie, Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland<sup>3</sup>Deutsches Primatenzentrum, Abteilung Infektionsbiologie, Göttingen, Deutschland<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Deutschland<sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nephrologie, Hannover, Deutschland

Die Filoviren Ebola- und Marburgvirus sind Erreger schwerer hämorrhagischer Fieber mit hoher Letalität. Zum Eintritt in Zielzellen nutzen sie multiple Moleküle der Zelloberfläche sowie Endosomen- und Makropinozytose-assoziierte zelluläre Faktoren. Aufgrund des komplexen Zelleintrittsweges wird davon ausgegangen, dass bereits zur Anwendung beim Menschen zugelassene Wirkstoffe, die in zelluläre Signalkaskaden eingreifen, gegen Filoviren gerichtete Wirkungen haben könnten. In einem initialen Screen von 15 Substanzen mit entsprechender Pharmakodynamik, die für andere Indikationen im Menschen erprobt sind, zeigte das Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron bei regelmäßig in der Therapie des Vorhofflimmerns im Patientenserum erreichten Konzentrationen eine signifikante Hemmung des filoviralen Zelleintritts. Genutzt wurden lentivirale Pseudopartikel (pp) mit einem Luciferase-Reportersystem, die die Hüllproteine aller relevanten Filovirus-Spezies auf der Oberfläche tragen, sowie in Kooperation authentische Virionen der Zaire Ebola Spezies. Für endotheliale Kulturzellen ergab sich eine konzentrationsabhängige und nicht durch Vorbehandlung beeinflussbare Inhibition, nicht jedoch für Zellen sonstigen epithelialen Ursprungs oder Immunzellen. Dies spricht für eine Wirkung des Pharmakons auf Vorgänge innerhalb der Wirtszelle. Ähnliche Effekte wurden bei Anwendung des Klasse III Antiarrhythmikums Dronedaron und der Calciumantagonisten Mibefradil und Verapamil beobachtet. Eine Untersuchung von Pseudopartikeln anderer Virusfamilien zeigte eine Hemmung des Zelleintritts der Arenaviruspezies Guanarito Virus; nicht jedoch des Lassa Virus oder Spezies der Familien Rhabdoviridae und Bunyaviridae.

## P098

**Hepatitis E, wie sicher sind Blutprodukte in Deutschland?**C. Lück<sup>1</sup>, G. Beutel<sup>1</sup>, C. Bara<sup>2</sup>, B. Bremer<sup>3</sup>, A. Gisa<sup>3</sup>, P. Behrendt<sup>3</sup>, J. Kielstein<sup>4</sup>, A. Haverich<sup>2</sup>, A. Ganser<sup>1</sup>, M. Manns<sup>3</sup>, S. Pischke<sup>3</sup>, H. Wedemeyer<sup>3</sup><sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Deutschland<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

**HINTERGRUND:** Neben den etablierten Virushepatitiden gewinnt das Hepatitis E Virus (HEV) in Europa zunehmend an Bedeutung: Für Deutschland konnte bei ansonsten gesunden Blutspendern eine 0,35%ige Inzidenz von passagerer Virämie und Serokonversion mit Nachweis von Antikörper gegen HEV nachgewiesen werden (Juhl et al. 2013). Zudem zeigen insbesondere Hochrisikopatienten wie Herztransplantierte im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine bis sechsfach erhöhte Positivität von anti-HEV Antikörper (Pischke et al. 2012). Als potentieller Infektionsmechanismus wurde bei bis zu 10% der in Deutschland verwendeten gepoolten Plasmaprodukte (FFP) HEV

RNA detektiert (Baylis et al. 2012). Ziel unserer Untersuchung war die Frage nach einem möglichen HEV-Übertragungsweg durch FFPs im Rahmen einer Plasmaaustauschtherapie oder bei Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), um die hohe anti-HEV Seroprävalenz insbesondere bei herztransplantierten Patienten zu erklären. **METHODIK:** Zur Evaluation einer FFP-vermittelten HEV-Infektion untersuchten wir retrospektiv Patienten mit Infektion durch Shiga-Toxin produzierendem Escherichia coli (STEC/HUS), die einer hochfrequenten Plasmaaustauschtherapie unterzogen wurden. Kumulativ erhielten diese Patienten 1266 FFPs. Zum Nachweis einer HEV-Infektion wurden nach Abschluss der Plasmaaustauschtherapie 27 individuelle Blutproben auf das Vorhandensein von HEV RNA (PCR), anti-HEV IgM und IgG (Wantai-Assay) untersucht. Die Analyse der Proben erfolgte 12 (8.5 – 13.5) Tage nach Beginn der Plasmaaustauschtherapie, jeder Patient erhielt 48 (40.5 – 64.0) FFPs [Median (IQR)]. Parallel erfolgte die Untersuchung auf HEV-RNA bei 40 Patienten an der HLM. **ERGEBNISSE:** Bei keinem der STEC/HUS-Patienten konnte eine frische HEV-Infektion mit Virämie oder positivem IgM-Titer nachgewiesen werden. Ein positiver IgG-Titer wurde bei 37% der Patienten nachgewiesen, was im Vergleich zu Normalbevölkerung keine signifikante Erhöhung darstellt. Parallel zeigten die Proben aus der HLM („load“) keinen positiven Nachweis von HEV-RNA. **ZUSAMMENFASSUNG:** Entgegen dem bislang in Deutschland gezeigtem nennenswertem Nachweis von HEV-RNA in gepoolten Plasmaprodukten, korrelieren unsere Untersuchungen nicht mit dem Nachweis einer Infektion von HEV durch FFPs in einer Gruppe von Hochrisikopatienten im Rahmen eines Plasmaaustausches oder an der HLM.

## Intensiv- und Notfallmedizin

### P099

#### Bettseitige Notfall-Laparotomie auf der Intensivstation bei nicht transportfähigen Patienten

J. Schreiber<sup>1</sup>, S. Braune<sup>1</sup>, D. Frings<sup>1</sup>, A. Nierhaus<sup>1</sup>, Y. Vashist<sup>2</sup>, J. Izbicki<sup>2</sup>, S. Kluge<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Operative Medizin, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg, Deutschland

**Fragestellung:** Intensivpatienten, die sich wegen eines lebensbedrohlichen Zustandes einer chirurgischen Intervention unterziehen müssen, aber aufgrund einer hochgradig eingeschränkten Hämodynamik und/oder eines massiv eingeschränkten Gasaustausches als nicht transportfähig gelten, weisen eine hohe Mortalität auf. Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv Patienten mit einem akuten Abdomen untersucht, die nicht transportfähig waren und daher auf der Intensivstation bettseitig notfallmäßig laparotomiert wurden.

**Methodik:** Es wurden retrospektiv die Daten aller Patienten, die sich zwischen Januar 2005 und Juli 2013 in der Klinik für Intensivmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf einer bettseitigen Laparotomie unterziehen mussten, untersucht. Die klinischen Diagnosen, Risikofaktoren und Interventionen wurden erhoben und bei Überlebenden und Verstorbenen verglichen. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 41 Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren (21–83) in die Studie eingeschlossen. Die häufigsten Diagnosen, die zur Aufnahme auf die Intensivstation führten waren: Sepsis, Pneumonie und Pankreaschirurgie. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Intervention mechanisch beatmet (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 136), katecholaminpflichtig und befanden sich im Multiorganversagen. 29 Patienten (70,7%) bedurften eines Nierenersatzverfahrens, 2 (4,9%) wurden mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt. Die

hauptsächlichen Verdachtsdiagnosen, die zur bettseitigen Operation führten, waren: Intraabdominelle Blutung (39%), Mesenterischämie (24,4%) und abdominelles Kompartmentsyndrom (24,4%). Die Mortalität nach 14 Tagen, auf der Intensivstation und im Krankenhaus betrug respektive 70,7%, 80,5% und 82,9%. Bei 8 Patienten wurde die chirurgische Intervention als lebensrettend eingestuft.

**Schlussfolgerung:** Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Falle einer chirurgischen Notfallindikation bei Intensivpatienten, die nicht als transportfähig eingestuft werden müssen, eine bettseitige Laparotomie lebensrettend sein kann und in Betracht gezogen werden sollte.

### P100

#### Virtuelle Obduktion mit postmortaler CT Angiographie zur Klärung der Todesursache bei unerwartet verstorbenen Patienten auf der Intensivstation.

D. Wichmann<sup>1</sup>, A. Heinemann<sup>2</sup>, W. Höpker<sup>3</sup>, H. Vogel<sup>2</sup>, C. Weinberg<sup>1</sup>, K. Püschel<sup>2</sup>, S. Grabherr<sup>4</sup>, S. Kluge<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Rechtsmedizin, Hamburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Pathologie, Hamburg, Deutschland

<sup>4</sup>Centre universitaire romand de médecine, Centre hospital universitaire vaudois, Lausanne, Schweiz

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Virtuelle Obduktion mittels postmortaler CT konnte zeigen, dass sie in einigen Bereichen die Klassische Obduktion ersetzen kann. Bei Erkrankungen des kardiovaskulären Systems gibt es jedoch methodische Limitationen. Die Hinzunahme der postmortalen CT Angiographie scheint hierfür eine Lösung darzustellen. Studiendesign: Diese prospektive Studie untersuchte an 50 unerwartet verstorbenen Intensivpatienten, die Wertigkeit der postmortalen CT Angiographie im Vergleich zu klassischen Obduktion. Alle Patienten wurden mittels postmortalen CT inklusive Angiographie und klassischer Obduktion untersucht, die Befunde mit den klinischen Diagnosen verglichen und neue Befunde entsprechend ihrer Relevanz bewertet. **Ergebnisse:** Die virtuelle Obduktion konnte 93 % aller 336 klinischen Befunde bestätigen, die klassische Obduktion 77%. Zusätzlich konnten durch virtuelle Obduktion und klassische Obduktion, 16 als schwerwiegend klassifizierte Befunde und 238 weitere Befunde gesichert werden. Von 114 kardiovaskulären Diagnosen konnte die Virtuelle Obduktion 110, die Klassische Obduktion 107 bestätigen. Durch Hinzunahme der postmortalen CT Angiographie wurden 73 weitere Diagnosen gesichert, 51 davon waren kardiovaskulär. **Zusammenfassung:** Die Hinzunahme der postmortalen CT Angiographie zur virtuellen Obduktion verbessert die Aussagekraft bei verstorbenen Intensivpatienten erheblich. Dies zeigt sich insbesondere bei kardiovaskulären Todesursachen, der Hauptursache von plötzlichen Todesfällen in Industrieländern darstellen.

**P101**

**Beeinflussen Wochentag, Ferienzeit oder Jahreszeit die Rate stationärer Aufnahme nach außerklinischer Reanimation?**

M. Christ<sup>1</sup>, M. Grett<sup>1</sup>, K. von Auenmüller<sup>1</sup>, W. Dierschke<sup>1</sup>, H. Trappe<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Ruhr- Universität Bochum/ Marienhospital Herne, Kardiologie und Angiologie, Herne, Deutschland

**Hintergrund:** Die Katecholaminausschüttung geht mit einer vermehrten Rate an Herzinfarkten einher, so dass am frühen Morgen, den kalten Wintermonaten und montags mehr Herzinfarkte entstehen. Da eine kardiale Ursache und hier v.a. der akute Myokardinfarkt die häufigste Ursache für einen Herz-Kreislauf-Stillstand ist, stellt sich uns die Frage ob auch die Rate an außerklinischen Reanimationen gehäuft montags oder im Winter auftritt. **Material und Methoden:** 272 Patienten, die nach außerklinischer CPR in unser Krankenhaus gebracht wurden, wurden in der Zeit vom 01. Januar 2008 bis zum 15. Oktober 2013 in einer zentralen Datenbank erfasst. **Ergebnisse:** Während der nordrheinwestfälischen Schulferien wurden 68 Patienten (25,0%) nach außerklinischer CPR aufgenommen, 204 Patienten (75,0%) außerhalb davon. Die Tagesinzidenz lag somit im gesamten Beobachtungszeitraum vom 01.01.2008 bis zum 15.10.2013 bei 0,1290 Ereignissen pro Tag, in den 518 Tagen Schulferien bei 0,1312, während der übrigen 1591 Tage bei 0,1282. Altersunterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich nicht. Das Durchschnittsalter lag während der Schulferien bei 70,0 ± 13,4 Jahren, außerhalb davon bei 69,3 ± 14,8 Jahren. 162 Patienten (59,6%) nach außerklinischer CPR wurden während der Sommerzeit, 110 Patienten (40,4%) in der Winterzeit aufgenommen. Während der 1274 Tage Sommerzeit kam es zu 0,1272 Ereignissen pro Tag, in der Winterzeit zu 0,1317. Das Durchschnittsalter lag während der Sommerzeit bei 69,3 ± 14,4 Jahren, in der Winterzeit bei 69,9 ± 14,5 Jahren. In Bezug auf den Wochentag ergab die Auswertung der stationären Krankenhausaufnahme nach außerklinischer CPR keine signifikanten Unterschiede bzgl. Anzahl stationärer Aufnahmen (p=0,283) und Alter der Patienten (p=0,724) (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** stationäre Aufnahmen nach außerklinischer Reanimation in Abhängigkeit des Wochentages

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
<b>Patientenzahl</b>	52 (19,1%)	40 (14,7%)	41 (15,1%)	36 (13,2%)	39 (14,3%)	30 (11,0%)	34 (12,5%)
<b>Patientenalter</b>	70,3 ± 12,7	70,5 ± 12,9	71,7 ± 15,6	70,5 ± 14,8	67,9 ± 15,0	66,8 ± 14,8	69,5 ± 14,4

**Diskussion:** Entgegen unserer Erwartung zeigen sich keine Unterschiede der außerklinisch reanimierten Patienten, weder in Bezug auf den Wochentag noch die Jahreszeit. Auch die Zeit der Schulferien ändert weder die Zahl der stationären Krankenhausaufnahmen nach außerklinischer CPR, noch das Alter der Patienten, so dass wir vermuten, dass äußere Faktoren wie etwa Jahreszeit oder Wochentag eine allenfalls untergeordnete Rolle in der Entstehung des außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstands spielen. Ursächlich hierfür sehen wir am Ehesten das Alter der Patienten, das in allen Subgruppen konstant um die 70 Jahre liegt, einer Altersgruppe also in der berufsbedingter Stress ebenso wenig Einfluss nimmt wie Schulferien.

**P102**

**Schwere Faszitis nach Biss einer Kreuzotter bei einer 53-jährigen Urlauberin - Ein Fallbericht**

S. Bertheau<sup>1</sup>, A. Aghdassi<sup>1</sup>, M. Otto<sup>2</sup>, S. Runge<sup>1</sup>, P. Simon<sup>1</sup>, M. Lerch<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Greifswald, Deutschland  
<sup>2</sup>Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Greifswald, Deutschland

**Einleitung:** Neben den zahlreichen harmlosen Schlangen gibt es auch in Deutschland Giftschlangen, wobei die am häufigsten vorkommende die Kreuzotter (*Vipera berus*) ist. Gefährlich ist die Wirkung des Giftes, welches unter Umständen letal sein kann. Mehrere Organsysteme können durch das Toxin betroffen sein: am häufigsten der Gastrointestinaltrakt mit Erbrechen und Diarrhoe. Eine Rhabdomyolyse kann zur Ausbildung eines akuten Nierenversagens im Sinne einer Crush-Niere führen. Hämatologische Komplikationen können sich in Form einer Thrombozytopenie, Hämolyse bis systemischen Blutungen äußern. Toxinwirkungen am zentralen Nervensystem äußern sich in Krampfanfällen und schweren Bewusstseinsstörungen, mögliche kardiale Folgen sind eine Myokardischämie und Herzrhythmusstörungen. **Kasuistik:** Wir berichten über eine 53-jährige Patientin, welche nach dem Biss einer Kreuzotter in den rechten Fuß eine schwere Faszitis mit Rhabdomyolyse und Einblutung der betroffenen Extremität entwickelte. Durch den erstversorgenden Notarzt wurde sie mit dem H1-Rezeptorblocker Dimetinden sowie Methylprednisolon rasch anbehandelt und der Transport in das Krankenhaus organisiert. Als Lokalbefund zeigte sich eine für einen Schlangenbiss typische Hautläsion mit lokaler Schwellung. Bei Aufnahme sahen wir keine Auffälligkeiten im Labor, jedoch kam es im Verlauf zu einem deutlichen Anstieg der Muskelenzyme (Myoglobin 617 µg/l [0 – 82 µg/l], Kreatinkinase 23,06 µkatal/l [0,6 – 3,5 µkatal/l]) sowie zu einer Leukozytose. Klinisch sahen wir eine rasch zunehmende Schwellung des gesamten rechten Beines mit Einblutung. In der MRT-Untersuchung fand sich das Bild einer ausgeprägten Faszitis. Unter symptomatischer Therapie und einer antibiotischen Therapie mit Sultamicillin besserten sich das klinische und laborchemische Bild bei der Patientin. Bei durchgehend hämodynamisch und respiratorisch stabiler Patientin verzichteten wir auf die Gabe eines Antidots. Nach insgesamt 19 Tagen konnte die Patientin aus dem Krankenhaus entlassen werden. Fazit: Die möglichen Folgen eines Schlangenbisses sollten nicht unterschätzt werden. Auch Bisse von in Deutschland heimischen Schlangen können schwerwiegende Folgen haben und mehrere Organsysteme betreffen, so dass eine stationäre Überwachung indiziert ist. Aufgrund der potentiell starken immunisierenden Wirkung mit Risiko einer anaphylaktischen Reaktion sollten Antiseren jedoch nur in sehr schweren Verläufen gegeben werden. Im Vordergrund der Behandlung nach Schlangenbissen stehen daher eine engmaschige klinische Überwachung und supportive Therapie.

## P103

### Kann Gartenarbeit die Lunge schädigen? Ein Fall einer Aspergillus Sepsis bei einem immunkompetenten Patienten

N. Jung<sup>1</sup>, S. Mronga<sup>1</sup>, S. Schroth<sup>1</sup>, T. Vassiliou<sup>2</sup>, F. Sommer<sup>3</sup>, E. Walthers<sup>4</sup>, C. Aepinus<sup>5</sup>, A. Jerrentrup<sup>1</sup>, C. Vogelmeier<sup>1</sup>, A. Holland<sup>1</sup>, A. Koczulla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Zentrum für Innere Medizin-Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland

<sup>2</sup>UKGM Marburg, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Marburg, Deutschland

<sup>3</sup>UKGM Marburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Marburg, Deutschland

<sup>4</sup>UKGM Marburg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Marburg, Deutschland

<sup>5</sup>UKGM Marburg, Institut für Virologie, Marburg, Deutschland

**Fallvorstellung:** Eine akute Aspergillus Infektion bei immunkompetenten Patienten ist selten. Wir berichten den Fall einer Patientin mit einer Aspergillus Sepsis. Eine 54-jährige Patientin stellte sich mit Husten und Luftnot in der Notaufnahme eines Peripheriekrankenhauses vor, nachdem die Symptomatik nach dem Hausarztbesuch zunahm. Die vom Hausarzt verordnete antibiotische Therapie bei auskultatorischen Rasselgeräuschen und v.a. ambulant erworbene Pneumonie wurde von Cefuroxim auf Moxifloxacin und Piperacillin/Tazobactam umgesetzt. Bei respiratorischer Partialinsuffizienz erfolgte zunächst die nichtinvasive Beatmung. Nach fehlendem Ansprechen auf die Therapie und stetig steigendem Sauerstoffbedarf wurde die Patientin auf die pneumologische Intensivstation der Universitätsklinik Marburg verlegt. Hier zeigte sich eine rasch progrediente Verschlechterung der respiratorischen Funktion (Horowitz Index (HI) 56mmHg). CT morphologisch waren interstitielle Infiltrate nachweisbar. Die Intubation mit druckkontrollierte Beatmung sowie die medikamentöse Kreislaufunterstützung wurden notwendig. Es erfolgte die Bronchoskopie mit mikrobiologischer Lavage. Die antibiotische Therapie wurde weiter auf Meropenem und Levofloxacin eskaliert. Anamnestisch ergab sich bei Gartenarbeit mit Rindenmulch eine Ursache einer möglichen Aspergillusinfektion. Trotz fehlender Hinweise auf eine vorliegende Immunsuppression wurde nach Literaturrecherche und Erfahrungen im Haus ohne Erregernachweis die Therapie mit Voriconazol begonnen. Bei vorliegendem ARDS (HI 77mmHg) wurde ein venovenöser Bypass zur extrakorporalem Membranoxygenierung (ECMO) sowie die Hämofiltration notwendig. Am Folgetag erfolgte der kulturelle Nachweis von *Aspergillus fumigatus* im Trachealsekret. Die antimykotische Therapie wurde bei beschriebenen Azolresistenzen um Caspofungin erweitert. Unter dieser Therapie stabilisierte sich der Zustand der Patientin. Die Katecholamine konnten schrittweise reduziert, die ECMO Therapie nach 5 Tagen beendet werden. Nach zwei weiteren Tagen war die Patientin vom Respirator entwöhnt. Im Verlaufs-CT waren die Infiltrate rückläufig. Die Patientin wurde 19 Tage nach Aufnahme in die Rehabilitation entlassen. **Schlussfolgerung:** Aspergillus ist eine seltene Ursache für ein ARDS bei einem immunkompetenten Patienten. Dieser Fall zeigt den dramatischen klinischen Verlauf sowie die erfolgreiche Therapie bei frühzeitigem Einsatz der antimykotischen Therapie mit transientem Einsatz einer ECMO.

## Epidemiologie/Versorgungsforschung

## P104

### Krankheitslast der Influenza in Deutschland

K. Wahle<sup>1</sup>, A. Anastassopoulou<sup>2</sup>, J. Hain<sup>2</sup>, C. Schröder<sup>3</sup>, B. Ehlken<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universität Münster, Allgemeinmedizin, Münster, Deutschland

<sup>2</sup>GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland

<sup>3</sup>IMS Health GmbH & Co. OHG, München, Deutschland

**ZIELSETZUNG:** Erfassung der Krankheitslast von saisonaler Influenza für Kinder und Erwachsene in Deutschland. **METHODEN** Diese Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse unter Verwendung einer longitudinalen Patientendatenbank (IMS® Disease Analyzer). Patienten mit Influenza-Episoden (ICD-10-Diagnose J09-11) wurden eingeschlossen, wenn von Ihnen Arzt-Besuchsdaten 12 Monate vor dem Datum der Diagnose und 1 Monat danach vorlagen. Es wurden zwei Influenza-Wellen im Zeitraum von Mai 2010 bis April 2012 untersucht. Die Kosten wurden aus Sicht der Gesellschaft analysiert. **ERGEBNISSE** In der Analyse wurden 21039 Influenza-Episoden (17836 Patienten) von Hausärzten und 7107 Episoden (6288 Patienten) von Kinderärzten behandelt. Das mittlere Alter der Patienten mit mindestens einer Episode betrug 46 Jahre (SD ±18 Jahre) im Hausarzt-Panel und 7 Jahre (SD ±4 Jahre) im Kinderarzt-Panel. Klinische Risikofaktoren waren bei 39% der Episoden bei Erwachsenen und 24% der Episoden bei Kindern präsent. Die häufigsten Risikofaktoren waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Erwachsenen (29%) und chronische Atemwegserkrankungen bei Kindern (23%). Das Auftreten von Risikofaktoren korrelierte mit der Anzahl der Episoden/Patient. Influenza-Episoden wurden häufig von Komplikationen begleitet (Erwachsene: 37%; Kinder: 54%). Bronchitis (Erwachsene: 16 %, Kinder: 19%) und akute Infektionen der oberen Atemwege (Erwachsene: 15 %, Kinder: 21%) waren die häufigsten Komplikationen. Ein Drittel der Kinder (34 %) benötigten wegen Komplikationen mehr als einen Arztbesuch/Episode. Für über die Hälfte der Patienten mit Komplikationen waren keine Risikofaktoren dokumentiert (Erwachsene: 56%; Kinder: 71%). Etwa 50% der Patienten erhielten Arzneimittelverordnungen aufgrund der Influenza oder wegen aufgetretener Komplikationen. Insgesamt lagen die mittleren Kosten (SD) für erwachsene Patienten bei 514€ (±609€) und für Kinder bei 105€ (±224€)/Episode. In etwa 12,6% der erwachsenen Patienten überstiegen die Gesamtkosten 1000€/Episode. Komplikationen verdreifachten die Kosten bei Kindern (mittlere direkte Kosten (SD): 149€ (±278€) vs. 55€ (±116€)) und beinahe verdoppelten die Kosten bei Erwachsenen (mittlere direkte Kosten (SD) : 684€ (±713€) vs. 412€ (±510€)). Krankheitstage waren die größten Kostentreiber (82% der Gesamtkosten) bei Erwachsenen; mehr als 47% der Patienten waren zwischen 2 und 6 Tagen/Episode krankgeschrieben. Bei Kindern verursachten Arztbesuche die größten Kosten (63% der Gesamtkosten). **FAZIT** Die Ergebnisse basieren auf einer großen und repräsentativen Patientenstichprobe und zeigen, dass in Deutschland die saisonale Grippe mit einer erheblichen Krankheitslast und erheblicher Ressourcenauslastung einhergeht, die jedoch durch Impfung vermeidbar wäre. Die Kosten bei Kindern sind unterschätzt, da sie den Arbeitsausfall der Eltern nicht berücksichtigen.

## P105

**DACCORD Studie: Ambulante Versorgung von COPD Patienten mit langwirksamen Bronchodilatoren in Deutschland**H. Worth<sup>1</sup>, R. Buhl<sup>2</sup>, C. Crieé<sup>3</sup>, P. Kardos<sup>4</sup>, C. Vogelmeier<sup>5</sup><sup>1</sup>Klinikum Fürth, Medizinische Klinik I, Fürth, Deutschland<sup>2</sup>Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Mainz, Deutschland<sup>3</sup>Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende e.V., Pneumologie, Beatmungsmedizin / Schlaflabor in Lengeln, Bovenden/ Lengeln, Deutschland<sup>4</sup>Gemeinschaftspraxis + Zentrum, Klinik Maingau, Frankfurt am Main, Deutschland<sup>5</sup>Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie, Marburg, Deutschland

**Einleitung:** Behandlungsempfehlungen in Leitlinien basieren auf der Evidenz randomisierter klinischer Studien, welche jedoch ein selektives Patientengut reflektieren. Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) weisen in der täglichen Praxis meist eine Vielzahl an Komorbiditäten auf, eine Konstellation, die in klinischen Studien oft vermieden wird. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, Daten aus dem Alltag der ambulanten Versorgung von COPD-Patienten zu generieren, um die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit, vorwiegend auch von neu entwickelten langwirksamen Bronchodilatoren (insbesondere Glycopyrroniumbromid) in einem repräsentativeren Patientenkollektiv zu bestätigen. **Methode:** Die DACCORD Studie startete im November 2012 als prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, Daten von 6.000 Patienten aus ca. 500 Praxen (Pneumologen und Hausärzte mit pneumologischem Schwerpunkt) zu erfassen und über einen Zeitraum von 2 Jahren je Patient nachzuverfolgen. Zum Einschluss in die Studie müssen die Patienten die Kriterien des DMP (Disease Management Programm) COPD der gesetzlichen Krankenkassen erfüllen, um unter den Bedingungen einer nicht-interventionellen Studie die beste Selektion zu gewährleisten. Primäres Ziel der Studie ist die Erfassung, Deskription und Optimierung der Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD, unter besonderer Berücksichtigung des individuellen Therapieerfolges gemessen an Therapieadhärenz, Symptomen und patientenrelevanten Endpunkten. Wesentliche weitere Endpunkte sind Charakteristika der Exazerbation (Anzahl, Schwere, Zeit bis zur ersten Exazerbation) sowie Progression der COPD, gemessen an Lungenfunktion und CAT (COPD Assessment Test) Fragebogen. **Schlussfolgerung:** Mit der DACCORD Studie werden in Deutschland erstmals Langzeitdaten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie der COPD in einem grossen Patientenkollektiv von 6.000 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren vorliegen.

## P106

**Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in Deutschland – eine Längsschnittanalyse über mehr als 10 Jahre**R. Wachter<sup>1</sup>, M. Christ<sup>2</sup>, H. Heppner<sup>3</sup>, C. Müller<sup>4</sup>, S. Störk<sup>5</sup>, U. Riemer<sup>6</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Göttingen, Herzzentrum, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland<sup>2</sup>Klinikum Nürnberg Nord, Notfallmedizin u. internist. Intensivmedizin, Nürnberg, Deutschland<sup>3</sup>HeliosKlinikum Schwelm, Klinik für Geriatrie-Universität Witten/Herdecke, Schwelm, Deutschland<sup>4</sup>Universitätsspital Basel, Klinik für Kardiologie, Departement Innere Medizin, Basel, Schweiz<sup>5</sup>Universität Würzburg, Medizinische Klinik I und Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg, Deutschland<sup>6</sup>Novartis Pharma GmbH, Bereich Medizin, Nürnberg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Herzinsuffizienz (HI) zählt zu den häufigsten Ursachen für Hospitalisierungen in der westlichen Welt. In der vorliegenden Arbeit werden an Hand von Krankenhausdaten die Fall- und Sterbezahlen der HI in Deutschland von 2000 bis 2011 analysiert.

**Methode:** Die Analysen beruhen auf Daten des Statistischen Bundesamtes zur Hauptdiagnose ‚I50‘ (HI). Ausgewertet wurde die Krankenhausdiagnosestatistik mit Hospitalisierungshäufigkeit und -dauer sowie Angaben zur Todesursachenhäufigkeit. Ein Schwerpunkt lag hierbei auf geschlechtsspezifischen und regionalen Unterschieden.

**Ergebnisse:** Von 2000 bis 2011 stieg die Gesamtzahl der HI-bedingten Hospitalisierungen von knapp 240.000 auf über 380.000 pro Jahr (+ 58,7 %). Die Fallzunahme war bei Männern signifikant höher ausgeprägt (80,7%) als bei Frauen (42,5%). Die neuen Bundesländer zeigten einen stärkeren Anstieg (77,4 %) als das frühere Bundesgebiet (54,5 %). Auch in der altersstandardisierten Darstellung war die Rate in den neuen Bundesländern höher als im früheren Bundesgebiet (399 gegenüber 314 Fällen pro 100.000 Einwohner). Insgesamt war im Jahr 2011 die HI mit 2 % aller Krankenhausfälle der häufigste Grund einer krankheitsbedingten Hospitalisierung in Deutschland. Diese Zunahme spiegelte sich auch in der Gesamtzahl der HI-bedingten Krankenhaustage wider: Hier zeigte sich trotz einer kontinuierlichen Abnahme der Liegedauer (- 23 %) ein Anstieg um 21,3 %. Im Jahr 2011 stellte die HI mit 4,16 Millionen Krankenhaustagen die zweithäufigste Hauptdiagnose dar (3 % aller Krankenhaustage). Die Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit der Hauptdiagnose HI blieb während des Untersuchungszeitraums mit etwa 35.000 Fällen pro Jahr auf einem konstant hohen Niveau; im Jahr 2011 belief sich die Krankenhaussterblichkeit in der Diagnose HI auf 9,4 %. Mit einem Anteil von 8,92 % an den Gesamtsterbefällen im Krankenhaus nahm die HI im Jahr 2011 mit großem Abstand die führende Position ein, wobei dieser Anteil bei Patientinnen (10,1 %) höher lag als bei männlichen Patienten (7,8 %). In den neuen Bundesländern war die Zahl der HI-Sterbefälle im Krankenhaus mit 60 pro 100.000 Einwohner höher als im früheren Bundesgebiet (41 pro 100.000 Einwohner). Die Auswertung bestätigte ferner, dass die HI vorwiegend eine Krankheit des Alters ist: In der Gruppe der über 65-Jährigen stieg die Zahl der HI-bedingten Hospitalisierungsfälle pro 100.000 Einwohner von 1.550 (2000) um etwa 30 % auf über 2.000 (2011). Eine erhöhte Anzahl an HI-bedingten Krankenhaustagen und Sterbefällen fand sich vorwiegend bei den über 65-Jährigen bzw. über 70-Jährigen. **Schlussfolgerung:** Die Herzinsuffizienz ist eine klassische Erkrankung des älteren Menschen, die in den letzten 10 Jahren deutlich an Häufigkeit zugenommen hat. Vermehrte Anstrengungen und neue Konzepte in der Prävention und Therapie der Herzinsuffizienz sowie ein besseres Verständnis der geschlechts- und regionalen Unterschiede sind dringend angezeigt.

## P107

### Versorgungssituation von Patienten mit Eisenmangelanämie in Deutschland

T. Steinmetz<sup>1</sup>, T. Schumacher<sup>2</sup>, D. Maier<sup>3</sup>, C. Schnellhammer<sup>4</sup>, K. Dehn<sup>4</sup>

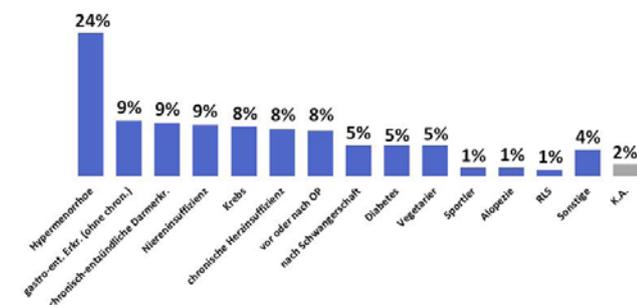
<sup>1</sup>Gemeinschaftspraxis für Onkologie und Hämatologie, Köln, Deutschland

<sup>2</sup>Facharztpraxis für Allgemeinmedizin, Schwanewede, Deutschland

<sup>3</sup>emphasis Institut für Marktforschung im Gesundheitswesen GmbH, München, Deutschland

<sup>4</sup>Vifor Pharma Deutschland GmbH, München, Deutschland

**Hintergrund:** In einer Marktforschungsstudie wurde untersucht, mit welcher Häufigkeit und Symptomatik Eisenmangel/-anämie durch niedergelassene Ärzte in Deutschland wahrgenommen wird und welche Diagnostik und Therapie dann am ehesten durchgeführt wird. **Methodik:** Allgemeinmediziner, Praktiker und Internisten (API) wurden persönlich in einem halbstrukturierten Interview (26 Fragen) zu ihrem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei Verdacht auf bzw. bei bestätigter Eisenmangelanämie befragt. (Basis: Zahlen des vorangegangenen Quartals) **Ergebnisse:** Zwischen Februar und Juli 2013 wurden 649 Ärzte aus ganz Deutschland interviewt. Patienten: Die Ärzte behandelten pro Quartal im Mittel 29,3 (Range: 2–242) Patienten mit Eisenmangelanämie. Die primären Ursachen zeigt Abb.1. **Diagnostik:** Häufige Symptome sind Müdigkeit (94% der Ärzte), Abgeschlagenheit (90%), Leistungsmangel (75%), Leistungsabfall (69%) und Fatigue (46%). Als Standard-Laborparameter gilt für 94% der Ärzte der Hb-Wert und bei 86 % zusätzlich das Serum-Ferritin. Transferrinsättigung (TSAT) und C-reaktives Protein (CRP) gehören bei 32% bzw. 23% der Ärzte zur Standard-Diagnostik. **Therapie:** Eine asymptomatische Eisenmangelanämie würde von 90% der Ärzte primär mit oralen Eisenpräparaten behandelt. Bei symptomatischer Eisenmangelanämie, würden 70% der Ärzte primär orales und 30% i.v. Eisen verordnen. I.v. Eisen würde häufiger bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (54%), anderen gastroenterologischen Erkrankungen (39%), Krebserkrankungen (39%) und Niereninsuffizienz (31%) verabreicht, orales Eisen eher bei Sportlern (65%), nach Schwangerschaften (69%), bei Vegetariern (71%) und Diabetikern (77%). Bei der Wahl eines i.v. Eisenpräparates sind gute Verträglichkeit (93%) und Wirksamkeit (88%) sehr wichtig. Die Eisendosis bei i.v. Eisen pro Therapiezyklus liegt zwischen 375 mg (Ferrerle<sup>®</sup>) und 1.000 mg (Ferinject<sup>®</sup>). **Diskussion:** In der Wahrnehmung ist die häufigste Ursache für eine Eisenmangelanämie die Hypermenorrhoe und damit ein absoluter Eisenmangel, worauf die typische Diagnostik (Hb und Ferritin) und Therapie (oral) ausgerichtet ist. Bei Grunderkrankungen, die häufiger mit einer chron. Entzündungsreaktion einhergehen (chron. entzündliche Darmerkrankung, Niereninsuffizienz, Krebs), wird Eisenmangelanämie öfter mit i.v. Eisen behandelt. Dabei ist die genannte Diagnostik eher nicht geeignet, eine Entzündungsreaktion nachzuweisen, die einen funktionellen Eisenmangel und verminderte Bioverfügbarkeit oraler Präparate bedingt (CRP, TSAT bei wenigen Ärzten Teil der Standard-Diagnostik). Die Entscheidung über eine orale oder i.v. Eisensubstitution hängt offensichtlich weniger von pathophysiologischen Überlegungen als von der Symptomatik ab.



**Abb.1:** Eisenmangelanämie: Zugrunde liegende Erkrankungen (Häufigkeit der Fälle).

## Epidemiologie/Versorgungsforschung

## P108

### Hausärztliches Hypertoniemanagement: Optimierung der Hypertonie-Therapie in Hausarztpraxen durch eine moderne, interaktive Fortbildung

C. Kersting<sup>1</sup>, A. Viehmann<sup>1</sup>, S. Gesenhues<sup>1</sup>, B. Weltermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Allgemeinmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

**Hintergrund und Studienziel:** Trotz einer Vielzahl pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten erreichen nur etwa 30-50% aller Hypertonie-Patienten den international gültigen Zielwert von <140/90 mmHg (Wolf-Maier et al. 2004). Randomisiert-kontrollierte Studien haben gezeigt, dass eine strukturierte Hypertonie-Therapie die Umsetzung von Leitlinien fördert und die Mortalität der Patienten bereits nach fünf Jahren sinkt (HDFP 1979). Bislang wurden diese Ergebnisse nicht flächendeckend im Versorgungsalltag umgesetzt. In eigenen Vorarbeiten haben wir gezeigt, dass ein hausärztliches Hypertoniemanagement innerhalb eines Jahres die Kontrollrate von 46% auf 74% steigert (Weltermann et al. 2009). Die jetzt initialisierte Qualitätsstudie verfolgt das Ziel, das Konzept eines strukturierten Hypertoniemanagements durch Fortbildungen von Hausärzten und ihrem Personal in akademischen Hausarztpraxen zu verbreiten und die Wirksamkeit dieser Intervention zu ermitteln. **Methoden und Design:** Die Studie wird prospektiv als Cluster Randomized Trial (CRT) in akademischen Hausarztpraxen der Universität Duisburg-Essen durchgeführt. Dabei werden teilnahmebereite Praxen (Cluster) per Zufall in eine Kontroll- und eine Interventionsgruppe randomisiert. Die Interventionsgruppe erhält eine dreiteilige Fortbildung zu Hypertonie-Management nach Leitlinien. Die Effekte werden auf Basis von Praxisstrukturangaben und Patientenangaben untersucht. Dafür rekrutieren alle Praxen Hypertoniker mit und ohne Begleit- und Folgeerkrankungen, deren Blutdruck in einer Langzeitblutdruckmessung nicht im Zielbereich liegt. **Analysen:** Es werden klassische Analysen für Interventionsstudien durchgeführt, die einen Vergleich der Effekte in der Interventionsgruppe und der Routineversorgung (Kontrollgruppe) ermöglichen. Da die Intervention sowohl Effekte auf Praxis- als auch Patientenebene haben kann, müssen in den Analysen Inter- und Intra-Cluster-Korrelationen berücksichtigt werden. **Stand der Erhebung:** Die Studie befindet sich in der Durchführung und Datenerhebung. Bis April 2014 werden erste Ergebnisse vorliegen.

## P109

### Prävalenz von chronischem Stress in Arztpraxen – Rationale, Design und erste Ergebnisse

A. Viehmann<sup>1</sup>, S. Benson<sup>2</sup>, S. Gesenhues<sup>1</sup>, B. Weltermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Allgemeinmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Untersuchungen zu Stress im Gesundheitswesen beziehen sich hauptsächlich auf das Arbeitsumfeld Klinik. Bisher ist nur wenig über arbeitsplatzbezogenen Stress im Setting „Hausarztpraxis“ bekannt. Einzelbeobachtungen deuten auf einen hohen Stresslevel in diesem Setting hin, das durch besonders hohe Anforderungen an kommunikative und koordinierende Fähigkeiten charakterisiert ist. Diese Studie hat das Ziel, die Prävalenz von chronischem Stress von Hausärzten und ihren Praxisteams abzuschätzen und arbeitsplatzbezogene Stressoren zu identifizieren. Davon ausgehend wird eine Intervention entwickelt werden, deren Wirksamkeit mit Hilfe einer Cluster Randomized Trial (CRT) evaluiert wird. **Methoden und Design:** Zur Erhebung der Prävalenz von chronischem Stress im Setting Hausarztpraxis sollen die Hausärzte

und die Praxisteams der akademischen Hausarztpraxen des Universitätsklinikums Essen mittels validierter Instrumente befragt werden. 200 Praxen sind in der Grundgesamtheit und werden um Teilnahme gebeten. Eingesetzt wird die Screening-Skala „Trierer Inventar zum chronischen Stress“ (TICS) in der Kurzversion (SSCS). Mit dem TICS-SSCS wird die subjektive Stressbelastung in den letzten 3 Monaten erhoben. Abgedeckt werden 5 Bereiche: chronische Besorgnis, arbeitsbezogene und soziale Überlastung, Überforderung und Mangel an sozialer Anerkennung. Dieser Bogen wurde bereits bei der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) und in anderen arbeitsplatzbezogenen Untersuchungen zu chronischem Stress eingesetzt. Dieses Vorgehen erlaubt Prävalenzvergleiche mit der Allgemeinbevölkerung und anderen Berufsgruppen. Zusätzlich erfolgt eine Arbeitsplatzanalyse mittels KFZA-Bogen zur Identifizierung von relevanten Stressoren. **Stand der Erhebung und Ausblick:** Die Studie befindet sich in der Konzeption und Planung der Datenerhebung. Bis zum Kongress werden erste Ergebnisse zur Prävalenzabschätzung erwartet. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz für chronischen Stress laut DEGS bei 13,9% (Frauen) bzw. 8,2% (Männer). Wir erwarten in der von uns untersuchten Population einen vergleichbaren oder einen höheren Wert.

#### P110

##### **Eine repräsentative Online-Umfrage über Impfmanagement unter Hausarztpraxen und Lehrärzten in NRW**

A. Thielmann<sup>1</sup>, M. Markić<sup>1</sup>, M. Hermann<sup>1</sup>, S. Gesenhues<sup>1</sup>, B. Weltermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Allgemeinmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

**Einleitung:** Obwohl Millionen Impfungen jedes Jahr durchgeführt werden ist wenig über Variationen im Impfmanagement bekannt. Wir haben einen Fragebogensurvey in einer repräsentativen Stichprobe von Hausarztpraxen und Lehrärzten der Universität Duisburg-Essen durchgeführt. **Methoden:** Diese onlinebasierte Querschnittsstudie wurde in einer Zufallsstichprobe aus 10% aller Hausärzte der KVen Nordrhein und Westfalen-Lippe und allen Lehrärzten der Universität Duisburg-Essen durchgeführt. Basierend auf drei Praxisbesuchen, aktuellen Richtlinien zum Impfmanagement und einem Delphi-Prozess mit fünf Lehrärzten wurde ein Fragebogen entwickelt, der drei Qualitätsaspekte mit jeweils vier Items beinhaltete: Strukturqualität (separater Kühlschrank, Personalqualifikation, Strategien zur Erhöhung der Impfraten, Impfpfehlungen), impfstoffbezogene Prozessqualität (Impfspektrum, Impfstoffauswahl, Temperaturprotokoll des Impfkühlschranks, Impfstofflagerkontrolle) und patientenbezogene Prozessqualität (Patienteninformation, Patienteneinwilligung, Person, die den Impfstoff appliziert, Impfdokumentation). Eine Praxis hatte eine gute Qualität, wenn alle vier Items jeder Gruppe erfüllt wurden. **Ergebnisse:** Die Teilnehmerate der Zufallsstichprobe betrug 13% (120 von 954) und 60% bei den Lehrärzten (120 von 211). Die Strukturqualität war in 44% Praxen gut: 75% nutzten einen separaten Kühlschrank für die Impfstofflagerung, in 85% nahm entweder der Arzt und/oder die MFA innerhalb der letzten zwei Jahre an einer Impfortbildung teil, 79% nutzten Strategien zur Erhöhung der Impfraten und 84% nannten korrekte Impfpfehlungen für Standardimpfungen. Die impfstoffbezogene Prozessqualität war in 46% der Praxen gut: 92% verwendeten die fünf Standardimpfungen, 99% hatten eine Person, die für die Impfstoffauswahl verantwortlich war, 98% führten regelmäßige Kontrollen der Lagerungsbedingungen durch, während nur 58% ein Temperaturprotokoll führten. Die patientenbezogene Prozessqualität war in 75% der Praxen gut: Fast alle Praxen gaben mündliche und/oder schriftliche Patienteninformationen (98%), holten Patienteneinwilligungen ein (98%), ließen die Impfstoffgabe durch ausgewähltes Personal durchführen (100%) und machten eine richtliniengetreue Impfdokumentation (79%). 24% der Praxen erreichten alle Zielparameter. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zufallsstichprobe und der

Lehrarztpopulation. **Diskussion:** Unsere Studie zur Erfassung der Qualität des Impfmanagements zeigte gute Ergebnisse für die patientenbezogene Prozessqualität, jedoch besteht Optimierungsbedarf hinsichtlich der Lagerungsbedingungen.

#### P111

##### **Individuelle Gesundheitsleistungen: Erfahrungen und Evidenzeinschätzungen von Medizinstudierenden**

B. Weltermann<sup>1</sup>, G. Fobbe<sup>1</sup>, S. Reinders<sup>1</sup>, C. Kersting<sup>1</sup>, R. Jendyk<sup>2</sup>, R. Schnakenberg<sup>3</sup>, S. Gesenhues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Allgemeinmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Arbeitsbereich Allgemeinmedizin, Universität Münster, Münster, Deutschland

<sup>3</sup>Institut für Hausarztmedizin, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

**Hintergrund:** Präventionsmaßnahmen gewinnen an Bedeutung. Manche werden als selbst zu zahlende, sogenannte Individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) für beschwerdefreie Personen angeboten. Die vorliegende Querschnittsstudie soll klären, welche Erfahrungen Medizinstudierende mit IGeL haben und wie sie die Evidenz ausgewählter Angebote einschätzen. **Methode:** Im Wintersemester 2013/2014 wurden Medizinstudierende im klinischen Studienabschnitt der Universitäten Bonn, Duisburg-Essen und Münster schriftlich befragt. Sie wurden gebeten, ihre persönlichen Erfahrungen mit IGeL anzugeben, den Nutzen ausgewählter IGeL-Angebote zu bewerten und den potenziellen Einfluss von IGeL-Angeboten auf die Arzt-Patienten-Beziehung einzuschätzen. Die studentischen Nutzenbewertungen von IGeL wurden anhand einer 5er-Skala mit wissenschaftlich fundierten Evidenzbewertungen ([www.uspreventiveservicestaskforce.org](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org)) verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 20<sup>®</sup>. **Ergebnisse:** Es nahmen 281 Medizinstudierende an der Befragung teil, davon waren 64% weiblich. Gesetzlich waren 71% versichert. Unter den weiblichen Studierenden hatten 55% mindestens ein IGeL-Angebot erhalten, bei den männlichen Studierenden waren dies 37%. Die medizinisch-wissenschaftliche Evidenz für Thrombose-Check, Sportmedizinischen Check, Messung des Augeninnendrucks zur Glaukom-Früherkennung, Messung des Homozystein-Spiegels als Arteriosklerose-Parameter und Darmkrebsfrüherkennung mit M2PK-Stuhltest wurde von den Studierenden zu hoch eingeschätzt. Für den PSA-Test und die Ultraschalluntersuchung zur Früherkennung von Bauchaortenaneurysma bei Rauchern schätzten die Studierenden den Nutzen ähnlich zu den wissenschaftlichen Bewertungen ein. Die Evidenz von Maßnahmen zur Raucherentwöhnung wurde unterschätzt. **Diskussion und Schlussfolgerung:** Den befragten weiblichen Studierenden wurden häufiger IGeL angeboten als den männlichen Studierenden. Im Durchschnitt schätzten die Medizinstudierenden die Evidenz von IGeL zu hoch ein. Lediglich die Evidenz von Raucherentwöhnungen wurde deutlich unterschätzt. Die Thematisierung von IGeL im Medizinstudium ist notwendig.

## P112

### Die Lebenszufriedenheit junger Internisten im multinationalen Vergleich

M. Raspe<sup>1</sup>, M. Schneider<sup>2</sup>, S. Maini<sup>3</sup>, R. Goulabchand<sup>4</sup>, C. Comarmond<sup>5</sup>, H. Dresselaars<sup>6</sup>, L. Trotta<sup>7</sup>, A. Marra<sup>8</sup>, J. Santo<sup>9</sup>, H. Kani<sup>10</sup>, J. Gjonbrataj<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Mitte, Medizinische Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Ernst von Bergmann Klinikum Potsdam, Kardiologie, Potsdam, Deutschland

<sup>3</sup>Great Western Hospital NHSFT, UK, Swindon, United Kingdom

<sup>4</sup>Université Montpellier<sup>1</sup>, Department of internal medicine A, Maladies Multi-Organiques, Montpellier, Frankreich

<sup>5</sup>Pitié-Salpêtrière Hospital, Internal Medicine Department, Paris, Frankreich

<sup>6</sup>VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande

<sup>7</sup>San Matteo-Universität di Pavia, Clinica Medica I-Policlinico, Pavia, Italien

<sup>8</sup>"Federico II" University, Translational Medical Sciences Department, Neapel, Italien

<sup>9</sup>University Center Hospital of Coimbra, Internal Medicine Department A, Coimbra, Portugal

<sup>10</sup>Marmara University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

<sup>11</sup>University Hospital Center Mother Theresa, Tirana, Albania

**Hintergrund:** Das Arbeitsumfeld europäischer Internisten. Die Arbeitsbedingungen von Internisten sind in Deutschland und anderen europäischen Ländern Anlass ständiger Diskussionen. Der Beruf zeichnet sich durch eine ausgesprochene Belastung in Hinblick auf Arbeitsbedingungen und die getragene Verantwortung aus. Es gibt bisher kaum Daten, die Arbeitsbedingungen von Internisten im multinationalen Ländervergleich beschreiben und vergleichen. In dieser ersten Auswertung von Daten eines multinationalen Surveys (ESIM-2013-Studie) werden die Ergebnisse zur Lebenszufriedenheit der ersten 216 Weiterbildungsassistenten aus 16 Ländern vorgestellt. **Methoden:** Instrumente Neben der Erhebung von Basisdaten wurde das Instrument „The Satisfaction with Life Scale“ (SWLS) zur Evaluation der Lebenszufriedenheit verwendet (5 Fragen mit jeweils 1-7 Punkten (P); 5-9 P: Extrem unzufrieden; 10-14 P: Unzufrieden; 15-19 P: Etwas unter dem Durchschnitt; 20-24 P: Durchschnittliche Zufriedenheit; 25-29 P: Hohe Zufriedenheit; 30-35 P: Sehr zufrieden). Teilnehmerrekrutierung. Die Bearbeitung der Fragen erfolgte online. Der Link zur Umfrage wurde über die Teilnehmer der ESIM 2013 und das Netzwerk der „Young Internists“ der EFIM verbreitet. Ergebnisse: Teilnehmende Länder Albanien n=8, Deutschland n=16, England n=13, Finnland n=7, Frankreich n=81, Irland n=1, Italien n=26, Lettland n=1, Niederlande n=26, Norwegen n=7, Portugal n=17, Schottland n=1, Schweiz n=2, Tschechien n=3, Türkei n=6, Ukraine n=1. Lebenszufriedenheit Es wurden jeweils die Ergebnisse von korrekt bearbeiteten Fragebögen und Länder mit  $\geq 3$  Teilnehmern gewertet (181 (84%) eingeschlossen). Der Median der Gesamtpunktzahl lag bei 25 Punkten. Für erfahrene Weiterbildungsassistenten (WA) wurde eine mediane Punktzahl von 26 (n=118, Standardabweichung (SD) 5,2) und für junge WA von 24 Punkten ermittelt (n=63, SD 7,2). In Deutschland lag der mediane Punktwert bei 23 (n=15, SD 6,8). Erfahrene WA erreichten 23 (n=11, SD 6,9) und junge WA 22,5 Punkte (n=4, SD 7). Im Ländervergleich zeigte sich ein auffallend niedriger Wert in der Türkei (n=4, 19 Punkte, SD 7,5) und hohe Werte in den Niederlanden (n=25, 29 Punkte, SD 5,6), Finnland (n=6, 27,5 Punkte, SD 3,3) und England (n=10, 27 Punkte, SD 8,6). **Diskussion:** Die befragten jungen europäischen Internisten erreichen Werte, die einer hohen Lebenszufriedenheit entsprechen. Das Ergebnis deutscher Internisten lag etwas unterhalb des europäischen Durchschnitts und auch unterhalb des Referenzbereichs der deutschen Normalbevölkerung (26 Punkte bei den 25-34 Jährigen). Insgesamt scheint die Lebenszufriedenheit mit Fortschritt der Weiterbildungszeit bei Internisten zuzunehmen. Nur durch zunehmende Anstrengungen die Arbeitsbedingungen deutscher und europäischer Internisten zu evaluieren, können Verbesserungspotentiale erkannt und letztendlich Arbeitsbedingungen verbessert werden.

## P113

### Auswirkungen der verkehrsbedingten Luftverschmutzung auf die Gesundheit der Einwohner von Warschau

J. Lasocka<sup>1</sup>, J. Lasocki<sup>2</sup>, R. Siekmeier<sup>3</sup>, Z. Chlopek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Technische Universität Warschau, Fakultät für Umweltingenieurwesen, Warschau, Polen

<sup>2</sup>Technische Universität Warschau, Fakultät Automobil- und Baumaschinentechnik, Institut für Fahrzeuge, Warszawa, Polen

<sup>3</sup>Universität Bonn, Pharmazeutisches Institut, Drug Regulatory Affairs, Bonn, Deutschland

**Fragestellung:** Der zunehmende Straßenverkehr führt durch seine Emissionen in erheblichem Umfang zu Problemen der Luftqualität. In deren Folge kommt es zu verschiedenen negativen Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit und die Umwelt. Ziel dieser Studie war es, die negativen Auswirkungen der verkehrsbedingten Luftverschmutzung auf die Gesundheit der Warschauer Einwohner zu analysieren und die damit assoziierten sozialen Kosten zu evaluieren. **Methoden:** Als Indikator für die verkehrsbedingte Luftverschmutzung wurde die Konzentration von Feinstaub (PM10) gewählt, die an mehreren Messstationen innerhalb von Warschau ermittelt wurde. Bei der Auswertung wurden Exposure-Response Funktionen zwischen dem Grad der Luftverschmutzung und den dadurch bedingten Gesundheitsauswirkungen zugrunde gelegt. Zur Schätzung der Kosten der auf die verkehrsbedingte Luftverschmutzung zurückzuführenden Mortalität wurde der „Wert des statistischen Lebens“-Ansatz (VLS, Engl. Value of Statistical Life) eingesetzt. Die Berechnung der Kosten für Krankenhausaufenthalte und Tagen eingeschränkter Aktivität (RAD, Engl. restricted activity days) erfolgte basierend auf dem sogenannten Cost of Illnes Verfahren. **Ergebnisse:** Den Berechnungen nach sterben jährlich etwa 827 Bürgerinnen und Bürger in Warschau als Folge der verkehrsbedingten Luftverschmutzung. Außerdem können den Verkehrsemissionen über 566 bzw. 250 Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herz-Kreislauf- bzw. Atemwegserkrankungen und mehr als 128 453 Tage eingeschränkter Aktivität zugerechnet werden. Aus der sozialen Perspektive generieren diese Verluste somit Kosten in Höhe von 1 604 Million PLN (1 EUR – ca. 4,2 PLN). **Schlussfolgerungen:** Die Kosten der negativen Auswirkungen der verkehrsbedingten Luftverschmutzung auf die Gesundheit der Warschauer Einwohner sind sehr hoch. Aus diesem Grund sollten sowohl die Erfassung der Emissionen als auch die Aufmerksamkeit für die Durchführung einer integrierten Umweltgesundheitspolitik verbessert werden.

## P114

### Qualität der Kundeninformationen von Herstellern bei Produktproblemen von Streifentests – Analyse der vom BfArM 2005 bis 2012 publizierten Kundeninformationen

J. Hannig<sup>1</sup>, R. Siekmeier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmazeutisches Institut, Universität Bonn, Drug Regulatory Affairs, Bonn, Deutschland

**Einleitung:** Seit Implementierung der Richtlinie 98/79/EG zu In-vitro Diagnostika (IVD) müssen Vorkommissne und korrektive Maßnahmen (Field Safety Corrective Action, FSCA) zu IVD den zuständigen Behörden (D: BfArM/PEI) gemeldet werden. Seit 2005 werden die Kundeninformationen (Field Safety Notice, FSN) bei FSCA vom BfArM erfasst und auf der Homepage (<http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/riskinfo/kundeninfo/functions/kundeninfo-node.html>) publiziert. Form und Inhalt der FSN werden durch die MEDDEV (Guidelines on a Medical Devices Vigilance System, letzte Revision MEDDEV 2.12-1 rev 8) geregelt. Ziel der Studie war die Analyse der FSN von FSCA zu Streifentests (z. B. für prostataspezifisches Antigen (PSA), Troponin, D-Dimere und Schwangerschaftstests, nicht jedoch zur Blutzucker- und Gerinnungsselbstmessung). **Material und Methode:** Die vom BfArM von Anfang 2005 bis Ende

2012 erhaltenen und publizierten FSCA zu Streifentests wurden erfasst und die zugehörigen FSN auf Einhaltung der Vorgaben der MEDDEV analysiert. **Ergebnisse:** Im Untersuchungszeitraum erfolgten 37 FSCA, von denen in 33/24 Fällen die zugehörige deutsche/englische FSN publiziert war. In 12/10 Fällen einer deutschen/englischen FSN handelte es sich um ein für Anwender als FSN erkennbares Schreiben mit Angabe des Produktnamens. Angaben zu Chargennummern fanden sich in 25/16 FSN und sonstige Identifikationsmerkmale wurden in 18/17 FSN genannt. Informationen zu Hintergründen (31/20) der FSCA und Art der Produktfehlfunktion wurden in 24/19 FSN dargestellt. Eine korrekte Angabe zum Risikopotential bei weiterem Produktgebrauch fand sich in 27/20 FSN. In 32/21 FSN gaben die Hersteller Anweisungen zur Risikominimierung, bzw. Neubewertung voriger Patientenergebnisse in (15/9) Fällen. Eine Aufforderung, die FSN an alle Personen weiterzuleiten, die das betroffene Produkt verwenden, fand sich nur in 10/9 Fällen. In 7/7 FSN erfolgten Angaben, die entgegen der Vorgabe der MEDDEV verharmlosenden Charakter enthielten. Die für eine Kontaktaufnahme durch den Anwender notwendige Angabe einer Kontaktperson bzw. Telefonnummer erfolgte in 28/22 FSN. Ein Hinweis, dass eine zuständige nationale Behörde über die FSCA informiert wurde, fand sich in 18/14 FSN. In 27/15 FSN enthielten diese auch ein Rückantwortschreiben zur Bestätigung des Erhalts durch den Kunden. **Diskussion:** Die Ergebnisse zeigen, dass zwar die Mehrzahl der FSN den Vorgaben der aktuellen MEDDEV entspricht, jedoch in erheblichen Teilen auch Abweichungen davon vorliegen. Vor allem der Vergleich der deutschen FSN mit den oftmals vorliegenden englischen FSN zeigt zum Teil Unterschiede in den analysierten Kriterien, z. B. Weiterleitung der Information an Personen, die das betroffene Produkt verwenden. Da die Versendung einer FSN im Rahmen einer FSCA wesentlich zur Verminderung des von im Markt befindlichen Produkten ausgehenden Risikos beiträgt, sollten Form und Inhalt der FSN den Vorgaben der MEDDEV entsprechend weiter verbessert werden.

## Gastroenterologie/Hepatology 1

### P115

#### Spontaner Verlust der Transgen-Expression in LHBV-transgenen Mäusen korreliert mit vermindertem ER-Stress und verbesserten Serum-Leberparametern

F. Graumann<sup>1</sup>, Y. Churin<sup>1</sup>, D. Schröder<sup>1</sup>, M. Roderfeld<sup>1</sup>, E. Roeb<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, Schwerpunkt Gastroenterologie, Gießen, Deutschland

**Einleitung:** Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom sind die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität bei Hepatitis B (HBV) Infektionen. Obwohl sehr detaillierte Daten über die immunvermittelte Schädigung HBV infizierter Hepatozyten vorliegen, ist nur sehr wenig über die direkten pathogenen Effekte des HBV Oberflächenproteins bekannt. Mit der vorliegenden Studie wurden positive Effekte durch den Verlust der Expression des HBV Oberflächenproteins in der Leber transgener Mäuse analysiert. **Methoden:** Es wurden Serum-Analysen, Western Blots und immunhistochemische Färbungen an Leberproben HBV-Oberflächenprotein-transgener Mäuse (pAlb-PSX1) auf dem genetischen Hintergrund BALB/c durchgeführt. **Ergebnisse:** Ab einem Alter von 4 Monaten verlieren die Tiere die Expression des HBV Oberflächenproteins teilweise oder komplett. Dieser Verlust der Antigenexpression korreliert mit vermindertem ER-Stress wie die Ergebnisse des P-elf2 alpha Westernblots zeigen. Außerdem lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Verlust der Antigenexpression und verbesserten Serum-Leberparametern nachweisen. **Schlussfolgerung:** Der spontane, protektive Verlust der Expression des HBV Hüllproteins könnte zum Verständnis der HBV-abhängigen Pathologie beitragen. Es ist zu klären, ob der Effekt auch bei der In-

fektion mit HBV-Viren in menschlichen Hepatozyten auftritt. Darüber hinaus ist eine therapeutische Anwendbarkeit des Effektes möglich.

1. Chisari FV et al. J Virol 1986;60(3):880-887

### P116

#### The common adiponutrin (PNPLA3) p.I148M variant increases non-invasively measured hepatic steatosis

A. Arslanow<sup>1</sup>, C. Stokes<sup>1</sup>, F. Grünhage<sup>1</sup>, F. Lammert<sup>1</sup>, M. Krawczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

**Background:** The common variant p.I148M of the PNPLA3 gene, which encodes the triglyceride hydrolase adiponutrin, represents a genetic driver of severe hepatic phenotypes. Here we present the results in patients with chronic liver diseases (CLD) who were referred to our center between 2010 and 2013 for genotyping of PNPLA3 as a part of their diagnostic work-up. Our aim is to assess the association between the PNPLA3 variant and hepatic steatosis, which was measured non-invasively using the controlled attenuation parameter (CAP™). **Methods:** The PNPLA3 SNP rs738409G>C (p.I148M) was genotyped by Taqman assays in 234 patients with CLD (133 men; 180 with non-viral liver diseases; 14 - 77 years). CAP results were obtained in a subgroup of 97 patients. The control cohort consisted of 279 healthy individuals (114 men; 32 - 98 years). Allele and genotype frequencies of the PNPLA3 variant were tested for consistency with Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) using an exact test. Allele frequency differences were assessed by chi2 tests and genotype differences by Armitages trend tests. Median steatosis levels among carriers of the [CC], [GC] and [GG] genotypes were compared by Kruskal-Wallis non-parametric ANOVA and Mann-Whitney U tests. **Results:** Patients referred for genotyping displayed significantly higher frequencies of PNPLA3 risk allele [G] as compared to healthy controls: [CC] - 49.1% vs. 58.8%, [GC] - 37.6% vs. 36.9%, [GG] - 13.3% vs. 4.3%. Analysis of genotype and allele frequencies demonstrated deviation from HWE towards the rare allele in patients (P = 0.03) but not in healthy individuals (P > 0.05). The PNPLA3 variant increased the risk of developing severe liver diseases that eventually led to referral and informed consent for genotyping (common OR = 1.72, P = 0.001). CAP levels significantly (P = 0.0025) differed between carriers of the PNPLA3 genotypes [CC] (n = 46), [GC] (n = 40) and [GG] (n = 11), and were 246, 277 and 320 db/m, respectively. Overall, carriers of the prosteatotic [G] allele demonstrated higher (P = 0.004) CAP levels as compared to patients with genotype [CC] (297 db/m vs. 246 db/m). **Conclusions:** This is the first study showing an association between hepatic steatosis quantified using CAP and the PNPLA3 variant across various liver diseases. Our results provide evidence that patients with the PNPLA3 risk variant develop more severe hepatic steatosis, supporting the concept of PNPLA3-associated steatohepatitis (PASH; Semin Liver Dis 2013).

## P117

### Human adult liver stem cells derived from patient samples

R. Gutierrez Jauregui<sup>1</sup>, L. Higgins-Wood<sup>1</sup>, N. Fekete-Drimusz<sup>1</sup>, U. Rüdrieh<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, F. Vondran<sup>2</sup>, M. Bock<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Deutschland

**Background and Aims:** Basic and translational research on primary human liver cells is currently hindered by the scarcity of appropriate cell material due to short supply, lack of cell proliferation and rapid dedifferentiation in vitro. The optimal source for instance for pharmacological testing and cell therapies would be human liver stem cells, propagated in vitro and subsequently induced towards a mature phenotype. Our aim is ultimately to be able to use these cells in transplantation clinics or tissue engineering applications. **Methods:** Primary hepatocyte cell suspensions obtained from patient resectates are received from our surgical collaboration partner in MHH. We established a specific tissue culture protocol for the enrichment of adult liver stem cells within these samples, finally leading to stably proliferating stem cell populations. Adult liver stem cell cultures are characterized and compared to liver cell lines and fresh primary human hepatocytes by immunofluorescence microscopy and RT-qPCR gene expression analyses employing an extensive panel of cellular markers. **Results:** High nucleus-to-cytoplasm ratio and incredible phenotypic sensitivity to the slightest modifications of culture conditions already indicate stemness of the cell populations. Most significant cell characteristics are high levels of markers for EMT and for progenitor cells (notably EpCAM and PK M2). In addition, stable signatures of both, the hepatocytic and cholangiocytic phenotype are detectable by immunofluorescence and RT-qPCR (Albumin, TDO, CFTR and AE2, amongst others). **Conclusions** A method was developed to enrich adult liver stem cell populations from patient liver samples. Upon characterisation and comprehensive evaluation of the cells differentiation potential, a plethora of possible uses, ranging from basic research to clinical applications are within reach in the not-so-far future.

## P118

### Die Leberschädigung bei NAFLE- und NASH-Patienten ist mit dem viszeralen Fettgewebe assoziiert

M. Schlattjan<sup>1</sup>, A. Wree<sup>1</sup>, L. Bechmann<sup>2</sup>, G. Gerken<sup>3</sup>, A. Canbay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Uniklinikum Essen, Gastroenterologie, Essen, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin, Klinik Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

**Einleitung:** Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLE) und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) gehören zu den meistverbreiteten Lebererkrankungen der westlichen Welt. Die Entwicklung von NAFLE und NASH ist dabei im Wesentlichen mit metabolischen Vorgängen im viszeralen Fettgewebe assoziiert. Ziel dieser Studie war es, das Zusammenspiel zwischen viszeralem Fettgewebe und Leber zum Zeitpunkt eines bariatrischen Eingriffs, sowie den Verlaufeffekt innerhalb der folgenden 6 Wochen zu untersuchen. **Methodik:** Für diese Studie wurden 112 Patienten rekrutiert (Alter Median = 45 ± 10,4 J; 85 w / 27 m), denen im Rahmen eines bariatrischen Eingriffs Leber- und viszerales Fettgewebe entnommen wurden. Die histologische Unterscheidung zwischen NASH und NAFLE geschah mithilfe der NAS-Kriterien. Die Bestimmung der Serum-Konzentrationen von Standardlaborparametern, Adiponektin, Zelltod- (M65) bzw. Apoptosemarkern (M30) sowie die spezifische Zusammensetzung der Fettsäuren im Serum geschahen zum Zeitpunkt der OP, sowie im Verlauf nach 6 Wochen. Die Expression bestimmter Gene, die im Zusammenhang mit der Aktivierung von

Sternzellen (TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -SMA) und dem Inflammasom (NLRP, IL-1 $\beta$ , IL-18) verbunden sind wurde mittels quantitativer realtime PCR im Lebergewebe gemessen. Die Größe der Adipozyten wurde histologisch bestimmt und die Patienten entsprechend in 6 verschiedene Gruppen (-75 $\mu$ m, -100 $\mu$ m, -125 $\mu$ m, -150 $\mu$ m, -175 $\mu$ m und -200 $\mu$ m) unterteilt. **Ergebnisse:** Bei Patienten mit histologisch gesicherter NASH wurden signifikant erhöhte Serum-Konzentration langkettiger Fettsäuren (DGLA, Stearinsäure, ApoCIII) sowie von Zelltod- und Apoptosemarkern (M30, M65) gemessen. Im zeitlichen Verlauf gingen diese Serum-Parameter signifikant zurück. Ebenso korrelierte vor dem bariatrischen Eingriff der NAS mit der Expression von Genen der Sternzellaktivierung (TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -SMA) und des Inflammasoms (NLRP3). Des Weiteren konnte eine Korrelation zwischen der Größe der Adipozyten und des NAS-Score nachgewiesen werden. **Diskussion:** Die Studie konnte zeigen, dass die Konzentration langkettiger Fettsäuren mit der Leberschädigung positiv korreliert. Ein bariatrischer Eingriff und damit verbundene metabolische Veränderungen im Fettgewebe reduzieren die Freisetzung langkettiger Fettsäuren und vermindern dadurch auch die Schädigung der Leber. Aus diesem Grunde könnte die Analyse langkettiger Fettsäuren zum Monitoring von Fettlebererkrankungen genutzt werden.

## P119

### Jungtiere von fettreich gefütterten Mäusemüttern entwickeln eine hepatische Steatose

J. Sowa<sup>1</sup>, L. Wingerter<sup>1</sup>, G. Gerken<sup>2</sup>, M. Palmert<sup>3</sup>, A. Canbay<sup>4</sup>, C. Grasmann<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin, Klinik Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

<sup>3</sup>Hospital for Sick Children, Division of Pediatric Endocrinology, Toronto, Kanada

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Essen, Deutschland

**Einleitung:** Übergewicht und dadurch entstehende Komorbiditäten steigen in ihrer Inzidenz, insbesondere in industrialisierten Gesellschaften. Auch Übergewicht bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen nimmt dramatisch zu. Inwiefern die Ernährung der Mütter während der Schwangerschaft im Sinne einer fetalen Programmierung dabei eine Rolle spielt, ist jedoch unbekannt. **Methodik:** Weibliche C57BL/6 Mäuse wurden mit einer fettangereicherten Nahrung beginnend 6 Wochen vor der Verpaarung ernährt. Die Jungtiere (HFK) dieser fettreich gefütterten Mütter wurden mit 21 Tagen auf normales Futter umgesetzt und 6, 14 bzw. 26 Wochen postpartum getötet um Serum, Leber- sowie Fettgewebe zu entnehmen. Intraperitoneale Glukose Toleranzteste wurden mit 14 und 26 Wochen an einigen Tieren durchgeführt. Leberspezifische Expression von Genen des Fett- sowie Glukosemetabolismus und der Regeneration wurden mittels qrt-PCR bestimmt. Insulin, Leptin, Adiponektin, TNF- $\alpha$  und freie Fettsäuren im Serum wurden ermittelt. Als Kontrollen dienten Jungtiere von Müttern, die vor Verpaarung sowie während Trag- und Stillzeit Standardfutter erhielten. **Ergebnisse:** Männliche HFK waren im Alter von 26 Wochen schwerer als Kontrolltiere ( $p < 0,05$ ). Insulin Serumspiegel waren im Alter von 26 Wochen erniedrigt ( $p < 0,01$ ), Leptin Spiegel waren in der HFK-Gruppe im Alter von 26 Wochen erniedrigt, jedoch nicht statistisch signifikant. Im Lebergewebe der HFK-Tiere war eine deutliche makrovesikuläre Steatose im Alter von 6 und 14 Wochen erkennbar. mRNA Expression des Fettsäuretransporters FABP-1 war in HFK-Tieren im Alter von 14 Wochen leicht verringert. Expression von PDK-1 (Enzym des Glukose-Stoffwechsels) war tendenziell in 14 Wochen alten HFK-Mäusen erhöht. **Diskussion:** Eine fettreiche Diät während Schwangerschaft und Stillzeit wirkt sich auf

die metabolische Aktivität der Jungtiere aus und erzeugt eine deutliche Leberverfettung. Ernährungsrichtlinien, die einer künftigen Übergewichts-Epidemie entgegenwirken sollen, müssen auch eine mögliche frühzeitige Konditionierung zum metabolischen Syndrom während Schwangerschaft und Stillzeit in Erwägung ziehen.

#### P120

##### Langzeit-Kultivierung von humanem Lebergewebe durch Ex-vivo Perfusion von Leber-Teilresektaten

J. Sowa<sup>1</sup>, T. Schreiter<sup>1</sup>, M. Schlattjan<sup>1</sup>, S. Sydor<sup>1</sup>, L. Wingerter<sup>1</sup>, J. Treckmann<sup>2</sup>, H. Baba<sup>3</sup>, R. Gieseler<sup>4</sup>, G. Gerken<sup>1</sup>, A. Canbay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Essen, Deutschland

<sup>4</sup>Rodos BioTarget GmbH, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Wir haben unlängst ein Perfusionssystem vorgestellt, das hepatische Funktionalität für sechs Stunden aufrecht erhalten konnte und klinische Parameter von Patienten bei nicht-zirrhotischem und zirrhotischem Gewebe widerspiegelte. Wir zeigen nun die erfolgreiche Verlängerung der Perfusionszeit auf bis zu 24 Stunden. **Methoden:** Das ursprüngliche Setup des Perfusionssystems wurde hinsichtlich Medium-Zusammensetzung, Sauerstoff-Versorgung und pH-Regelung modifiziert. Stündlich genommene Proben des Perfusats wurden auf Marker des allgemeinen Metabolismus, der hepatischen Syntheseleistung und der Leberzellschädigung hin untersucht. Messungen der Indocyaningrün (ICG)-Eliminierung wurden zu drei Zeitpunkten während der Perfusionsdauer durchgeführt. **Ergebnisse:** Die kumulierte GLDH-Freisetzung als Hinweis für schweren Zellschaden wurde von über 300 U/l pro Gramm Lebergewebe bei frühen Experimenten auf 44 U/l/g nach 24 h reduziert. Die gemittelte Halbwertszeit der ICG-Eliminierung in zwei repräsentativen Versuchen lag bei 11,7 min nach 3 h und bei 8,3 min nach 22 h Perfusionszeit, was eine verbesserte Leberfunktion zum Ende des Experiments andeutet. **Schlussfolgerung:** Die erfolgreiche Verlängerung der Perfusionszeit für humane Leberresektate ermöglicht den späteren Einsatz des Systems für Langzeit-Studien der Leber-Pathophysiologie. Die Verbesserung der Leberfunktion bei humanen Resektaten im Verlauf der Perfusion würde auch eine weitere Verlängerung auf 48 h oder länger erlauben. Dies bildet eine experimentelle Grundlage für z. B. Toxin-vermittelte Leberschädigung und bringt dieses Arbeitsgebiet einen kleinen Schritt vorwärts hin zu einem humanbasierten künstlichen Lebersystem für Forschungszwecke.

## Gastroenterologie/Hepatologie 2

#### P121

##### Impact of PRSS1 and CLDN2 Variants in Alcoholic versus Non-Alcoholic Chronic Pancreatitis

M. Derikx<sup>1</sup>, P. Kovacs<sup>2</sup>, E. Masson<sup>3</sup>, J. Chen<sup>3</sup>, J. Mössner<sup>4</sup>, P. Group on Alcoholic CP<sup>5</sup>, C. Ferec<sup>3</sup>, J. Drenth<sup>1</sup>, H. Witt<sup>6</sup>, J. Rosendahl<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, Niederlande

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Leipzig AÖR, Interdisziplinäres Zentrum f. Klinische Forschung (IZKF) Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>3</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U<sup>1078</sup>, Brest, Frankreich

<sup>4</sup>Department für Innere Medizin, Dermatologie und Neurologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

<sup>5</sup>PanEuropean Working Group on Alcoholic Chronic Pancreatitis, All the names will be displayed at the conference, On behalf of all countries, Mali

<sup>6</sup>Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, München, Deutschland

**Background & Aims:** Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory destructive disorder with a complex pathogenesis. In non-alcoholic chronic pancreatitis (NACP) several genetic risk factors have been identified. A genome wide association study reported that PRSS1 (rs10273639; cationic trypsinogen) and CLDN2 (rs7057398 and rs12688220; Claudin 2) variants contribute to CP susceptibility or resistance. Here, we aimed to refine these findings in a large European cohort. **Methods:** In total, 3,002 alcohol-related (ACP) and NACP patients and 4,523 controls were enrolled. In addition we included 1,560 German patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC) or alcohol dependence (AD) for comparison with German ACP patients. We used a logistic regression model to examine genotype-phenotype relationships. **Results:** The association with ACP was strongest for PRSS1 SNP (OR 0.63, 95% CI [0.58-0.69]). In male ACP patients both CLDN2 SNPs (OR 1.56, [1.45-1.69] and OR 1.51, [1.39-1.63]) associated with the disease. In female ACP patients CLDN2 SNPs were similarly associated (OR 1.51, [1.25-1.84] and OR 1.36, [1.16-1.59]), while the impact was lower. Similar results were obtained for the comparison of German ACP to German ALC and AD patients. In the overall NACP population, the association of the PRSS1 SNP was marginal (OR 0.82, [0.72-0.94]), while only CLDN2 rs12688220 SNP associated with NACP in males (OR 1.52, [1.13-2.06]). **Conclusions:** Our results implicate that PRSS1 and CLDN2 gene variants are associated with CP and strongly impact ACP, but only marginally affect NACP.

#### P122

##### Topographische Analyse der Histaminabbaukapazität (THDC) am unteren Gastrointestinaltrakt (GIT) – ein neuer Reizdarmmarker für eine IBS-Subpopulation

C. Reiser<sup>1</sup>, A. Hagel<sup>1</sup>, E. Tietz<sup>1</sup>, A. Missbichler<sup>2</sup>, G. Frost<sup>3</sup>, G. Manz<sup>4</sup>, J. Kressel<sup>1</sup>, A. Carstensen<sup>1</sup>, M. Raithe<sup>1</sup>, M. Neurath<sup>1</sup>, R. Rieker<sup>5</sup>, C. Bechtold<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik<sup>1</sup>, Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup>SCIOTEC, Tulln, Österreich

<sup>3</sup>Frost GmbH, Otterstadt, Deutschland

<sup>4</sup>LDN, Nordhorn, Deutschland

<sup>5</sup>Uniklinik Erlangen, Pathologisches Institut, Erlangen, Deutschland

Das Reizdarmsyndrom (IBS) kann abdominelle Schmerzen, Diarrhoen, Obstipation induzieren und ist z.T. oft mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten assoziiert. **Material und Methoden:** Um die quantitative Fähigkeit des Darmgewebes zum Histaminabbau festzustellen, wurden 96 Biopsien homogenisiert und der Histaminabbau über 0, 8, 12, 20 min gemessen. Ziel der Untersuchung war festzustellen, ob IBS-Patienten eine geringere THDC aufweisen. Daher wurden 24 Patienten

ten entweder mit IBS-Symptomatik oder allergischer Magendarmkrankung und Kontrollen untersucht, indem Biopsien aus dem Ileum, Coekum, C. ascendens und Sigma analysiert wurden. Histamin wurde mittels ELISA gemessen; die THDC als Median (25-75%) ng Histaminabbau/mg Protein x ml x min oder als %-Abbau angegeben. **Ergebnisse:** H wurde innerhalb von 20 Min katabolisiert, die Kinetik zeigte einen 50 + 10% Abbau nach 8min. Wiederholte Messungen ergaben den höchsten Abbau stets im Ileum 47,95 (22-74,7), gefolgt vom Coekum 24,67 (16,6-37,7), C. ascendens 23,73 (14,4-45,1) und Sigma 24,92 (13,7-35,4). Die THDC war positiv korreliert mit der Anzahl an Lymphfollikeln und der Diaminoxidaseaktivität ( $r=0.69$ ). Interessant war, dass bei 20% der Reizdarmpatienten deutlich erniedrigte Werte zum Histaminabbau aufwiesen. **Diskussion:** Die Messung der THDC zeigte eine interessante topographische Verteilung des Histaminabbaus mit höchsten Werten im Ileum, gefolgt von einem Abfall hin zu distalen Colonabschnitten. Da eine Subpopulation der IBS-Patienten Histamin deutlich reduziert abbauen, ist in weiteren Studien zu klären, ob dadurch die klinischen Symptome induziert werden und ob diese Patienten von einer histaminarmen Diät, Antihistaminika (Ketifen) besonders profitieren.

### P123

#### Karzinogenese bei Papillomatose des Ösophagus

J. Ecker<sup>1</sup>, F. Lammert<sup>1</sup>, V. Zimmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg, Deutschland

**Einleitung:** Ösophageale Papillome sind seltene Zufallsbefunde im Rahmen einer endoskopischen Diagnostik des oberen Gastrointestinaltraktes. Die Ausbildung von multiplen und konfluierenden Läsionen, die sogenannte ösophageale Papillomatose, ist eine extrem seltene Erkrankung mit nur 12 Fallberichten in der englischsprachigen Literatur. Wir berichten im Folgenden über den Fall einer 63-jährigen Patientin mit ausgedehnter Papillomatose des Ösophagus, welche durch ein Plattenepithelkarzinom des distalen Ösophagus kompliziert wurde.

**Kasuistik:** Eine 63-jährige Patientin mit vorbekannter Refluxösophagitis und Verdacht auf Barrett-Ösophagus stellte sich zur endoskopischen Kontrolle in unserer Abteilung vor. In der durchgeführten ÖGD zeigten sich ausgedehnte, landkartenartig angeordnete und miteinander konfluierende, teilweise hyperkeratotische Papillome der Speiseröhre von 18 cm ab Zahnreihe bis zum unteren Ösophagus sphinkter. Histologisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose einer ösophagealen Papillomatose. Im Bereich des distalen Anteils der Papillomatose identifizierte die Chromoendoskopie darüber hinaus ein unscharf begrenztes Areal mit fleckförmig reduzierter Anfärbbarkeit mit Lugolscher Lösung. In den hier gezielt entnommenen Biopsien zeigten sich histologisch schwere Epitheldysplasien mit Übergang in ein mäßig differenziertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (GII). Im weiteren Staging ergab sich ein Tumorstadium uT1 uN0 M0. Nach PEG-Anlage wurde eine definitive Radiochemotherapie (50,4 Gy perkutane Radiatio mit Brachytherapieboost in Afterloadingtechnik mit 2 x 5 Gy, simultane Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU in der 1. und 5. Behandlungswoche) durchgeführt. In den Nachsorgeuntersuchungen fand sich bislang kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv. Die Papillomatose war im bestrahlten Areal nicht mehr nachweisbar.

**Diskussion:** Papillome des Ösophagus sind gutartige epitheliale Tumoren, die sich als Zufallsbefund bei 0,01% bis 0,07% der endoskopischen Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes finden. Die Ausbildung multipler konfluierender Läsionen, die sogenannte Papillomatose, ist noch weitaus seltener, mit nur 12 Fallberichten in der aktuellen Literatur. Ätiologisch werden, neben Infektion mit bestimmten Subtypen des humanen Papilloma-Virus (HPV), auch eine chronische chemische Irritation des Ösophagusepithels durch gastroösophagealen Reflux diskutiert. In Pharynx, Zervix, Uterus und der Perianalregion gelten Papillome als Präkanzerose. Zur Zeit existieren keine eindeutigen Empfehlungen zur Behandlung und zur Nachsorge von

ösophagealen Papillomen und Papillomatosen, über die erfolgreiche endoskopische Resektion von kleineren isolierten Papillomatoseherden wurde berichtet. Der von uns geschilderte Fall, unterstreicht das Potential der Läsion zur malignen Transformation. Eine engmaschige endoskopische Kontrolle mit Chromoendoskopie und Endosonographie ist unserer Ansicht nach daher empfehlenswert

### P124

#### Kurzzeit-Regulation der NBCe1-B (elektrogener Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Kotransporter) Membranexpression und Aktivität durch Protein Kinase C im Kolon der Maus

O. May<sup>1</sup>, H. Yu<sup>1</sup>, B. Riederer<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, U. Seidler<sup>1</sup>, O. Bachmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

Die Mukosa des Dickdarms sezerniert aktiv HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und vieles deutet darauf hin, dass der Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Kotransporter (NBC) als basolateraler HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Aufnahme-mechanismus hierbei eine entscheidende Rolle spielt. Wir konnten zeigen, dass die vorwiegende NBC Isoform in Kolonkrypten der Maus die elektrogene NBCe1-B Variante ist und Sekretagoga zu NBC-Exozytose führen, was eine Möglichkeit der NBC Aktivierung darstellen könnte. Die Protein Kinase C (PKC) nimmt bei der Regulation von Ionen-transportern durch intrazelluläre Umverteilung eine Schlüsselfunktion ein, weshalb wir der Frage nachgingen, ob PKC bei der beobachteten erhöhten NBC Aktivität eine Rolle spielt. Hierfür wurden Krypten aus dem proximalen Kolon von Mäusen isoliert, um die Funktion und Membranexpression des NBC, sowie die Aktivierung der PKC mit fluorometrischen pH<sub>i</sub> Messungen und mit Hilfe der (Zelloberflächen)Biotinylierung zu bestimmen. Als Reaktion auf Stimulation mit PMA und Sekretagoga wurden eine Translokation und Phosphorylierung von PKC Isoformen gemessen. Die Inhibitoren konventioneller und neuer PKC Isoformen Gö6976 und Gö6850 veränderten weder die Funktion des NBC, noch dessen Oberflächenexpression. Allerdings zeigte die Stimulation mit Forskolin (10-5M) und Carbachol (10-4M) in Anwesenheit der Inhibitoren einen signifikant verringerten NBC-medierten Protonenflux, sowie auch eine geringere Menge an biotinyliertem NBCe1. Unsere Daten zeigen, dass Sekretagoga die Aktivierung der PKC in murinen Kolonkrypten verursachen und PKC bei cholinergem und cAMP abhängiger Stimulation für erhöhte NBC Transportraten, als auch eine gesteigerte NBC Membranexpression verantwortlich ist.

## P125

**Tacrolimus bei steroid-refraktärer Colitis ulcerosa – 156 Patienten im Langzeitverlauf**

N. Müller<sup>1</sup>, K. Schmidt<sup>2</sup>, A. Dignass<sup>3</sup>, H. Lehnert<sup>4</sup>, E. Stange<sup>5</sup>, K. Herrlinger<sup>6</sup>, K. Fellermann<sup>7</sup>, J. Büning<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

<sup>2</sup>UKSH, Campus Lübeck, Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Lübeck, Deutschland

<sup>3</sup>Agaplesion Markus Krankenhaus, Medizinische Klinik I, Frankfurt/ Main, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

<sup>5</sup>Robert Bosch Krankenhaus, Zentrum Innere Medizin I Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie u. Endokrinologie, Stuttgart, Deutschland

<sup>6</sup>Robert-Bosch-Krankenhaus, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Stuttgart, Deutschland

<sup>7</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Bereich Gastroenterologie, Lübeck, Deutschland

<sup>8</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Medizinische Klinik I, Lübeck, Deutschland

**Hintergrund:** Calcineurininhibitoren spielen in der Behandlung der Colitis ulcerosa (CU) im klinischen Alltag eine wichtige Rolle. Eigene Daten mit Tacrolimus in der Akutsituation bei moderater bis schwerer steroid-refraktärer CU untermauern die Effektivität. Die Kolektomie innerhalb von 3 Monaten beträgt 14% und eine klinische Remission kann bei 72% der Patienten erreicht werden (Schmidt et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013). **Ziel:** Evaluieren Wirksamkeit und Sicherheit von Tacrolimus im Langzeitverlauf bezogen auf Proktokolektomie, Remissionserhaltung, sowie Therapieerträglichkeit und Nebenwirkungsprofil bei Patienten mit steroid-refraktärer Colitis ulcerosa. Des Weiteren soll der Einfluss einer additiven Immunsuppression mit Thiopurinen eruiert werden. **Methoden:** Insgesamt wurden 156 Patienten mit steroid-refraktärer Colitis ulcerosa identifiziert und retrospektiv analysiert. Steroidrefraktarität wurde definiert als ein fehlendes Ansprechen innerhalb von sieben Tagen auf Prednisolon 1 mg/kg KG oder mindestens 30 mg/Tag. Die immunsuppressive Behandlung mit Tacrolimus wurde mit 0,1 mg/kg KG/Tag per os begonnen. Die Einordnung der klinischen Krankheitsaktivität sowie der Krankheitsverlauf wurden mit dem Lichtiger-Index evaluiert. **Ergebnisse:** 101 Patienten (65%) hatten eine Pankolitis, 40 (26%) eine Linksseitenkolitis und 14 (9%) eine Proktitis (1 Patient ohne Klassifikation). Die mediane Therapiedauer mit Tacrolimus lag bei 160 Tagen (range 3 – 1416), die Langzeitbeobachtung erfolgte im Median über 10 Monate (range 1-108). 104 Patienten (67%) erreichten eine klinische Remission (Lichtiger  $\leq 3$ ) mit einer medianen Remissionsdauer von 0,9 Jahren (range 0,1-8,9). Ein klinisches Rezidiv nach Remission wurde im Median ein Jahr nach Prografbeginn (range 0,2-6,2) bei 50 von 104 Patienten (48%) beobachtet. Insgesamt mussten 45 Patienten (29%) in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Jahren im Median nach 0,5 Jahren kolektomiert werden (range 0,04-5,8). Eine parallele Gabe von Thiopurinen erfolgte bei 79 von 156 Patienten (51%), 49 Patienten hatten keine Thiopurine und 28 Patienten konnten nicht klassifiziert werden. Das Erreichen einer Remission (82% vs. 76%) war in der Thiopurin-Gruppe höher, die Kolektomierate (18% vs. 27%) hingegen kleiner. Nebenwirkungen waren in den meisten Fällen mild bis moderat und traten bei 68% der Patienten auf. Bei 10 Patienten (6,4%) musste die Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen werden. **Zusammenfassung:** In einer Kohorte von 156 Patienten konnte die Effektivität und Sicherheit von Tacrolimus in der Vermeidung einer Proktokolektomie, sowie in der Remissionserhaltung bei Patienten mit steroid-refraktärer CU im Langzeitverlauf bestätigt werden. Ebenso zeigte sich ein positiver Effekt in der additiven Behandlung mit Thiopurinen.

## P126

**Die Expression des basolateralen Kaliumkanals KCNN4 ist bei intestinaler Entzündung in Epithelzellen erhöht im Vergleich zu nicht-entzündeten Kontrollen**

C. Süß<sup>1</sup>, S. Zundler<sup>1</sup>, C. Kunst<sup>1</sup>, M. Müller-Schilling<sup>1</sup>, G. Paul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

**Einleitung:** Unsere Vordaten zeigen, dass K<sup>+</sup> Kanalmodulatoren in vitro die epitheliale Wundheilung beeinflussen. Zudem wurde von unserer Gruppe dargestellt, dass Kaliumkanalmodulatoren die Migration von intestinalen Epithelzellen (IEC) nach Vorinkubation mit Interferon-gamma (IFN $\gamma$ ) beeinflussen. Es ist bekannt, dass K<sup>+</sup> Kanäle die Zellmigration und Reparaturmechanismen verschiedener Gewebe regulieren. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Expression der Kaliumkanäle KCNN4 und KCNQ1 in IEC aus chirurgischen Resektaten von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), Sigmadivertikulitis (SD) oder nicht-entzündlichen Kontrollen (Ctr) ex vivo auf mRNA- und Proteinebene zu untersuchen. **Methodik:** Die Expression der K<sup>+</sup>-Kanäle KCNN4 und in IEC aus chirurgischen Resektaten von Patienten mit CED, SD und Ctr wurde mittels PCR bestimmt. Die zellulären Proteinmengen der Kaliumkanäle KCNN4 und KCNQ1 wurden mittels Western Blot untersucht. Die Daten sind ausgedrückt als Mittelwert  $\pm$  SEM. **Ergebnisse:** Die Expression des KCNN4 war bei CED-Patienten als auch bei Patienten mit SD im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht ( $dCT 0.01 \pm 0.009$  vs.  $0.065 \pm 0.05$ , CED vs. Ctr;  $p < 0,05$ ). Im Gegensatz dazu war die KCNQ1-Expression in allen Gruppen unverändert. Vorläufige Daten zeigen im Western Blot einen Trend zu gesteigertem KCNN4 Proteingehalt bei Patienten mit CED oder SD gegenüber nicht-entzündeten Kontrollen. Untersuchungen des Proteingehalts von KCNQ1 ergaben keinen Unterschied zwischen entzündeten und nicht-entzündeten Gewebeproben. **Schlussfolgerungen:** Die erhöhte Expression des basolateralen Kaliumkanals KCNN4 in IEC stimmt mit vorherigen in vitro-Daten überein, die eine herausragende Rolle dieses Kaliumkanals für die intestinale Restitution zeigten. Die gesteigerte KCNN4-Expression könnte zur gestörten intestinalen Wundheilung bei chronischer Entzündung beitragen. Eine Modulation von spezifischen Kaliumkanälen könnte somit einen interessanten therapeutischen Ansatzpunkt bei CED darstellen.

## P126a

**Erstmanifestation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung nach subkutaner Autovakzine-Therapie**

M. Hahn<sup>1</sup>, M. Weidenhiller<sup>2</sup>, A. Hagen<sup>3</sup>, M. Raithe<sup>4</sup>, C. Bechthold<sup>5</sup>, M. Neurath<sup>6</sup>, R. Rieker<sup>7</sup>, J. Stein<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Kantonsspital Liestal, Liestal, Schweiz

<sup>2</sup>Gastroenterologische Fachpraxis, Regensburg, Deutschland

<sup>3</sup>Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik I, Schwabach, Deutschland

<sup>4</sup>Universität Erlangen, Med. Klinik I, Gastroenterologie, Endoskopie, Funkt. Gewebediagnostik, Erlangen, Deutschland

<sup>5</sup>Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik I, Erlangen, Deutschland

<sup>6</sup>Universitätsklinikum Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

<sup>7</sup>Uniklinik Erlangen, Pathologisches Institut, Erlangen, Deutschland

<sup>8</sup>Krankenhaus Sachsenhausen, Gastroenterologie/Ernährungsmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

Die Patientin dieser Fallvorstellung litt seit ihrer Kindheit an einer Bienen- und Wespengiftallergie. Weitere Merkmale einer Atopie waren jedoch nicht zu beobachten. Als sie im Alter von 17 Jahren mit dem Rauchen begann, litt sie unter rezidivierenden Infekten. Ihre Mutter stellte sie deshalb einem Heilpraktiker vor um ihre körperliche Abwehr zu stärken. Dieser verwendete hierzu die sogenannte Autovakzine-Therapie, wobei er sterilisierten, körpereigenen Stuhl

der Patientin in aufsteigenden Konzentrationen subkutan injizierte, um ihr Immunsystem unspezifisch zu stimulieren. Nach der letzten von insgesamt drei Injektionen entwickelte die Patientin ein Exanthem an der Stelle einer abgeheilten Gürtelrose. Nach einigen Tagen während derer die Patientin unter Obstipation litt, entwickelten sich blutige Durchfälle. Eine ausgeprägte ulzerative Entzündung konnte im Kolon nachgewiesen werden und wurde histologisch als Colitis ulcerosa diagnostiziert. Bei Nachweis lymphozytärer Infiltrate im Magen wurde die Diagnose zu Morbus Crohn geändert. Nach frustrierender ambulanter Therapie mit Mesalazin und Steroiden erfolgte die stationäre Einweisung zur parenteralen Ernährung und Gabe von Steroiden. Die Remission wurde erst durch Azathioprin-Gabe zwei Monate später erreicht. Im Folgenden konnte die Patientin entlassen werden, musste aber aufgrund einer akuten Pankreatitis sowie einer erneuten, milden Aktivierung der CED erneut hospitalisiert werden. Trotz strukturiertem Kostenaufbau blieb die Patientin steroidabhängig. Zahlreiche Publikationen postulieren, dass bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Auto-) Immunreaktionen gegen die eigene Stuhlflora eine Rolle spielen. Es ist möglich, dass bei dieser Patientin durch die Autovakzine-Therapie die Toleranz gegenüber der eigenen intestinalen Flora durchbrochen wurde sowie systemische proinflammatorische Mechanismen getriggert wurden.

### Gastroenterologie/Hepatologie 3

#### P127

#### OXIDIERTES LOW-DENSITY LIPOPROTEIN (oxLDL) KORRELIERT MIT DAUERHAFTEM VIROLOGISCHEM ANSPRECHEN (SVR) EINER INTERFERON-BASIERTEN THERAPIE DER CHRONISCHEN HEPATITIS C

P. Solbach<sup>1</sup>, S. Westhaus<sup>1</sup>, M. Deest<sup>2</sup>, T. Berg<sup>3</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, S. Ciesek<sup>1</sup>, C. Sarrazin<sup>4</sup>, T. von Hahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Molekularbiologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Med. Klinik I - Gastroenterologie, Frankfurt am Main, Deutschland

**Hintergrund:** Aktuell besteht die Basistherapie einer chronischen Hepatitis C noch aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Ziel einer antiviralen Therapie ist ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virologic response; Avirämie 24 Wochen nach Therapieende). Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung, ob oxidiertes low density lipoprotein (oxLDL), ein in vivo vorkommendes Stoffwechselprodukt des LDL, welches an den hepatischen high density lipoprotein-Rezeptor scavenger receptor class B type I (SR-BI) und den Eintritt des Hepatitis C Virus (HCV) in die Leberzellen hemmt, einen Einfluss auf das Ansprechen einer Interferon-basierten Therapie chronisch HCV-Infizierter hat. **Methodik:** Bei n = 398 HCV Genotyp 1 infizierten Patienten der INDIV-2-Kohorte erfolgte die Bestimmung des Serum oxLDL Spiegels mit einem kommerziellen ELISA (Mercodia, Uppsala – Schweden). Anhand von in vitro Versuchen mit subgenomischen HCV Replicons und full-length HCV Zellkulturen wurde untersucht, ob oxLDL das Ansprechen auf eine Interferon-Therapie verändert. **Ergebnisse:** Wir konnten zeigen, dass ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen oxLDL Serumspiegel und einem dauerhaften virologischen Ansprechen bei einer Behandlung mit pegyliertem-Interferon (PEG) und Ribavirin (RBV) sowohl in einer univariaten als auch in einer multivariaten Analyse im Vergleich zu anderen bekannten SVR Prädiktoren (Genetik, viraler Genotyp, Histologie), besteht. In vitro vermittelte Inhibition eines full-length viralen Genoms (Jc1, Genotyp 2a) mittels PEG zeigte weder

bei Anwesenheit noch bei Abwesenheit von oxLDL (IC50 4,8 und 6,6 µg/ml) signifikante Unterschiede. Ähnliches zeigte sich auch für das gesamte Genotyp 1b (Con1) Genom. Dies weist darauf hin, dass oxLDL ein Interferon-Ansprechen auf zellulärer Ebene nicht beeinflusst. Serum-oxLDL Spiegel zeigten sich während einer Interferon-Therapie weitgehend unverändert, was auf eine Interferon-unabhängige endogene oxLDL Produktion deutet. Wie oxLDL die Viruslastkinetik unter Therapie und die Zell-zu-Zell Ausbreitung zwischen Hepatozyten beeinflusst wird derzeit weiter untersucht. **Schlussfolgerung:** Der endogene HCV Zelleintritts-Inhibitor oxLDL ist ein neuer unabhängiger Prädiktor für ein Ansprechen auf eine PEG/RBV Therapie der chronischen Hepatitis C.

#### P128

#### The impact of obesity-related hormones on HCV life-cycle

P. Behrendt<sup>1</sup>, J. Dörrbecker<sup>2</sup>, E. Steinmann<sup>2</sup>, K. Huegging<sup>2</sup>, S. Pfaender<sup>2</sup>, M. Rogalska-Taranta<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>, R. Geffers<sup>3</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, T. Pietschmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Twincore Institute, Center for Experimental and Clinical Infection Research, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Deutschland

Obesity is associated with increased viral load during HCV-infection and non-response to IFN/Ribavirin-based therapy. Fat tissue is known to produce a variety of cytokines and hormones leading to increased levels of pro-inflammatory markers in sera of obese individuals. In this study we assessed the impact of several adipokines on cell-culture derived full-length HCV life cycle. A few tested hormones showed moderate antiviral activity in vitro (IL-6, TNF- $\alpha$ ). However, a promising effect was observed for the adipokine Chemerin. Chemerin is a recently discovered hormone that is mainly expressed by fat-tissue and the liver. It is elevated in obese compared to lean individuals, ~300ng/ml to ~200ng/ml respectively, and has been recently described for the first time (2005). By binding to its main receptor - the G-protein-coupled Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) -, which is mainly expressed by macrophages, pDCs/mDCs and NK-cells, Chemerin serves as a chemo-attractant. However, little is known about its impact on non-immune cells. In cell-culture derived full-length HCV screen we observed an antiviral effect of this hormone (IC90 at 1000ng/ml) in vitro. We excluded a modulation on HCV-entry using HCV-pseudoparticles and confirmed an inhibition of replication with subgenomic replicons of two different HCV genotypes (1a, 2a) in Huh7.5 cells. Treatment of the target cells with Chemerin prior and post infection with HCV caused a robust inhibition of viral propagation, pointing to an antiviral status within treated cells. Additionally, the antiviral effect could be also validated by performing infection-assays with primary human hepatocytes. Interestingly, the hormone failed to inhibit replication of vesicular stomatitis virus as well as coronavirus. Modulation of CMKLR1 (overexpression- and knock-down experiments) did not alter the inhibition of HCV replication by Chemerin. Furthermore, performing a phospho-kinase array, we could not observe any early (10min) alteration of 43 kinase phosphorylation sites of common signaling pathways within Huh7.5 cells by Chemerin-treatment. Strikingly, long-term-treatment (18hrs) of Huh7.5 cells with Chemerin resulted in significantly increased expression levels of Interferon-Stimulating-Genes ISG-15 and IFI-6, as revealed by transcriptomic analysis. Additionally, we performed co-culture experiments of either pDCs or NK cells with HCV-transfected Huh7.5 cells and observed no alteration of immune cell function under Chemerin-treatment. Overall, we showed for the first time that Chemerin causes and antiviral status within Huh7.5 and primary human hepatocytes that significantly inhibited viral replication. This effect was most likely caused by increased expression levels of ISGs (ISG-15, IFI-6) due to Chemerin-treatment. This is currently validated

by performing silencing-experiments of these most possible effectors. This data points to a strong interplay between individual metabolic homeostasis and HCV life-cycle.

### P129

#### Untersuchung der Evolution von Varianten des Hepatitis-B-Virus (HBV) mittels Sequenzierung von HBV-RNA im Serum bei Patienten mit supprimierter HBV-DNA unter antiviraler Therapie

L. Schmalbrock<sup>1</sup>, S. Böhm<sup>1</sup>, D. Deichsel<sup>1</sup>, E. Schott<sup>2</sup>, T. Berg<sup>1</sup>, F. van Bömmel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum, Sektion Hepatologie, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin, Deutschland

**Hintergrund:** Bei den meisten Hepatitis-B-Patienten unter antiviraler Therapie mit potenten Nukleo(s)tid Analoga kommt es im ersten Jahr zu einer effizienten Suppression der viralen Replikation mit Abfall der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze. In diesen Fällen ist eine Sequenzanalyse von HBV-Varianten basierend auf der viralen DNA nicht mehr möglich. In früheren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass nach dem Abfall der HBV-DNA bei einigen Patienten HBV-RNA im Serum über längere Zeit nachweisbar bleibt. Ziele: Basierend auf diesen Beobachtungen sollte die Sequenzierung von HBV-RNA im Serum als neue Methode etabliert und zur Analyse der Evolution von HBV-Varianten unter antiviraler Therapie eingesetzt werden.

**Methodik:** Es wurden insgesamt 113 Verlaufsserien von 20 Patienten (16 männlich, 17 HBeAg positiv, HBV Genotypen A, B, D, E bei 3, 2, 14 und 1 Patienten) ab Behandlungsbeginn mit Tenofovir (TDF) 245 mg/d als Monotherapie über eine mittlere Dauer von 43±15 (21-77) Monaten retrospektiv untersucht. Alle Patienten hatten unter Vorbehandlung mit Lamivudin (n=4), Adefovir (n=1) oder beiden Medikamenten (n=15) ein Therapieversagen gezeigt. Für die Quantifizierung der HBV-DNA wurde ein real-time PCR-Assay (core-Region) eingesetzt. Die reverse Transkription der HBV-RNA erfolgte mit spezifischen RACE-Primern und die Quantifizierung der cDNA mittels real-time PCR (x-Region). Die Sequenzierung der viralen reversen Transkriptase (rt) mit der überlappenden Region im s-Gen wurde bei Proben mit einer Viruslast von mehr als 1000 Kopien/ml anhand der HBV-DNA durchgeführt. Bei zu niedriger DNA-Quantität erfolgte die Sequenzanalyse nach reverser Transkription basierend auf der im Serum vorhandenen HBV-RNA (n=103). **Ergebnisse:** Die mittlere HBV-DNA-Quantität betrug 6.3±1.5 (3.8-9.6) log<sub>10</sub> Kopien/ml zu Therapiebeginn und fiel unter TDF bei allen Patienten nach einer mittleren Dauer von 14±8 (3-34) Monaten unter die Nachweisgrenze. Die HBV-RNA blieb nach Abfall der HBV-DNA bei 18 Patienten positiv und konnte bis zu einer mittleren Dauer von 36±18 (0-76) Monaten sequenziert werden. Mittels DNA-Sequenzierung konnten zur Baseline die Resistenzmutationen rtL80V, rtV173L, rtL180M, rtM204I/V und rtN236T bei 5, 2, 5, 8 und 2 Patienten gefunden und bis zu 12 Monate nachgewiesen werden. Die Analyse der HBV-RNA zeigte, dass die Varianten in 4, 2, 5, 7 und 2 Fällen über eine mittlere Dauer von 24±11 (4-39) Monaten persistierten. In 2 Fällen konnte die Variante rtL80V+rtM204V zum Monat 24 und 25 neu detektiert werden und ein Patient mit der Mutation rtL80V+rtM204I zeigte zusätzlich die Variante V173L zum Monat 37. **Schlussfolgerung:** Die Sequenzierung der HBV-RNA ist eine neuartige Methode für die genotypische Analyse von HBV-Varianten bei supprimierter HBV-DNA unter antiviraler Therapie. Die Bedeutung der Methode bezüglich klinischer Fragestellungen bedarf weiterer Untersuchungen.

### P130

#### Relevanz der chronischen Hepatitis E Infektion bei Lebertransplantatempfängern: ein Real-Life-Setting

A. Galante<sup>1</sup>, S. Pischke<sup>1</sup>, M. Lang<sup>1</sup>, M. Lütgehetmann<sup>2</sup>, S. Polywka<sup>2</sup>, B. Nashan<sup>3</sup>, A. Lohse<sup>1</sup>, M. Sterneck<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Hamburg, Deutschland

<sup>3</sup>Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg, Deutschland

**Hintergrund und Ziel:** Obwohl die chronische Hepatitis-E-Virus (HEV) -Infektion bei Lebertransplantatierten (LT) wiederholt beschrieben wurde, mangelt es an prospektiv gewonnenen Studien. Zielsetzung: Prospektive Untersuchung der Relevanz der chronischen Hepatitis E im täglichen Alltag einer Transplantambulanz einer norddeutschen Universitätsklinik. **Methoden:** 287 LT (169 Männer (59%), Alter 18 bis 78 Jahre, Mittelwert 56 Jahre) wurden prospektiv und unabhängig von der Höhe der Leberenzyme mit HEV-PCR (LLOD = 10 IU / ml) auf HEV-RNA getestet. **Ergebnisse:** Bei vier virämischen Patienten (1,4%) wurde eine chronische HEV-Infektion diagnostiziert. Alle vier Patienten waren männlich, bekamen eine Cyclosporin-basierte Immunsuppression und deren Alter (26-59 Jahre, Mittelwert 48,5 Jahre, Zeit seit der Transplantation: 3-115 Monate) und Bilirubin (0,4-12mg/dl, Mittelwert 0,6 mg / dl) unterschieden sie sich nicht signifikant von den von der Gesamtkohorte. ALT- und AST-Werte (38 bis 646 IU / L, Mittelwert 90 IU / L und 24 bis 317 IU / L, Mittelwert 45 IU / L) waren jedoch signifikant höher im Vergleich zu nicht-infizierten Patienten (p = 0,004 und 0.040, Mann-Whitney - Test). Die Infizierten wurden mit Ribavirin (400-800mg/Tag) behandelt. Bei 2 Patienten war eine Dosisreduktion notwendig. Eine Normalisierung der Transaminasen ergab sich bei allen vier Patienten. Während drei Patienten die Infektion innerhalb von 3 Monaten von Behandlung mit Ribavirin ausheilten kam es beim Vierten zu einem Relapse der Infektion nach Therapie-Ende. Die Ribavirin Medikation wurde dann neu gestartet und der Patient war innerhalb von 8 Wochen virusfrei. **Fazit:** Das Risiko für chronische HEV-Infektion bei LT in nicht-endemischen Ländern sollte nicht überschätzt werden. Kein Fall von chronischen Hepatitis-E wurde bei Patienten mit normaler Leberenzymen beobachtet, so dass ein wahlloses Screening bei allen Lebertransplantatierten nicht zu empfehlen ist. In Einzelfällen kommt die chronische Hepatitis E jedoch vor und kann dann effektiv mit Ribavirin behandelt werden.

### P131

#### Die erfolgreiche „Triple-Therapie“ in Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 führt zu signifikanten Verbesserungen von nicht invasiven Leberfibroseparametern

C. Höner zu Siederdissen<sup>1</sup>, B. Maasoumy<sup>2</sup>, K. Deterding<sup>3</sup>, K. Port<sup>1</sup>,

J. Kirschner<sup>1</sup>, J. Cornberg<sup>1</sup>, M. Manns<sup>2</sup>, H. Wedemeyer<sup>4</sup>, M. Cornberg<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie u. Hepatologie, Hannover, Deutschland

**HINTERGRUND:** Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) nach erfolgreicher Therapie der Hepatitis C Infektion verringert die Mortalität und die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Auch die Rückbildung einer Leberfibrose wurde beobachtet. Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss einer Dreifachtherapie, bestehend aus pegyliertem Interferon Alpha (P), Ribavirin (R) und einem HCV Prote-

ase-Inhibitor (PI) auf die Leberfibrose mit nicht invasiven Methoden zu prüfen. In einer weiteren Kohorte wurde überprüft, ob das Warten auf neue Therapien zu einer Verschlechterung der Leberfibrose führt. **METHODEN:** Bei Patienten aus der täglichen Praxis mit einer Hepatitis C Genotyp 1 Infektion wurde die Möglichkeit einer P/R/PI Therapie evaluiert (Maasoumy et al., PLoS One 2013). In 75 Patienten wurde zu Beginn und Ende der Studie die Lebersteifigkeit mittels Fibroscan, der APRI- und FIB4-Score ermittelt (Median 532 Tage). Eine Therapie wurde in 47 Patienten, die zum Teil bereits eine Leberzirrhose aufwiesen (Fibroscan 14.4kPa, APRI-Score 1.47, FIB4-Score 2.74), begonnen. In 28 Patienten, ohne fortgeschrittenen Leberumbau (Fibroscan 6.5 kPa, APRI-Score 0.86, FIB4-Score 1.93) oder Kontraindikationen gegen P, wurde die Behandlung im Hinblick auf bessere Therapieoptionen verschoben. **RESULTATE:** Von den 47 behandelten Patienten erreichten 27 Patienten eine SVR. 20 Patienten erlitten ein Therapieversagen oder die Therapie wurde vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Eine SVR war mit signifikanten Verbesserungen aller erfassten Fibrosemarker assoziiert. Es konnte eine Verbesserung der Lebersteifigkeit um 4,8 kPa ( $p < 0,001$ ), des APRI-Score um 0,53 ( $p < 0,0001$ ) und des FIB4-Score um 0,56 ( $p < 0,05$ ) gezeigt werden. In 7 von 16 Patienten, die zu Studienbeginn anhand der Lebersteifigkeit als zirrhotisch identifiziert wurden (Grenzwert 14,6 kPa), zeigte sich in der Verlaufskontrolle eine Reversion der Leberzirrhose. In der Patientengruppe mit Therapieversagen wurde ein nicht-signifikanter Trend zur Verschlechterung der erhobenen Fibrosemarker dokumentiert. Die Lebersteifigkeit stieg um 1,9 kPa, die Werte für den APRI- und den FIB4-Score minimal an (jeweils +0,1). In der Patientenkohorte der 28 Patienten ohne Zirrhose, die keine Therapie begonnen hatten, zeigten sich in der Verlaufskontrolle keine signifikanten Veränderungen (Lebersteifigkeit - 0,05kPa, APRI Score -0,07, FIB4-Score 0,05). **ZUSAMMENFASSUNG:** Die erfolgreiche Therapie der Hepatitis C Infektion mit P/R/PI führt zu einer signifikanten Verbesserung nicht invasiver Fibroseparameter. In einigen Fällen kann sogar eine Reversion einer Leberzirrhose dokumentiert werden. Im Gegensatz dazu zeigte die Gruppe der Therapieversager einen nicht-signifikanten Trend zum Krankheitsprogress. In der Kontrollgruppe, die keine Therapie erhielt, ließen sich keine Veränderungen dokumentieren, so dass Patienten, die nur einen sehr geringen Leberumbau aufweisen, sicher auf neue Therapien warten können.

**P132**  
**Quantifizierung von HBsAg Fraktionen (Large, Middle, Small) in Patienten mit chronischer Hepatitis Delta**

S. Wiegand<sup>1</sup>, B. Bremer<sup>1</sup>, A. Geipel<sup>2</sup>, C. Bremer<sup>2</sup>, A. Wranke<sup>1</sup>, B. Heidrich<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>, D. Glebe<sup>2</sup>, M. Cornberg<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland  
<sup>2</sup>Justus-Liebig Universität Gießen, Institut für Medizinische Virologie, Nationales Referenzlabor für Hepatitis B und D, Gießen, Deutschland  
<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie u. Hepatologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund und Ziele:** HBsAg ist die Zusammenfassung von 3 Oberflächenproteinen, die die Hülle des Virions und subviraler Partikel (Sphären und Filamente) bilden. Es handelt sich um C-Carboxyterminale Proteine, die Large (L-), Middle (M-) und Small (S-) HBs genannt werden und sich in ihrer Aminosäuresequenz und Glykosilierungsstatus unterscheiden (preS1/preS2 bei LHBs; N-Glykosylierung in preS2-Region in MHBs, SHBs in allen Proteinen). Kommerziell verfügbare Assays können lediglich die Gesamtsumme von HBsAg quantifizieren und nicht Variationen in der Proteinzusammensetzung und posttranslationelle Modifizierungen erfassen, die aber Ausdruck von spezifischen Immunantworten sein könnten, da die preS-Domäne B- und T-Zell Epitope beinhaltet. LHBs umfasst die preS1 Domäne und wird vom Virus für die Rezeptorbindung und so für den Eintritt in die Zelle von Hepatitis Delta in Hepatozy-

ten benötigt. Bisher gab es keine Studien zu HBsAg Fraktionen bei Hepatitis Delta Patienten. **Patienten und Methoden:** Wir haben bei 25 gut charakterisierten Patienten mit chronischer Hepatitis Delta Infektion die HBsAg Fraktionen quantifizieren können und die Ergebnisse anschließend mit 15 Patienten mit akuter Hepatitis B (AHB) und mit 21 Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) verglichen. Für die Quantifizierung nutzten wir gut definierte monoklonale Antikörper (für Genotyp A-H) gegen die preS1-Domäne (LHBs), gegen N-glykosylierte preS2-Domäne (nur bei MHBs) und gegen die S-Domäne (L-, M-, SHBs), um Unterschiede bei der Zusammensetzung in den Fraktionen entdecken zu können. **Ergebnisse:** Patienten mit Hepatitis Delta hatten im Vergleich zu Patienten mit AHB und CHB den größten Anteil von LHBs am Gesamt HBsAg:  $14,10 \pm 7,70\%$  vs.  $4,62 \pm 3,23\%$  und  $10,03 \pm 5,29\%$  ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ). Der Anteil von MHBs war signifikant geringer verglichen mit CHB:  $3,07 \pm 3,31\%$  vs.  $13,21 \pm 9,95\%$  ( $p < 0,001$ ). Der Anteil des SHBs bei Hepatitis Delta war signifikant geringerer als bei AHB:  $82,84 \pm 9,80\%$  vs.  $90,91 \pm 7,01\%$  ( $p < 0,01$ ). **Diskussion:** Dies ist die erste Studie, die Unterschiede von HBsAg Zusammensetzungen bei Hepatitis Delta Patienten im Vergleich zu Patienten mit akuter- oder chronischer Hepatitis B untersuchte. Ein hoher LHBs Anteil am gesamt HBsAg ist für das Hepatitis Delta Virus günstig, um in bzw. aus der Leberzelle zu gelangen. Im nächsten Schritt sollte untersucht werden, ob LHBs ein besserer Marker für die Vorhersage eines Therapieansprechens bei Interferontherapie sein kann.

**P133**  
**Hepatitis B core related antigen (HBcrAg): Ein neuer Marker in den unterschiedlichen Phasen einer Hepatitis B Infektion**

B. Maasoumy<sup>1</sup>, S. Wiegand<sup>1</sup>, K. Deterding<sup>1</sup>, J. Jaroszewicz<sup>2</sup>, P. Lehmann<sup>1</sup>, B. Bremer<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland  
<sup>2</sup>Medical University of Bialystok, Department of Infectious Diseases and Hepatology, Bialystok, Polen

**Einleitung:** Eine Hepatitis B virus (HBV) Infektion verläuft in verschiedenen Phasen. Die Prognose und die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie sind wesentlich von der individuellen Phase der Erkrankung sowie verschiedenen serologischen Markern abhängig. Hepatitis B core related antigen (HBcrAg) ist ein neuer Marker in der Hepatitis B. Das HBV core antigen (HBcAg) und HBeAg sind beide Produkte des precore/core-Gens und beinhalten eine identische 149 Aminosäuren lange Sequenz. Sie werden daher gemeinsam HBcrAg genannt. Hohe HBcrAg Konzentrationen waren in asiatischen Patienten mit dem Auftreten einer Lamivudin-Resistenz verbunden und ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Eine niedrige HBcrAg Konzentration war in einer anderen asiatischen Kohorte ein nützlicher Marker, um Patienten zu identifizieren, in denen eine NUC Therapie dauerhaft beendet werden konnte. In dieser Studie analysierten wir die Konzentrationen von HBcrAg in den verschiedenen Phasen einer Hepatitis B. **Methoden:** Wir untersuchten HBcrAg Serum-Konzentrationen in einer Europäischen Kohorte aus 239 Patienten in verschiedenen Phasen einer HBV Infektion: HBeAg(+) immuntolerante Phase (IT) (n=44), immune clearance (IC) (n=76), HBeAg(-) Hepatitis (ENH) (n=33), HBeAg(-) niedrig-replikative Phase (LR) (n=86). Für die quantitative HBcrAg Messung wurde der CLEIA HBcrAg Assay (Fujirebio) benutzt. Der Assay mißt simultan HBeAg, HBcAg und das precore Protein p22cr, in dem es die gemeinsame Aminosäuresequenz detektiert. Zusätzlich wurde bei allen Patienten zum gleichen Zeitpunkt eine quantitative Messung der HBV DNA und des HBeAg vorgenommen. **Ergebnisse:** Die durchschnittliche HBcrAg Konzentration im Serum war hoch in der IT und der IC Phase: 675522 bzw. 61153 U/ml. In den ENH Patienten war sie hingegen deutlich niedriger (2937 U/ml) und sogar nur 8 U/ml bei Patienten in der LR Phase. Von den 86 LR Pati-

enten, hatten 68 (79%) eine HBcrAg Konzentration  $<1$  U/ml und 56 (65%) eine Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze. Demgegenüber war bei nur 6% der ENH Patienten und bei keinem in der IT oder IC HBcrAg  $<1$  U/ml. HBcrAg (log U/ml) korrelierte moderat mit der HBV DNA (log IU/ml) bei IC Patienten (Spearman correlation:  $r=0.66$ ; linear regression  $r^2=0.44$ ;  $p<0.0001$ ) und gut bei ENH Patienten ( $r=0.86$ ;  $r^2=0.78$ ;  $p<0.0001$ ). Eine schwache Korrelation wurde in der IT Gruppe beobachtet ( $r=0.47$ ;  $r^2=0.35$ ;  $p<0.01$ ). Bei LR Patienten gab es hingegen keine signifikante Korrelation zwischen HBV DNA und HBcrAg. Einige Patienten in der LR Gruppe hatten trotz negativer HBV DNA hohe HBcrAg Konzentrationen. HBcrAg korrelierte ebenfalls mit HBsAg bei IT, IC und ENH Patienten und sehr schwach bei LR Patienten. **Diskussion:** HBcrAg Konzentrationen variieren stark zwischen den unterschiedlichen Phasen einer HBV Infektion. Es könnte daher ein wertvoller Marker sein, um den natürlichen Verlauf der Hepatitis B genauer zu definieren.

### P134 HBsAg UND ANTI-HCV SCREENING BEI SÄCHISCHEN PATIENTEN IN FORTGESCHRITTENEM ALTER

J. Kant<sup>1</sup>, J. Kratzsch<sup>2</sup>, M. Maier<sup>3</sup>, U. Liebert<sup>3</sup>, J. Thiery<sup>2</sup>, J. Mössner<sup>1</sup>, T. Berg<sup>1</sup>, J. Wiegand<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Leipzig, Department für Innere Medizin, Dermatologie und Neurologie, Sektion Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup>Universität Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Leipzig, Deutschland

<sup>3</sup>Universität Leipzig, Institut für Virologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Bei Hepatitis B und C-Screening-Programmen sind ältere Patienten häufig unterrepräsentiert, obwohl möglicherweise gerade sie ein erhöhtes Risiko für fortgeschrittene Lebererkrankungen aufweisen. Es wurde daher eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung überdurchschnittlich alte Patientenkohorte auf HBsAg und anti-HCV untersucht. **Methoden:** Innerhalb eines Jahres wurden alle stationär aufgenommenen Patienten der internistischen und neurologischen Normalstationen des Universitätsklinikums Leipzig auf HBsAg und anti-HCV (Elecsys®-HBsAg und -anti-HCV) getestet. Positive anti-HCV-Proben wurden durch den Architect®-Test überprüft und bei Übereinstimmung beider Ergebnisse auf HCV-RNA getestet. HBsAg-positive Proben wurden mittels real-time PCR auf HBV-DNA getestet. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 6011 Patienten untersucht. Das durchschnittliche Alter (62,4 Jahre) war 19 Jahre höher als das Durchschnittsalter der gesamtdeutschen Allgemeinbevölkerung. Die HBsAg- und anti-HCV-Prävalenz betragen 0,8% und 1,8%. 24/47 (51%) und 63/110 (57%) der Fälle wurden während des Screenings neudiagnostiziert und zeigten eine HBV-DNA  $>20.000$ ,  $2.000-20.000$  oder  $<2.000$  IU/mL in 8%, 15%, und 77% der Fälle. Positive HCV-RNA Ergebnisse lagen bei drei Patienten vor. Bei 26% der HBsAg-Träger und 45% der anti-HCV-positiven Patienten zeigten sich Transaminasen-Erhöhungen ( $p<0,023$ ). Keiner der neudiagnostizierten HBs-Antigen positiven Patienten und 3/63 anti-HCV-positive Patienten zeigten eine Leberzirrhose. Verglichen mit einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe lagen bei infizierten Patienten folgende Risikofaktoren signifikant häufiger vor: HBsAg: Sexualkontakte (16% vs. 2%), Bluttransfusionen vor 1992 (10% vs. 6%), Pflegeheimbewohner (9% vs. 1%) Anti-HCV: Bluttransfusionen vor 1992 (29% vs. 6%), intravenöser Drogenabusus (13% vs. 0,5%), Organtransplantation (12% vs. 5%) **Zusammenfassung** HBsAg und anti-HCV sind in älteren Patientenkohorten unterdiagnostiziert, wengleich zu berücksichtigen ist, dass nur eine geringe Anzahl dieser Patienten eine Leberzirrhose oder eine antivirale Therapieindikation aufweist. Patienten aus Altersheimen haben ein erhöhtes Risiko für zuvor unbekannte HBV-Infektionen.

### P135 Langzeit Follow-Up von Patienten mit chronischer Hepatitis B und niedrigen HBsAg Titern

E. Roth-Arslan<sup>1</sup>, B. Zacher<sup>1</sup>, A. Taranta<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, K. Wursthorn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Interdisziplinäre Medizin (IFI), Hamburg, Deutschland

**Hintergrund:** Die Bestimmung des quantitativen HBsAg zur Beurteilung von Patienten mit chronischer Hepatitis B mit und ohne antivirale Behandlung ist hilfreich. Sinkende HBsAg Konzentrationen unter z. B. Interferon Behandlung sind ein positiv-prädiktiver Faktor des Therapieansprechens, die sogar zum HBsAg Verlust führen kann. Es gibt jedoch nur wenige Informationen über den Verlauf der chronischen Hepatitis B bei Patienten mit niedrigem HBsAg Titer. **Ziele:** Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, Patienten mit einer HBsAg Konzentration von  $<1000$  IU/l zu untersuchen und nachzuverfolgen. Der Schwerpunkt lag auf den klinischen Ereignissen in Abhängigkeit von der Höhe des HBsAg. **Methoden:** Es konnten 99 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Virusinfektion und einem HBsAg  $<1000$  IU/l zum letzten Beobachtungszeitpunkt in die Analyse eingeschlossen werden. Serologische Endpunkte waren ein HBsAg von  $<1000$  IU/l,  $<100$  IU/l,  $<10$  IU/l sowie ein HBsAg Verlust am letzten verfügbaren Nachbeobachtungszeitpunkt. Klinische Endpunkte waren das Vorhandensein einer chronischen Hepatitis B, die Entwicklung eines Leberversagens, einer Leberzirrhose und eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) sowie die Notwendigkeit einer Lebertransplantation. **Ergebnisse:** Die Patienten konnten über knapp 7 Jahre beobachtet werden (Median 6 Jahre, 10 Monate). Zu Beginn waren die 73 Männer und 26 Frauen im Median 46 Jahre alt. Ein HBsAg Verlust konnte in 28 Patienten beobachtet werden. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt hatten 20 Personen ein HBsAg von  $<10$  IU/l, 22 Personen  $<100$  IU/l und 29 Personen  $<1000$  IU/l. Insgesamt entwickelten 41 Patienten eine Leberzirrhose und 9 Patienten ein HCC (in der Regel in einer zirrhotischen Leber). Bei 17 Patienten war eine Lebertransplantation notwendig. Zwei Patienten verstarben, ein Patient entwickelte ein akutes Leberversagen. Die Rate an antiviraler Behandlung, Leberzirrhose, HCC und Lebertransplantation war höher bei Patienten mit einem HBsAg Titer  $>100$  IU/l (Behandlung: 93% vs. 71%, Zirrhose: 69% vs. 33%, HCC: 17% vs. 6%, Lebertransplantation: 38% vs. 9%). Weiterhin wurde untersucht, wie lange Patienten mit chronischer Hepatitis B brauchen, um das HBsAg von 1000 auf 100 IU/l, von 100 auf 10 IU/l, von 10 auf 1 IU/l sowie schliesslich von 1 auf 0 zu reduzieren. Auffällig waren große interindividuelle Unterschiede sowie der Trend zur langsameren HBsAg Reduktion je niedriger die HBsAg Konzentration war. **Schlussfolgerung:** Patienten mit einer HBsAg Konzentration von  $<1000$  IU/l zeigen einen vorteilhaften serologischen und klinischen Verlauf im Vergleich zu Patienten mit einem HBsAg von  $>1000$  IU/l. Der Rückgang von HBsAg verlangsamt sich je weniger HBsAg vorhanden ist.

### P136

#### Hepatitis E Seroprävalenzrate bei HIV-Patienten: ein Vergleich zweier Assays

S. Pischke<sup>1</sup>, C. Schwarze-Zander<sup>2</sup>, B. Bremer<sup>1</sup>, C. Strassburg<sup>2</sup>, J. Rockstroh<sup>2</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Bonn (AöR), Medizinische Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin, Bonn, Deutschland

**Einleitung:** Chronische Infektionen mit dem Hepatitis E Virus (HEV) wurden bei Transplantierten und HIV-infizierten Patienten wiederholt beschrieben. Zahlreiche anti-HEV-Antikörper-Tests sind kommerziell erhältlich, zeigen aber eine große Varianz bzgl. der bestimmten Seroprävalenzraten auf. Methoden: Wir verglichen retrospektiv 2 kommerzielle anti-HEV-Tests (Wantai, MP) anhand einer Kohorte von 246 HIV-Patienten und testeten zusätzlich per PCR auf das Vorhandensein einer aktiven HEV-Infektion. Alle untersuchten Patienten wurden Leitlinien-gemäß behandelt. Nur 19 von ihnen hatten CD4-Zahlen unter 200/µl. **Ergebnisse:** Keiner der 246 Patienten testete HEV RNA positiv. Anti-HEV-Antikörper wurden mittels Wantai-Assay (26%) häufiger detektiert als mittels MP assay (1.6%,  $p < 0.001$ ). Patienten, die in Europa geboren waren, testeten öfter anti-HEV-positiv als Andere ( $p = 0.047$ ). Höheres Alter war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit anti-HEV-positiv zu testen assoziiert ( $r = 0.313$ ,  $p < 0.001$ ). **Fazit:** Ungefähr  $\frac{1}{4}$  der HIV-Patienten zeigte Anzeichen eines vorherigen Kontakts mit HEV, doch das Risiko eine chronische Hepatitis E zu entwickeln ist nur sehr gering bei HIV-Patienten die Leitlinien-gemäß antiretroviral behandelt werden. Der große Unterschied in den anti-HEV-Seroprävalenzraten, welche die verschiedenen Assays ergeben, bedarf weiterer Abklärung.

### P137

#### Nur ein kleiner Anteil aller Hepatitis C Patienten in einer Universitätsambulanz wird mit einer Triple Therapie bestehend aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin geheilt

B. Maasoumy<sup>1</sup>, K. Port<sup>1</sup>, K. Deterding<sup>1</sup>, A. Markova<sup>1</sup>, B. Calle Serrano<sup>1</sup>, C. Höner zu Siederdisen<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** In den Phase 3 Studien wurde durch eine Kombinationstherapie mit einem Proteaseinhibitor (Telaprevir oder Boceprevir), pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin (Triple Therapie) in bis zu 88% der Hepatitis C (Genotyp 1) Patienten ein Therapieerfolg in Form eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) erreicht. Im der realen klinischen Praxis sind allerdings nicht alle Patienten für solch eine Therapie geeignet. Hinderungsgründe für eine Interferon-basierte Therapie sind z.B. bestimmte Komorbiditäten, fortgeschrittene Lebererkrankungen oder auch soziale Gründe. Zudem bleibt unklar, ob die beeindruckenden Studiendaten sich in nicht vorausgewählten Patientengruppen reproduzieren lassen. Ziel dieser Studie war es den Anteil aller Hepatitis C (Genotyp 1) Patienten zu ermitteln, die im realen klinischen Alltag einer Universitätsambulanz mit der ersten Generation der Triple Therapien geheilt werden konnten. **Methoden:** Zwischen Juni und November 2011 wurden alle 208 Patienten eingeschlossen, die mit dem Hepatitis C Virus (Genotyp 1) chronisch infiziert waren und aktuell nicht mit einer antiviralen Therapie behandelt wurden. Alle Patienten wurden für eine Triple Therapie evaluiert. Patienten, die eine Therapie begannen, wurden weiter beobachtet. **Ergebnisse:** Nach einer sorgfältigen Evaluierung wurde bei 50% der Patienten keine Triple Therapie begonnen. Der häufigste Grund

waren Sicherheitsbedenken (64%). Allerdings waren auch der Patientenwunsch und das Fehlen einer dringenden Therapieindikation in Anbetracht besserer zukünftiger Optionen wichtige Faktoren bei der Entscheidung. 19 Patienten wurden in anderen Praxen oder in klinische Studien behandelt. In unserer Ambulanz wurde letztlich bei 86 Patienten eine Therapie begonnen. Bei einigen lagen relative Kontraindikationen vor (z.B. bei 16% Thrombozyten  $< 90/\text{nl}$ ). 56% dieser Patienten hatten eine Leberzirrhose und 73% waren bereits vorher erfolglos mit Interferon behandelt worden. Nur 42 Patienten (49%) beendeten die Therapie, zwei konnten nicht nachverfolgt werden und 42 (49%) Patienten brachen die Therapie wegen eines mangelnden Therapieansprechens oder aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei 36 Patienten konnte ein SVR erreicht werden, d.h. bei 42% der Behandelten aber nur bei 17% aller 208 Evaluierten. **Diskussion:** Ungefähr 50% der Hepatitis C (Genotyp 1) Patienten in einer Universitätsambulanz sind keine Kandidaten für die erste Generation der Triple Therapie. Die behandelten Patienten unterscheiden sich zum Teil deutlich von denen aus den klinischen Studien. Der Anteil der Patienten mit Leberzirrhose und vorangegangener erfolgloser Interferontherapie ist hoch, was die Ansprechraten reduziert. Aus diesen Gründen konnte nur ein kleiner Teil aller Hepatitis C (Genotyp 1) Patienten mit der ersten Generation der Triple Therapie geheilt werden. Dies muss bei der Bewertung zukünftiger Interferonfreier Therapien berücksichtigt werden.

### P138

#### Untersuchung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit einer niedrig-replikativen chronischen Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion, die keine antivirale Therapie erhalten (HBsAg-Träger)

V. Knop<sup>1</sup>, J. Vermehren<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>2</sup>, M. Cornberg<sup>2</sup>, J. Petersen<sup>3</sup>, S. Mauss<sup>4</sup>, D. Hüppe<sup>5</sup>, M. Rausch<sup>6</sup>, M. Sprinzl<sup>7</sup>, T. Welzel<sup>1</sup>, D. Fitting<sup>1</sup>, S. Süsser<sup>1</sup>, C. Füller<sup>1</sup>, S. Zeuzem<sup>1</sup>, C. Sarrazin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Zentrum Innere Medizin I, Frankfurt, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Asklepios Klinik St. Georg, Leberzentrum Hamburg im Institut für Interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland

<sup>4</sup>Gemeinschaftspraxis, Düsseldorf, Deutschland

<sup>5</sup>Ärztzuhause am Evangelischen Krankenhaus Herne, Herne, Deutschland

<sup>6</sup>Ärztzentrum am Nollendorfplatz, Berlin, Deutschland

<sup>7</sup>Klinikum der Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

**Hintergrund:** Es existieren nur wenige Untersuchungen zum natürlichen Verlauf der niedrig-replikativen chronischen HBV-Infektion in Europa. Studien aus Asien zeigten, dass die HBsAg-Konzentration sowie die Ausgangsviruslast prognostisch bedeutsam sind für die weitere Krankheitsentwicklung. Ziel der folgenden Studie ist es, Parameter zu evaluieren, welche mit einem günstigen bzw. progredienten Krankheitsverlauf assoziiert sind. **Methoden:** 349 unvorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (überwiegend Genotyp A und D) wurden bisher in die Studie eingeschlossen und prospektiv untersucht. Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien bestand initial bei keinem Patienten eine Behandlungsindikation. Biochemische und virologische Parameter sowie nicht-invasive Fibrosemarker wurden zu Baseline sowie 1x/Jahr während des Follow-up erfasst. Die Indikation zur antiviralen Therapie wurde bei Erreichen eines aktiven Carrier-Status (HBV DNA  $> 2000$  U/ml, wiederholt erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose) gestellt. **Ergebnisse:** Verlaufsdaten nach 1, 2 und 3 Jahren liegen aktuell von 198, 125 und 70 Patienten vor. Ein HBsAg-Verlust wurde bei 8 Patienten beobachtet. Eine niedrige HBsAg-Konzentration ( $p < 0.002$ ), niedrige HBV-DNA ( $p < 0.002$ ), niedriger APRI-Score ( $p < 0.026$ ) und niedriger ARFI-Wert ( $p < 0.03$ ) waren signifikant mit einem HBsAg-Verlust assoziiert. Eine antivirale

Therapie ist bei 4 Patienten begonnen worden. Prädiktive Parameter für die Entwicklung eines aktiven Carrier-Status waren hohe HBsAg-Konzentration ( $p < 0.04$ ), HBV-DNA  $> 2000$  U/ml ( $p < 0.043$ ) sowie hohe ALT ( $p < 0.04$ ) und AST ( $p < 0.036$ ). Patienten mit einer HBsAg Konzentration =  $1000$  U/ml, HBV-DNA =  $2000$  U/ml und normwertiger ALT hatten ein sehr geringes Risiko der Krankheitsprogression (NPV  $> 98\%$ ) innerhalb von 2 Jahren. Kein Patient entwickelte ein HCC oder eine Zirrhose. **Schlussfolgerung:** Die HBsAg-Konzentration sowie die Höhe der HBV-DNA sind wesentliche Parameter zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs nach 2 Jahren. Eine Verlaufsbeobachtung dieser Kohorte ist für 10 Jahre geplant, um die Langzeitprognose zu untersuchen.

### P139

#### Differenzierung von Patienten mit HBeAg negativer Hepatitis B und inaktiven Trägern anhand Serum Zytokinen und -Chemokinen

S. Wiegand<sup>1</sup>, A. Wrane<sup>1</sup>, C. Falk<sup>2</sup>, B. Zacher<sup>1</sup>, K. Deterding<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transplantationsimmunologie, IFB-TX, Hannover, Deutschland

**Hintergrund und Ziele:** Eine einfache Unterscheidung zwischen Patienten mit HBeAg(-) Hepatitis B (ENH) und inaktiven Trägern mit niedriger Virulast (LRC) oder auch solche mit höherer Viruslast (HRC) kann schwierig sein, da HBV-DNA als Replikationsmarker und auch ALT als Entzündungsmarker Schwankungen unterliegen. Unser Ziel war es, zusätzlich zum quantitativen HBsAg, anhand von Serum Zytokinen und Chemokinen die HBeAg negative Patienten besser zu charakterisieren. **Patienten und Methoden:** Serum Zytokine und -Chemokine IL-2, -4, -7, -10, -12, -16, -17, IP-10, IFN- $\gamma$ , MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, -2, -3 wurden in 205 HBeAg(-) Patienten quantifiziert. Principal component (PCA) und Multivarianz Analysen wurden durchgeführt. **Ergebnisse:** 72 Patienten mit ENH (HBV-DNA  $> 2000$  IU/ml; erhöhtes ALT), 88 LRC (HBV-DNA  $< 2000$  IU/ml; normwertiges ALT) und 45 HRC Patienten mit HBV-DNA 2000-20000 IU/ml und normwertigen ALT wurden untersucht. Eine One-way ANOVA zeigte, dass sich die Gruppen hinsichtlich Ergebnissen bei IL-2, ( $p^*$ ), IL-12, -16, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 3 ( $p^{**}$ ), HBsAg, IP-10, IL-17, MIP-1 $\beta$  and TGF- $\beta$ 1, - $\beta$ 2 ( $p^{***}$ ) unterscheiden. PCA Analyse zeigte, dass IP-10 und TGF- $\beta$  2 geeignete Marker für eine Unterscheidung der einzelnen Phasen darstellen. ENH Patienten wiesen signifikant höhere IP-10 und höhere TGF- $\beta$ 2 Werte auf, verglichen sowohl mit HRC, als auch mit LRC. IP-10 Ergebnisse bei ENH, HRC und LRC (mean $\pm$ SD) waren  $2,55\pm 0,37$  log $_{10}$  pg/ml vs.  $2,21\pm 0,22$  log $_{10}$  pg/ml vs.  $2,14\pm 0,35$  log $_{10}$  pg/ml. TGF- $\beta$ 2 waren ebenfalls höher bei ENH Patienten mit  $3,76\pm 0,13$  log $_{10}$  pg/ml vs.  $3,41\pm 0,35$  log $_{10}$  pg/ml bei HRC and  $3,70\pm 0,16$  log $_{10}$  pg/ml bei LRC. Interessanterweise hatten LRC Patienten höhere TGF- $\beta$  Ergebnisse als HRC Patienten, aber vergleichbare IP-10 Werte. **Diskussion:** Analyse von Serum Zytokinen und -Chemokinen, zusätzlich zu den virologischen Parametern, könnten in Zukunft eine größere Rolle spielen um zwischen verschiedenen Phasen einer Hepatitis B Virusinfektion zu unterscheiden.

### P140

#### Chronische Hepatitis E Infektionen in Patienten, die nicht transplantiert oder HIV-koinfiziert sind - eine Fallserie

C. Höner zu Siederdisen<sup>1</sup>, S. Pischke<sup>1</sup>, J. Schlue<sup>2</sup>, K. Deterding<sup>3</sup>, T. Hellms<sup>1</sup>, S. Schuler-Lüttmann<sup>4</sup>, A. Schwarz<sup>5</sup>, M. Manns<sup>6</sup>, M. Cornberg<sup>7</sup>, H. Wedemeyer<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Münster, Medizinische Mikrobiologie, Münster, Deutschland

<sup>5</sup>Med. Hochschule Hannover, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>6</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>7</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie u. Hepatologie, Hannover, Deutschland

<sup>8</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

**HINTERGRUND:** Eine chronische Hepatitis E (HEV) Infektion wurde bislang nur in transplantierten Patienten oder in Patienten mit HIV Infektion beschrieben. Außerhalb dieser scharf abgegrenzten Patientengruppen existieren weltweit nur vereinzelte Fallbeschreibungen über eine persistierende Hepatitis E Virämie. **METHODEN:** Wir beschreiben eine Fallserie von 3 Patienten mit chronischer HEV Infektion, die nicht transplantiert sind und keine HIV Infektion aufweisen. Alle 3 Patienten stellten sich initial mit seit mehreren Jahren erhöhten Transaminasen unklarer Genese vor. Fall 1 ist ein 29 jähriger Patient mit granulomatöse Polyangiitis der mit Mycophenolat (1500 mg täglich) und Prednisolon (7,5 mg tgl.) behandelt wurde. Im Rahmen der Abklärung wurde ein positiver HEV-RNA Befund erhoben. Eine Analyse von eingelagerten Proben konnte eine persistierende Infektion für mehr als 1 Jahr nachweisen. Der Patient erhielt eine Therapie mit Ribavirin (RBV) über 5 Monate (1000 mg tgl., im Verlauf aufgrund einer Anämie auf 800 mg tgl. reduziert). Eine Kontrolle 6 Monate nach Therapieende zeigte normale Transaminasen und eine negative HEV-RNA im Sinne eines dauerhaften virologischen Ansprechens. Fall 2 ist ein 34 jähriger Patient mit einer retroperitonealen Fibrose, der Prednisolon (6mg tgl.) und Sirolimus (4 mg tgl.) erhielt. Nachdem der Verdacht einer HEV Infektion gestellt wurde, konnte in eingelagerten Proben anhand von HEV-RNA die Diagnose einer chronischen HEV Infektion bestätigt werden. Eine Therapie mit RBV (1000 mg tgl.) über 5 Monate führte zur Normalisierung der Transaminasen und negativem HEV-RNA Nachweis. Bei dem Fall 3 handelt es sich um einen 48 jährigen Patienten, der keine immunsuppressive Medikation einnahm. Eine Leberbiopsie, die den Nachweis einer überwiegend lymphoplasmatischen Infiltration zeigte, führte zu der Verdachtsdiagnose einer Autoimmunhepatitis. Allerdings konnte serologisch die Diagnose bei fehlenden Autoantikörpern nicht bestätigt werden. Die weitere Aufarbeitung des Falles zeigte einen unklaren CD4 T-Zell Defekt. Eine HIV Infektion konnte ausgeschlossen werden. Die Analyse von eingelagerten Blutproben konnte eine Virämie seit mehr als 2 Jahren belegen. Eine eingeleitete Therapie mit Ribavirin führte nach 4 Wochen zu negativen HEV-RNA Nachweisen, zum aktuellen Zeitpunkt ist die Therapie jedoch noch nicht abgeschlossen. **ZUSAMMENFASSUNG:** Diese 3 Fälle zeigen, dass die Evaluation von chronischen erhöhten Transaminasen einen Test auf HEV beinhalten sollte, insbesondere vor Diagnosestellung einer Autoimmunhepatitis und bei Patienten mit immunsuppressiver Medikation. Die Diagnose einer chronischen Hepatitis E Infektion in Patienten ohne HIV Infektion oder immunsuppressiver Medikation sollte zur Abklärung möglicher unbekannter Immundefekte führen. Die off-label Therapie mit Ribavirin scheint eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit zu sein, jedoch sind die Erfahrungswerte begrenzt.

## P141

### Einfluss eines genetischen Polymorphismus des NTCP-Rezeptors auf die Hepatitis B Virus (HBV) Infektion

J. Dietz<sup>1</sup>, V. Knop<sup>1</sup>, J. Vermehren<sup>1</sup>, C. Füller<sup>1</sup>, D. Perner<sup>1</sup>, D. Hüppe<sup>2</sup>, S. Mauss<sup>3</sup>, S. Zeuzem<sup>1</sup>, C. Sarrazin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Medizinische Klinik<sup>1</sup>, Frankfurt am Main, Deutschland

<sup>2</sup>Ärztzhaus am Evangelischen Krankenhaus Herne, Herne, Deutschland

<sup>3</sup>Gemeinschaftspraxis, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund:** Der Natrium/Gallensäure-Co-Transporter (auch: Na+/Taurocholat-cotransportierendes Peptid, NTCP) wird durch das SLC10A1-Gen kodiert und transportiert Gallensäure in die Leber. Kürzlich wurde entdeckt, dass dieser Transporter auch als Rezeptor für HBV (Hepatitis B Virus) und HDV (Hepatitis D Virus) fungiert. Interessanterweise resultiert ein einzelner Nukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) innerhalb des SLC10A1-Gens in einer S267F Variante des NTCP-Rezeptors, welche mit einem Verlust der Transportfunktion bei Menschen asiatischer Abstammung assoziiert ist. In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen der S267F Variante bei HBV-infizierten Patienten in Korrelation mit der HBV-Replikation untersucht. **Methoden:** Patienten mit einer niedrig replikativen chronischen HBV-Infektion (HBV-DNA <100000 IU/mL und positives Hepatitis B Oberflächenantigen, HBsAg), die keine antivirale Therapie erhalten, wurden in eine prospektive, longitudinale Studie eingeschlossen. Es wurde Blut zum Zeitpunkt baseline und bei den jährlichen Verlaufsuntersuchungen abgenommen um virologische und biochemische Parameter zu analysieren. Es erfolgte einer SNP-Genotypisierung (aktuell n=221 Patienten) der S267F NTCP-Variante innerhalb des SLC10A1-Gens (rs2296651). **Ergebnisse:** Die Patientenkohorte besteht gegenwärtig aus 108 Kaukasiern (49%), 65 Arabern (29%), 33 Asiaten (15%) und 15 Afrikanern (7%). Alle Patienten nicht-asiatischer Abstammung waren homozygote Träger der Wildtyp S267 NTCP-Variante. Die heterozygote S267F Variante wurde ausschließlich bei Asiaten mit einer Prävalenz von 22% (6/33 Individuen) nachgewiesen. Bei asiatischen Patienten mit der S267 Variante betrug zu baseline die mediane HBV-DNA Konzentration 448 IU/mL im Vergleich zu 212 IU/mL bei heterozygoten Trägern der S267F Variante (p=0.5). Die mediane HBsAg Konzentration lag im Vergleich dazu bei 870 IU/mL beziehungsweise bei 402 IU/mL (p=0.3). Insgesamt war bei asiatischen Patienten keine Korrelation bestimmter NTCP-Rezeptorvarianten mit der HBV-DNA oder der HBsAg Konzentration weder zu baseline noch während der Verlaufsuntersuchungen nach 1 bis 3 Jahren nachweisbar. **Zusammenfassung:** Die mutierte S267F Variante des NTCP-Rezeptors konnte ausschließlich bei asiatischen Patienten mit einer niedrig replikativen chronischen Hepatitis B detektiert werden und korrelierte nicht mit der HBV-DNA oder der HBsAg Konzentration. Somit übt diese NTCP-Rezeptorvariante keinen direkten Einfluss auf die HBV-Replikation aus.

## P142

### Symptoms of anxiety and depression are frequent in patients with acute hepatitis C and are not associated with the disease severity

K. Deterding<sup>1</sup>, N. Grüner<sup>2</sup>, P. Buggisch<sup>3</sup>, P. Galle<sup>4</sup>, U. Spengler<sup>5</sup>, H. Hinrichsen<sup>6</sup>, T. Berg<sup>7</sup>, A. Pothoff<sup>8</sup>, N. Malek<sup>9</sup>, A. Großhennig<sup>10</sup>, A. Koch<sup>11</sup>, H. Diepolder<sup>12</sup>, S. Lüth<sup>13</sup>, S. Feyerabend<sup>14</sup>, M. Jung<sup>12</sup>, M. Rogalska-Taranta<sup>1</sup>, V. Schlaphoff<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>15</sup>, M. Manns<sup>16</sup>, H. Wedemeyer<sup>17</sup>, J. Wiegand<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, <sup>1</sup>. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsmedizin Mainz, <sup>1</sup>. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik, Bonn, Deutschland

<sup>6</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Kiel, Deutschland

<sup>7</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gastroenterologie & Hepatologie, Berlin, Deutschland

<sup>8</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>9</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland

<sup>10</sup>Institut für Biometrie, Hannover, Deutschland

<sup>11</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Hannover, Deutschland

<sup>12</sup>Klinikum Großhadern - LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik I, München, Deutschland

<sup>13</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland

<sup>14</sup>Kompetenznetz Hepatitis, Hannover, Deutschland

<sup>15</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie u. Hepatologie, Hannover, Deutschland

<sup>16</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>17</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>18</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Leipzig, Deutschland

Patients with acute hepatitis C virus (HCV) infection can be treated with an interferon alpha based therapy if a confirmed diagnosis of severe psychiatric disorders has been excluded. However, frequency and intensity of anxiety and depression in patients with acute hepatitis C has not been investigated yet. We applied the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) within a prospective clinical trial. **Methods:** Data were analysed from the German Hep-Net-Acute HCV-III study which was designed as a prospective, randomized trial in patients with symptomatic acute hepatitis C comparing the efficacy and safety of immediate PEG-IFNa-2b monotherapy versus delayed treatment with PEG-IFNa-2b plus ribavirin starting 12 weeks after randomisation in patients who were still HCV-RNA positive (Lancet Infect Dis., Epub 2013 Mar 22). All asymptomatic patients were assigned to early PEG-IFNa-2b treatment. Patients with a confirmed diagnosis of psychiatric disorders (e.g. severe depression) and ongoing i.v. drug abuse were excluded. To identify symptoms of anxiety and depression we used the Hospital Anxiety and Depression Scale which is divided in an anxiety (HADS-A) and a depression subscale (HADS-D) both containing seven items. The maximum HADS score is 21 and more than 8 points in each subscale are considered clinically relevant. HADS data were prospectively collected at baseline, end of treatment and at the end of the study. **Results:** At baseline, an HADS- A and HADS-D above 8 were observed

in 23 (22%, mean 5; range 0-16) and 12 (12%; mean 4; range 0-19) of 103 patients. Antiviral therapy did not influence the severity and intensity of anxiety as 24% of patients had HADS-A above 8 at the end of therapy. Of note, the depression subscale HADS-D did not increase during antiviral therapy and only 5 patients with a normal HADS-D before therapy showed a score above 8 after the end of treatment. Symptoms of anxiety and depression did not correlate with severity of disease as investigated by ALT and bilirubin levels. A gender or HCV-genotype related difference was not observed, either. Sustained virological response did not influence HADS-A and HADS-D. HADS data from 8 of 21 patients (38%) who were lost to follow-up before the end of therapy were available, only one of these patients had an HADS-A and HADS-D above 8 at baseline. **Conclusion:** Symptoms of anxiety and depression are frequent in patients with symptomatic and asymptomatic acute HCV infection and are independent of the severity of disease. However, HADS does not seem to be associated with lost to follow-up both in immediate as well as in delayed treatment.

### P143

#### Überbehandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2/3 mit RVR und niedriger Viruslast zu Baseline: Erfahrungen aus einem großen multizentrischen Register in Deutschland

B. Heidrich<sup>1</sup>, S. Wiegand<sup>1</sup>, J. Petersen<sup>2</sup>, H. Hinrichsen<sup>3</sup>, R. Link<sup>4</sup>, B. Möller<sup>5</sup>, K. Böker<sup>6</sup>, G. Teuber<sup>7</sup>, H. Klinker<sup>8</sup>, E. Zehnter<sup>9</sup>, U. Naumann<sup>10</sup>, H. Busch<sup>11</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Asklepios Klinik St. Georg, Leberzentrum Hamburg im Institut für Interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Deutschland

<sup>3</sup>Gastroenterologische Schwerpunktpraxis, Kiel, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinisches Versorgungszentrum Offenburg GmbH, Offenburg, Deutschland

<sup>5</sup>Internistische Schwerpunktpraxis, Berlin-Kreuzberg, Deutschland

<sup>6</sup>Leberpraxis Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>7</sup>Internistische Praxis, Frankfurt, Deutschland

<sup>8</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Infektiologie, Würzburg, Deutschland

<sup>9</sup>Praxis für Gastroenterologie, Dortmund, Deutschland

<sup>10</sup>Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin, Deutschland

<sup>11</sup>Infektiologische Gemeinschaftspraxis, Münster, Deutschland

<sup>12</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie u. Hepatologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund und Ziel:** Leitlinien wurden eingeführt, um Patienten effektiv zu behandeln und um unnötige Nebenwirkungen durch Überbehandlungen oder falsche Behandlungen zu vermeiden. Wir haben daher Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die mit dem Genotyp 2 oder 3 infiziert sind und die mit pegyliertem Interferon-alpha (peg-IFN) und Ribavirin (RBV) behandelt wurden, analysiert inwiefern sie entsprechend der gültigen deutschen Leitlinie behandelt wurden [Sarrazin C et al., Z Gastroenterol. 2010]. **Methoden:** Zwischen Juni 2008 und Dezember 2012 wurden insgesamt 1006 Patienten in 152 Zentren in Deutschland in das Hepatitis C Genotyp 2/3 Register rekrutiert. Von den 1006 Patienten begannen 959 (95%) eine Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin. **Ergebnisse:** Insgesamt erreichten 573 Patienten eine RVR (rasches virologisches Ansprechen; HCV RNA <15 IU/ml an Woche 4) während 226 eine non-RVR hatten. In den übrigen 160 Patienten wurde zu Woche 4 ein inadäquater Assay benutzt oder es wurde keine HCV RNA bestimmt. Aufgrund der guten Ausgangssituation (Baseline HCV-RNA <800.000 IU/ml, keine Zirrhose und RVR) waren 283 Patienten entsprechend der Leitlinie Kandidaten für eine verkürzte Therapie von nur 16 Wochen anstatt der üblichen 24 Wochen. Allerdings wurden in unserem Register 65% der Patienten mit Verkürzungsoption länger als 16 Wochen behandelt. Dies führte zu zusätzlichen Kosten von

etwa 900.000€ nur im Bereich der Kosten für die Medikation. Interessanterweise waren die SVR Raten nicht signifikant unterschiedlich zwischen denen, die 16 Wochen und denen die länger als 16 Wochen behandelt wurden (Intention-to-treat (ITT)-Analyse: 71% vs. 74%; p=0.66; Per protocol (PP)-Analyse: 93% vs. 96%; p=0.40). 260 Patienten mit hoher Viruslast zu Baseline und RVR wurden im Median für 24 Wochen entsprechend der Empfehlungen der gültigen Leitlinie behandelt (SVR ITT-Analyse: 61% und PP-Analyse: 95%). Patienten ohne RVR (mediane Behandlungsdauer 24 Wochen) hatten signifikant niedrigere SVR Raten als Patienten mit RVR (ITT-Analyse: 36% vs. 60%; p<0.001; PP-Analyse: 77% vs. 95%; p<0.001). **Schlussfolgerungen:** Im klinischen Alltag werden häufig zu Beginn einer antiviralen Therapie oder während der Therapiephase entweder keine Viruslast bestimmt oder es werden inadäquate Assays verwendet, so dass eine Therapieverkürzung aufgrund fehlenden oder ungenauen Werte nicht möglich ist. Zusätzlich wurden viele Patienten länger therapiert obwohl sie für eine 16-wöchige Therapie geeignet waren. Dies führte zu deutlich höheren Behandlungskosten, ohne die Heilungsraten zu verbessern. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne RVR eine intensivere Therapie von mindestens 24 Wochen benötigen. Unsere Studie zeigt, dass eine Leitlinien-gerechte Therapie sehr wichtig ist, insbesondere in den nächsten Jahren mit der Zulassung der neuen direkt antiviralen Medikamente und den dadurch entstehenden unterschiedlichen Therapieschemata.

### P144

#### ANTI-HDV-IGM LEVELS AS A MARKER OF DISEASE ACTIVITY AND RESPONSE TO PEGYLATED INTERFERON- $\alpha$ BASED THERAPY IN HEPATITIS DELTA

A. Wrancé<sup>1</sup>, C. Yurdaydin<sup>2</sup>, B. Heidrich<sup>1</sup>, S. Ernst<sup>3</sup>, A. Koch<sup>3</sup>, B. Calle Serrano<sup>1</sup>, F. Caruntu<sup>4</sup>, M. Curescu<sup>5</sup>, K. Yalcin<sup>6</sup>, S. Gürel<sup>7</sup>, S. Zeuzem<sup>8</sup>, A. Erhardt<sup>9</sup>, S. Lüth<sup>10</sup>, G. Papatheodoridis<sup>11</sup>, B. Bremer<sup>1</sup>, J. Stift<sup>12</sup>, J. Kirschner<sup>1</sup>, K. Port<sup>1</sup>, M. Cornberg<sup>1</sup>, H. Dienes<sup>13</sup>, S. Hardtke<sup>13</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Ankara University Medical Faculty, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institute for Biometry, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Institutul de Boli Infectioase, Bucharest, Romania

<sup>5</sup>Spitalul Clinic de Boli Infectioase si, Timisoara, Romania

<sup>6</sup>Dicle University Medical Faculty, Diyarbakir, Turkey

<sup>7</sup>Uludag University Medical Faculty, Bursa, Turkey

<sup>8</sup>Johann Wolfgang Goethe-Universität, Direktor der Medizinischen Klinik I, Frankfurt am Main, Deutschland

<sup>9</sup>Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut f. Tropenmedizin, Düsseldorf, Deutschland

<sup>10</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg, Deutschland

<sup>11</sup>Athens University School of Medicine, Athen, Griechenland

<sup>12</sup>Medical University of Vienna, Wien, Österreich

<sup>13</sup>HepNet Study-House, Hannover, Deutschland

**INTRODUCTION:** Hepatitis delta frequently leads to liver cirrhosis and hepatic decompensation. Given the limited treatment options with only 20-30% of patients responding to (PEG-) interferon (IFN)- $\alpha$ -based therapies and the numerous and burdensome side effects, therapy should be carefully chosen. Therefore there is a need for biomarkers to determine disease activity and response to therapy. We aimed to investigate if anti-HDV-IgM levels correlate with disease activity and response to PEG-IFN- $\alpha$ -based therapy in HDV infection. **METHODS:** We investigated baseline samples of 120 HDV-infected patients recruited in the HIDIT-2 trial that enrolled patients in Germany, Greece, Turkey and Romania (Yurdaydin et al., AASLD 2012). Evaluation of liver biopsies was performed by a central pathologist. HDV-RNA, HBsAg and HBV-DNA levels were determined in one laboratory.

Anti-HDV-IgM-testing was performed using the ETI-DELTA-IGMK-2 assay (Diasorin). Out of these 120 patients we selected a subgroup of 22 patients who were treated with PEG-IFNa-based therapy for repeated anti-HDV-IgM testing. Out of this 11 patients tested negative for HDV-RNA after 48 weeks of treatment (responder). The other 11 patients did not show any significant virological HDV-RNA decline at week 48 (nonresponder). RESULTS: Anti-HDV-IgM correlated with histological inflammatory ( $p < 0.01$ ) as well as with biochemical disease activity (ALT and AST  $p < 0.01$ ) and is associated with the stage of liver disease ( $p < 0.01$ ). Before therapy, anti-HDV-IgM levels did not differ between patients responding to therapy and nonresponder patients. However, anti-HDV-IgM levels significantly declined from baseline to week 96 of therapy in virological responder patients whereas anti-HDV-IgM OD values remains unchanged or even increased in most of the nonresponders. Antibody declines became evident already during week 24 of therapy in responding patients (responder vs. nonresponder W24  $p=0.05$ ; W48  $p < 0.01$ ; W96  $p=0.02$ ). At week 24 ten out of 11 virological responders had an anti-HDV-IgM decline while this was only the case in five out of 11 nonresponders patients. **CONCLUSIONS:** Anti-HDV-IgM testing is a cheap and reliable marker providing valuable additional information on disease activity in hepatitis delta. Moreover, anti-HDV-IgM testing could be used as an on-treatment marker for response to individualize treatment and to avoid unnecessary exposure to PEG-IFNa. The value of this marker needs to be validated in larger studies.

## Gastroenterologie/Hepatology

### P145

#### Prädiktive Bedeutung von Proteinen des VEGFR- und EGFR- assoziierten Signalweges bei Patienten mit Stadium II/III kolorektalem Karzinom unter adjuvanter Chemotherapie mit 5-FU, Leucovorin +/- Irinotecan

T. Thomaidis<sup>1</sup>, A. Maderer<sup>1</sup>, M. Kornmann<sup>2</sup>, S. Bauer<sup>1</sup>, M. Trautmann<sup>1</sup>, M. Schwarz<sup>1</sup>, W. Neumann<sup>1</sup>, A. Formentini<sup>2</sup>, O. Lyros<sup>3</sup>, A. Schad<sup>4</sup>, P. Galle<sup>1</sup>, M. Möhler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz, Deutschland

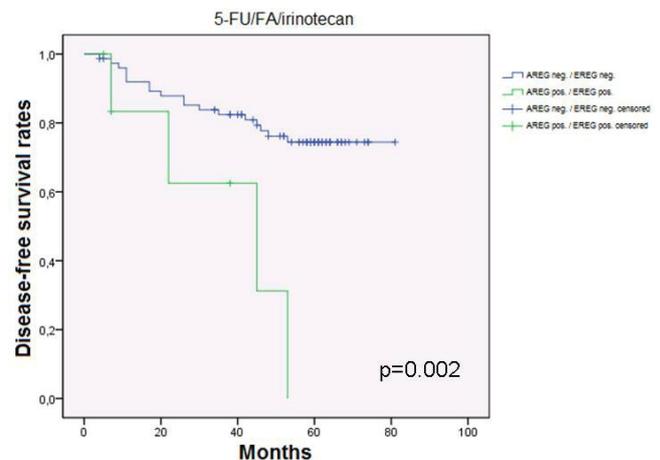
<sup>2</sup>Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeral Chirurgie, Ulm, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Mainz, Deutschland

**Hintergrund:** Die Einführung von molekularen Biomarkern als prä-diktive Faktoren für die palliative Chemotherapie verbesserte die Therapieeffizienz und das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK). Beim Stadium II / III KRK sind allerdings solche prä-diktive Marker noch nicht etabliert. Da die EGFR - und VEGFR- assoziierten Signalwege von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung und Metastasierung des KRK sind, untersuchten wir in einer randomisierten Phase-III- Studie bei Patienten mit Stadium II / III KRK unter adjuvanter Chemotherapie die Korrelation von VEGF-C-, VEGF-D-, VEGFR -3-, HIF-1 alpha-, PTEN-, Amphiregulin (AREG)- und Epiregulin (EREG)- Expression im Bezug auf das Gesamt- (OS) bzw. krankheitsfreie Überleben (DFS). **Methoden:** Tumorgewebe von 269 Patienten aus der 5-FU/FA vs 5-FU/FA/Irinotecan FOGT-4 Phase-III -Studie wurden für VEGF-C, VEGF-D, VEGFR -3, HIF-1 alpha, PTEN, AREG und EREG -Expression untersucht. Die Gewebe wurden mittels Immunhistochemie gefärbt und durch zwei Pathologen, je nach Intensität (Score: 0-3) und Ausmaß der gefärbten Areale (Score: 0-4), ausgewertet. Darüber hinaus wurde eine Überlebensanalyse für alle Patienten in Bezug auf ihre Markerexpression erzeugt. **Ergebnisse:** Patienten mit negativer AREG und EREG Expression hatten ein signifikant längeres DFS im

Vergleich zu den AREG / EREG positiven Patienten ( $p < 0,05$ ). Dieser Überlebensvorteil war noch deutlicher bei AREG-/EREG- Patienten, die 5-FU/FA/irinotecan statt 5-FU/FA als adjuvante Behandlung ( $p=0,002$ ) erhielten. Patienten mit starker PTEN-Expression profitierten wesentlich im Bezug auf OS von einer adjuvanten Behandlung mit Irinotecan als ohne ( $p < 0,05$ ). Patienten mit negativer VEGF-D -Expression zeigten eine Tendenz für verlängertes OS unter Therapie mit 5-FU/FA als unter der dreifachen Therapie ( $p=0,106$ ). Patienten mit mangelnder HIF-1 alpha-Expression hatten bessere DFS-Raten im Vergleich zu HIF- 1 alpha + ( $p=0,007$ ) und profitierten deutlich unter der dreifachen Kombinationstherapie ( $p=0,026$ ). Patienten, die AREG-/EREG-/PTEN + waren, zeigten eine Tendenz für ein besseres OS unter 5-FU/FA/irinotecan als unter 5-FU/FA ( $p=0,071$ ). Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen der Expression der untersuchten Marker, dem Alter oder UICC - Stadium. **Schlussfolgerung:** AREG / EREG negative, PTEN positive und HIF -1 alpha -negative Patienten können von einer adjuvanten Behandlung mit Fluoropyrimidinen und Irinotecan profitieren. Unsere Ergebnisse deuten auf einen prä-diktiven Wert dieser Biomarker für die adjuvante Chemotherapie mit 5-FU/FA/Irinotecan bei Patienten mit Stadium II / III kolorektalem Karzinom hin.



Gesamtüberleben bei Patienten unter 5-FU/FA/Irinotecan im Bezug auf EREG/AREG

### P146

#### TERLIPRESSIN-INDUZIERTER HYPONATRIÄMIE BEI DER THERAPIE VON ÖSOPHAGUSVARIZEN-BLUTUNG ODER HEPATORENALEM SYNDROM IST MIT DEM THERAPIEANSPRECHEN ASSOZIIERT

M. Nguyen-Tat<sup>1</sup>, E. Götz<sup>1</sup>, J. Heeren<sup>1</sup>, V. Sivanathan<sup>1</sup>, P. Ploch<sup>1</sup>, D. Sollinger<sup>1</sup>, M. Wörns<sup>1</sup>, P. Galle<sup>1</sup>, J. Marquardt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, <sup>1</sup>. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

**Hintergrund:** Terlipressin ist ein Vasopressin-Prodrug, das bei der Behandlung des hepatorenenalen Syndroms (HRS) sowie der akuten Ösophagusvarizen-Blutung (ÖVB) bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt wird. Trotz des weit verbreiteten Einsatzes bleibt der Einfluss von Terlipressin auf die Serum-Natriumkonzentration weitgehend unbekannt. **Methodik:** 50 Zirrhose-Patienten mit konsekutiv 62 Episoden eines HRS (52 Episoden; 84%) oder einer ÖVB (10 Episoden; 16%) wurden mit Terlipressin behandelt und prospektiv ausgewertet. Klinische und laborchemische Parameter unter Terlipressin wurden im Hinblick auf die Inzidenz von Hyponatriämie sowie auf ihre Eignung als prä-diktive Faktoren für ein Therapieansprechen evaluiert. **Ergebnisse:** Das mediane prospektive Follow-up betrug  $93 \pm 61.1$  Tage. Die Terlipressin-Behandlung erzielte sehr hohe klinische Ansprechraten sowohl bei HRS als auch bei ÖVB (65%; 100%) und

eine exzellente 3-Monats-Überlebensrate (73%; 100%). Eine Hyponatriämie trat während 13 Terlipressin-Episoden auf (21%; 8 HRS vs. 5 ÖVB). Das Auftreten einer Hyponatriämie war weder mit Dauer oder Dosierung der Terlipressin-Behandlung noch mit dem Schweregrad der zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankung verbunden. Eine univariate Analyse ergab, dass jüngeres Alter und die ÖVB signifikant mit einem relevanten Abfall des Serum-Natriums assoziiert sind. Das Auftreten einer Hyponatriämie war ferner mit einem klinischen Ansprechen auf die Terlipressin-Therapie vergesellschaftet ( $p=0.043$ ). **Schlussfolgerungen:** Eine Terlipressin-induzierte Hyponatriämie ist häufig und stellt einen möglichen prädiktiven Faktor für das klinische Ansprechen auf die Therapie dar. Sie entwickelt sich bevorzugt in jüngeren Patienten mit ÖVB. In weiteren Untersuchungen wird zu klären sein, welche Relevanz der Terlipressin-induzierten Hyponatriämie im klinischen Alltag zukommt.

**P147**  
**Erfolgreiche Behandlung eines M. Ménériet mit dem EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab**

H. Nietsch<sup>1</sup>, T. Ehnert<sup>1</sup>, O. Stuber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Med Klinik<sup>1</sup>, Halle, Deutschland

**Hintergrund:** Als Morbus Ménériet (hypertrophische Gastropathie Ménériet, Ménériet-Riesenfaltengastritis, nach Pierre E. Ménériet, 1859–1935) bezeichnet man die Vergrößerung der Schleimhautfalten des Magens mit Verbreiterung des schleimbildenden Epithels mit konsekutiver Atrophie der Haupt- und Belegzellen. Histologisch zeigt sich eine ausgeprägte foveoläre Hyperplasie. Oft kommt es dabei auch zum enteralen Eiweißverlustsyndrom. Eine Standardtherapie existiert bis dato nicht; es gibt jedoch einige Fallserien zum erfolgreichen Einsatz eines monoklonalen Antikörpers, gegen den Rezeptor des Wachstumsfaktors EGF (Epidermal-Growth-Factor) (NEJM 2000; 343: 1697-1701). **Kasuistik:** 48-jähriger Patient mit Dyspepsie seit 3 Jahren und progredienten Unterschenkelödemen. BMI 34. Gesamtserumprotein auf 60g/l erniedrigt. Helicobacter-Serologie negativ. Leichte Besserung der Beschwerden unter PPI-Therapie. ÖGD: Ausgeprägte Riesenfalten bis zu 12mm im Magencorpus; 5 Schlingenbiopsien werden entnommen. EUS: Verdickung der Magenwand auf 9 mm bedingt durch Verbreiterung der Mukosa und Submukosa; begleitende paragastrische Lymphadenopathie. Histologie: Zystisch erweiterte Drüsen und foveoläre Hyperplasie i.S. einer Riesenfaltengastropathie (M. Ménériet). **Therapie:** Bei der anhaltenden Beschwerdesymptomatik und fortbestehendem enteralem Eiweißverlust wurde dem Patienten der off-label Einsatz von Cetuximab (monoklonaler EGFR-Ak) analog der Vanderbilt University/Nashville/Tennessee-Arbeitsgruppe empfohlen und nach umfänglicher Aufklärung in 4. Dosen im Abstand von einer Woche intravenös appliziert (Loading dose 400mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von 250mg/m<sup>2</sup>). Begleitend erhielt der Patient eine Hautprophylaxe mit Pliazon Creme. Die Therapie wurde bis auf einen leichten Hautausschlag nach der 2. Gabe gut vertragen. Die Magenbeschwerden bildeten sich komplett zurück. Eine Kontroll-ÖGD 8 Wochen nach Therapiende zeigte nun einen Normalbefund. In der Histologie bestand lediglich eine leichte chronische Gastritis fort. Der Patient ist auch 6 Monate nach Beendigung der Therapie beschwerdefrei. **Schlussfolgerung:** Eine gegen den EGF-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörpertherapie scheint uns ein erfolgversprechender Therapieansatz bei Patienten mit symptomatischer Ménériet Erkrankung.

**P148**  
**Prädiktion des Ansprechens auf direkt-/antivirale Therapie bei Hepatitis C Virus Genotyp 1, 2, 3 und 4 infizierten Patienten - hält IFN-L4 was es verspricht?**

S. Susser<sup>1</sup>, C. Lange<sup>1</sup>, N. Hamdi<sup>2</sup>, T. Berg<sup>3</sup>, D. Perner<sup>1</sup>, S. Zeuzem<sup>1</sup>, C. Sarrazin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik<sup>1</sup>, Frankfurt/Main, Deutschland

<sup>2</sup>German University in Cairo, Department of Pharmacology and Toxicology, Kairo, Ägypten

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Klinik für Gastroenterologie & Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Der TT/ $\Delta$ G-Polymorphismus, stromaufwärts von IL28B (IFN-L3) gelegen, wurde kürzlich als erste mögliche funktionelle Variante identifiziert, welche zur Expression des IL28B Gens führt. Das  $\Delta$ G-Allel zeichnet sich hierbei verantwortlich für die Expression von IFN-L4, dieses wiederum ist mit einer Beeinträchtigung der Ausheilung einer HCV Infektion assoziiert. Die Vorhersagekraft für das Therapieansprechen bei HCV Genotyp 1, 2/3 und 4 infizierten Patienten, welche mit Telaprevir (TPR) und/oder (pegyliertem) Interferon-alpha (PEG-IFN $\alpha$ )/Ribavirin (RBV) behandelt wurden, ist bisher unklar. **Methode:** Der IFN-L4 Genotyp (Gt) (ss469415590) und die IL28B/IFN-L3 Genotypen (rs12979860 und rs8099917) wurden in Patienten mit chronischer HCV Gt1 (n=385), 2/3 (n=267), and 4 (n=197) Infektion bestimmt. Anschließend wurden die Genotypen im Hinblick auf dauerhaftes Ansprechen (SVR) auf antivirale Therapie (PEG-IFN $\alpha$ /RBV oder TPR+PEG-IFN $\alpha$ /RBV (n=79)) analysiert. Als Kontrollen wurden gesunde Probanden aus Deutschland und Ägypten (n=283)/(n=96) eingeschlossen. **Ergebnisse:** Der ss469415590 TT/ $\Delta$ G Genotyp ist assoziiert mit SVR bei HCV Gt1 Dual- aber nicht bei Triple-Therapie und bei Gt2/3, aber nicht Gt4 infizierten Patienten ( $p<0.001$ ;  $p=0.775$ ;  $p=0.020$ ;  $p=0.157$ ). Wie bereits für rs12979860 CC gezeitigt, ist ss469415590 TT assoziiert mit einer höheren Ausgangsviruslast bei Gt1 Dual und Gt2/3 Patienten ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ). Bei unseren HCV Gt1 infizierten Patienten, die mit einer Triple-Therapie (TPR+PEG-IFN $\alpha$ /RBV) behandelt wurden, ist das Ansprechen weder durch ss469415590, noch durch rs12979860 signifikant vorhersagbar ( $p=0.775/0.287$ ). **Schlussfolgerung:** Die Vorhersage des virologischen Ansprechens auf eine Dual-Therapie bei HCV Gt1 und Gt2/3 Patienten ist durch Genotypisierung von rs12979860 oder ss469415590 gleichermaßen möglich. Bei HCV Gt4 infizierten Patienten hingegen ist nur IFN-L3 nicht aber IFN-L4 mit dem Therapieansprechen assoziiert. Gar keine Assoziation zeigte sich für unsere Triple-Therapie Kohorte, die sich hauptsächlich aus ehemaligen Relapse- oder Non-Responder-Patienten zusammensetzt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz eventueller funktionaler Eigenschaft, die Vorhersagekraft des Therapie-Ansprechens von IFN-L4 der von IFN-L3 nicht überlegen ist.

**P149**  
**Kurz- und Langzeitverlauf von Patienten mit Autoimmunhepatitis**

M. Kirstein<sup>1</sup>, E. Seibel<sup>1</sup>, E. Heinrich<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, A. Vogel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung, die durch Toleranzverlust gegenüber dem hepatozellulären Epithel gekennzeichnet ist. Das Ziel dieser Studie war die Charakterisierung eines großen Patientenkollektivs mit AIH und die Evaluierung des Einflusses von klinischen, serologischen und genetischen Merkmalen auf den Kurz- und Langzeitverlauf im Sinne von Remission, Rezidiv, gesamt- und Lebertransplantations(LT)-freiem Überleben. **Methoden:** 402 Patienten mit AIH aus der Medizinischen Hochschule Hannover wurden zwischen 2000 und 2012 in die Studie eingeschlossen mit einem

Follow-Up von durchschnittlich 11,1 Jahren. 324 Patienten erfüllten mit vorliegender Histologie die Kriterien einer definitiven und 78 einer wahrscheinlichen AIH nach dem International Autoimmune Hepatitis Group Scoring System. HLA-Genotypisierung erfolgte in 288 Patienten mit AIH und 399 Kontrollpatienten ohne AIH (gesunde Blutspender) mittels Sequenzierung. Bei 372 Patienten wurden AIH-relevante Laborwerte vom letzten Follow-up analysiert. **Ergebnisse:** Die meisten Patienten wurden als AIH Typ 1 (68%) klassifiziert, gefolgt von Typ 3 (20%) und 2 (9%) (3% Typ Non-1/2/3). Das durchschnittliche Alter der Erstdiagnose war 39 (2-78) Jahre, aber signifikant früher bei Typ 2-Patienten mit durchschnittlich 25 Jahren (4-68,  $p < 0,001$ ). Patienten mit AIH waren signifikant häufiger positiv für die HLA-Allele DRB1\*03:01 und \*04:01 als die Kontrollpatienten ( $p < 0,01$ ). DRB1\*11:01 und DRB1\*07:01 wurden signifikant häufiger in der Kontrollgruppe bestimmt ( $p < 0,01$ ). 24% des Gesamtkollektivs und 36% von Patienten mit Erstmanifestation im Kindesalter lag eine Leberzirrhose bei Erstdiagnose vor. Die Mehrheit der Patienten erhielt eine medikamentöse Therapie (82%). Von den zunächst nicht therapierten Patienten erhielten 83% im Verlauf eine immunsuppressive Therapie. DRB1\*04:01 positive Patienten hatten eine geringere Rezidivrate nach kompletter Remission und ein signifikant besseres gesamtes und LT-freies Überleben (HR 0,41;  $p = 0,02$ ). Bei Typ 3 und DRB1\*03:01 positiven Patienten sowie Patienten mit früher Erstdiagnose traten am häufigsten Rezidive auf. Bei Erstdiagnose jüngere Patienten benötigten am häufigsten eine LT. Laborchemisch fand sich bei Patienten vor LT eine signifikant schlechtere Leberfunktion gemessen an CHE, Quick, Bilirubin und Albumin sowie höhere IgGs im Vergleich zu Nicht-Transplantierten, keine Unterschiede fanden sich für die übrigen klinischen, serologischen und genetischen Subgruppen. **Schlussfolgerung:** Insgesamt ergeben sich im Langzeitverlauf keine klinisch wichtigen Unterschiede in den serologischen (Typ 1, 2 und 3) Subgruppen. Die DRB1\*04:01 positive Kohorte wies einen signifikant besseren Kurz- und Langzeitverlauf auf. Bei Erstdiagnose jüngere Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Rezidive und Leberversagen mit Notwendigkeit einer LT.

#### P150

##### **In-hospital endoscopic Helicobacter pylori testing (HpT) offers a great potential for cost-efficiency compared with conventional histologic assessment**

M. Raithel<sup>1</sup>, A. Hagel<sup>1</sup>, H. Albrecht<sup>1</sup>, A. Nägel<sup>1</sup>, S. Raithel<sup>1</sup>, M. Neurath<sup>1</sup>, P. Konturek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik<sup>1</sup>, Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup>Thüringen Klinik Saalfeld, Akad. Lehrkrankenhaus Univ. Jena, Medizinische Klinik, Saalfeld, Deutschland

*Helicobacter pylori* (Hp) is a known infectious trigger of type B gastritis in man and classified as a carcinogen by the World Health Organization. Therefore, multiple indications for HpT are given in clinical practice, but restricted reimbursement and economic considerations may reduce compliance of physicians to comply with current guidelines. The aim of this study was to compare histological HpT as gold standard versus two commercially available endoscopic tests using stomach biopsies (A=HUT Pronto Dry MIC, France; B = FD Urea Ultrafast test, Frost Diagnostika, Germany) in terms of diagnostic efficacy, completeness of findings and economic differences. Biopsies were taken from antrum and corpus in 14 patients with Irritable Bowel Syndrome, dyspepsia or diarrhoea. 3/14 patients (21.4%) were found to be Hp-positive, while 11/14 (78.6%) were Hp-negative with no differences between histological assessment and both tests for endoscopic HpT. However, the test result from endoscopic HpT was available within the recovery time of the patient after endoscopy (A < 12 min, B < 30min), whereas routine histologic findings were finished after 36 hours. Interestingly, pure endoscopic HpT for positive/negative Hp colonization related to one

stomach location was significantly less expensive [EU] in this small cohort (A 56, B 42), while routine histology (between 18.5 – 24EU) amounted to 285.60. The time necessary for endoscopic HpT was 120 sec and 152 sec for A/B, while documentation for histology needed only 38sec. Moreover, control of eradication with initial HpT at the beginning of the endoscopy provided often rapid results before the end of the endoscopy, thus allowing in recurrent Hp colonization biopsy taking for resistance testing, sparing one further endoscopy as when depending on routine histology. Nowadays, endoscopic HpT with currently available tests yields the same results as histology, but has a clear economic advantage when only pure Hp colonization is required, when no further immunohistologic characterization or neoplasia characterization is necessary. Thus, endoscopists may further reduce costs during gastroscopy in large scale in-hospital testing when using endoscopic HpT, adequately adapting this test to indication, mucosal appearance, medication and/or the necessity for Hp strain differentiation in certain individuals.

#### P151

##### **Effizienz und Nutzen der Bestimmung des IFN-Lambda3 und IFN-Lambda4 Genotyps in Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2/3 im klinischen Alltag**

S. Wiegand<sup>1</sup>, B. Heidrich<sup>1</sup>, S. Susser<sup>2</sup>, A. Stoehr<sup>3</sup>, K. Böker<sup>4</sup>, N. Grigorian<sup>5</sup>, R. Zchoval<sup>6</sup>, R. Link<sup>7</sup>, U. Naumann<sup>8</sup>, C. John<sup>9</sup>, A. Lohse<sup>10</sup>, P. Malfertheiner<sup>11</sup>, H. Carls<sup>12</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, H. Wedemeyer<sup>1</sup>, C. Sarrazin<sup>2</sup>, M. Cornberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik<sup>1</sup>, Frankfurt/Main, Deutschland

<sup>3</sup>Asklepios Klinik St. Georg, <sup>1</sup> Medizinische Abteilung, Hamburg, Deutschland

<sup>4</sup>Leberpraxis Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum des Saarlands, Klinik für Innere Medizin II, Saarbrücken, Deutschland

<sup>6</sup>Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III - Großhadern, München, Deutschland

<sup>7</sup>Medizinisches Versorgungszentrum Offenburg GmbH, Offenburg, Deutschland

<sup>8</sup>Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin, Deutschland

<sup>9</sup>Praxis für Innere Medizin, Berlin, Deutschland

<sup>10</sup>Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Deutschland

<sup>11</sup>Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Zentrum für Innere Medizin, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>12</sup>Praxis für Innere Medizin, Düsseldorf, Deutschland

**Hintergrund und Ziel:** Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP; Single Nucleotide Polymorphism) in der Nähe des Interferon lambda 3 Gens (IFNL3, IL28B) sind mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen (SVR; sustained virological response) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 assoziiert. Kürzlich wurde ein Dinukleotid Rasterschub (Frame shift) in ss469415590 beschrieben, der für das Interferon lambda4 kodiert. Die Bedeutung dieses Dinukleotids bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2/3 ist bisher weitestgehend unklar. In dieser Studie vergleichen wir die Rolle der Polimorphismen von IFNL4 mit IFNL3-(rs12979860) und IFNL3-(rs8099917) auf das Ansprechen auf eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin in Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2/3. **Methoden:** Zwischen Juni 2008 und Dezember 2012 wurden insgesamt 1006 Patienten in 152 Zentren in Deutschland in das Hepatitis C Genotyp 2/3 Register rekrutiert. Von den 1006 Patienten begannen 959 (95%) eine Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin. Eine Genotypisierung erfolgte von IFNL3 (rs12979860, rs8099917; n=641) und von IFNL4 (ss469415590; n=631) aus Serumproben. **Ergebnisse:** Insgesamt er-

hielten wir bei der Genotypisierung aus den Seren bei 641 (92%) bzw. 631 (91%) Patienten ein gültiges Ergebnis. Die Übereinstimmung der Ergebnisse aus der Genotypisierung von EDTA-Blut und Serumproben in den Patienten, bei denen beide Proben vorlagen (n=219), betrug mehr als 96% für beide IFNL3 SNPs. Es fand sich eine starke Korrelation von IFNL3-(rs12979860) mit IFNL4: 99.2% der Patienten mit IFNL3-(rs12979860)-CC hatten den Genotyp TT/TT im IFNL4 (ss469415590)-TT/TT Gen. IFNL3-(rs12979860)-CT war assoziiert mit IFNL4-(ss469415590)-TT/ $\Delta$ G (98.0%) und IFNL3-(rs12979860)-TT war verknüpft mit IFNL4-(ss469415590)- $\Delta$ G/ $\Delta$ G (97.6%). Patienten mit den günstigen IFNL3-(rs12979860 and rs8099917) SNPs (CC vs. non-CC und TT vs. non-TT) hatten signifikant höhere RVR Raten (rasches virologisches Ansprechen; HCV RNA <15 IU/ml an Woche 4) als Patienten mit non-RVR (p<0.0001 für beide SNPs). Allerdings fand sich keine Assoziation von IFNL3 and IFNL4 mit den SVR Raten in Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 2 und 3 (p>0.05). **Schlussfolgerungen:** Die Genotypisierung von IFNL3 aus Seren war sehr effektiv und zeigte in einem hohen Maß übereinstimmende Ergebnisse mit Testungen aus EDTA-Blut. In unserer Studie fanden wir eine hohe Assoziation zwischen IFNL4-(ss469415590) und IFNL3-(rs12979860), so dass wir im klinischen keinen zusätzlichen Nutzen von IFNL4-(ss469415590) bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich antiviraler Therapien bei kaukasischen Patienten mit dem HCV Genotyp 2 und 3 sehen. IFNL3 war mit RVR verknüpft aber nicht mit SVR.

#### P152

##### Vierteljährliche CA19-9 Bestimmungen könnten die Frühdiagnose eines cholangiozellulären Karzinoms bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis verbessern

A. Wannhoff<sup>1</sup>, J. Knierim<sup>1</sup>, C. Rupp<sup>1</sup>, K. Friedrich<sup>1</sup>, K. Weiss<sup>1</sup>, W. Stremmel<sup>1</sup>, D. Gotthardt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin IV, Heidelberg, Deutschland

**Hintergrund:** Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von cholangiozellulären Karzinomen (CCC) und Gallenblasenkarzinomen (GBCA). CA19-9 ist der am häufigsten verwendete Screening-Parameter, bisher sind aber keine Daten zum optimalen Screening-Intervall verfügbar. **Methoden:** In die Studiengruppe wurden PSC-Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose eines CCC oder GBCA eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten lebertransplantierte PSC-Patienten ohne histopathologischen Nachweis eines Karzinoms in der Explantatleber. Ausschlusskriterien in beide Gruppen waren extrahepatische Tumoren oder die genetisch determinierte Inaktivität der Fucosyltransferase 3 und damit fehlender CA19-9 Biosynthese. CA19-9 Werte zum Zeitpunkt der Tumor-Erstdiagnose (ED) und zu den folgenden Zeitpunkten (ZP) vor Erstdiagnose wurden erhoben: ZP1 (1 – 3 Monate), ZP2 (4 – 9 Monate), ZP3 (10 – 18 Monate) und ZP4 (19 – 36 Monate). In der Kontrollgruppe waren die entsprechenden Zeitpunkte der Transplantationszeitpunkt sowie die Zeitpunkte ZP1-4 in oben genannten Abständen vor Transplantation. Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U, Wilcoxon und Fisher Test. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 27 Patienten, davon 23 mit CCC und 4 mit GBCA in die Studiengruppe sowie 64 Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen. In der Studiengruppe lag der mediane CA19-9 Wert bei Erstdiagnose bei 265,1 U/ml (IQR: 56,8 – 4474,8). Die CA19-9 Werte zu den Verlaufszeitpunkten lagen bei 64,0 U/ml (31,6 – 222,5) zu ZP1, bei 33,0 U/ml (17,1 – 9629,0) zu ZP2, bei 19,6 U/ml (15,9 – 63,1) zu ZP3 und bei 12,4 U/ml (8,2 – 23,0) zu ZP4. In der Studiengruppe war CA19-9 zur Erstdiagnose signifikant (P < 0,05) erhöht gegenüber den Verlaufszeitpunkten ZP1 bis ZP4. Es zeigte sich zudem ein Trend für erhöhte Werte bereits zum ZP1 im Vergleich zu ZP2 (P = 0,109), ZP3 (P = 0,080) und ZP4 (0,109). Für den Zeitpunkt 1 – 3 Monate vor Tumordiagnose zeigten sich bereits in 7 von 9 Fällen erhöhte CA19-9 Werte (> 37,0 U/ml). In den 4 – 9 Monaten vor Erstdiagnose

war dies nur in 1 von 7 Fällen zutreffend (P = 0,040). In der Studiengruppe zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere CA19-9 Werte zum Zeitpunkt der ED (Kontrolle: 27,9 U/ml, P < 0,001) und zum ZP1 (Kontrolle: 15,8 U/ml, P = 0,031), nicht aber zu den vorherigen Verlaufszeitpunkten. Die weiteren CA19-9 Werte in der Kontrollgruppe lagen bei 24,6 U/ml (ZP2), 27,2 U/ml (ZP3) und 24,1 U/ml (ZP4). **Schlussfolgerung:** Die Bestimmung von CA19-9 in mindestens vierteljährlichen Intervallen könnte die Frühdiagnose von biliären Karzinomen bei PSC-Patienten im Vergleich zu längeren Intervallen verbessern. Regelmäßige CA19-9 Bestimmungen könnten somit die Tumor-bedingte Mortalität reduzieren.

#### P153

##### Reizdarmsyndrom - eine chronisch entzündliche Darmkrankheit?

R. Rahimzai<sup>1</sup>, A. Tannapfel<sup>2</sup>, J. Labenz<sup>3</sup>

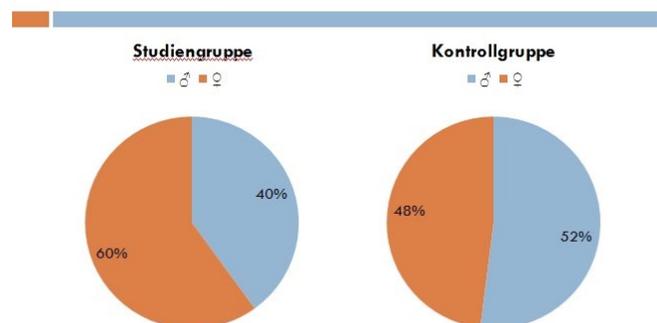
<sup>1</sup>Diakonie Klinikum Jung Stilling Siegen, Innere Medizin, Siegen, Deutschland

<sup>2</sup>Ruhr-Universität Bochum am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil, Institut für Pathologie, Bochum, Deutschland

<sup>3</sup>Diakonie Klinikum GmbH, Jung-Stilling-Krankenhaus, Medizinische Klinik, Siegen, Deutschland

**Einleitung:** Die Pathogenese und Pathophysiologie des Reizdarmsyndroms sind nicht abschließend geklärt. Neben Störungen der Motilität und Sensitivität sowie der Interaktion zwischen Verdauungstrakt und Gehirn gewannen in den letzten Jahren Beobachtungen an Bedeutung, die für eine mögliche entzündliche Genese bzw. Immunaktivierung bei Untergruppen von Patienten mit RDS sprachen. Im Vergleich zu Kontrollen wiesen bis zu 50% der RDS-Patienten vermehrt Entzündungszellen in der Darmschleimhaut auf. **Patienten und Methoden:** In einer Fallkontrollstudie wurden Patienten mit RDS basierend auf den Rom-III-Kriterien, bei denen aus medizinischer Indikation außerhalb der Studie eine Koloskopie durchgeführt wurde, verglichen mit 100 Personen oder Patienten ohne Reizdarmbeschwerden, bei denen aus studienunabhängiger Indikation (z.B. Vorsorge, Tumorsuche, Anämieabklärung, etc.) eine Koloskopie durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien waren Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft oder Stillzeit, Voroperationen im Bereich des Darms und eine manifeste Gerinnungsstörung oder andere schwerwiegende Erkrankungen, die eine Endoskopie und Biopsie nicht erlaubt hätten. Es erfolgten in beiden Gruppen standardisierte Befragungen sowie Stufenbiopsien aus Ileum, Colon und Rektum und die

#### Patientenzahl



lichtmikroskopische Untersuchung dieser auf Entzündungszellen. **Ergebnisse:** In der Studiengruppe betrug der Anteil männlicher Teilnehmer 40% und der Anteil weiblicher Teilnehmer 60%, in der Kontrollgruppe waren es 52% Männer und 48% Frauen. In beiden

Gruppen wurde das entzündliche Infiltrat qualitativ differenziert: rein lymphozytäre Infiltrationen der Mukosa, gemischt lymphozytäre und granulozytäre Infiltrationen der Mukosa und keine der beiden Infiltrationen. RDS-Patienten hatten häufiger eine entzündliche Infiltration: lymphozytär 40% vs. 27% und gemischt 52% vs. 50%. Dementsprechend war der Anteil an Patienten mit einer Mucosa frei von Entzündungszellen höher in der Kontrollgruppe: 23% vs. 8%. Bei detaillierter Betrachtung wiesen insbesondere junge Frauen (<40 Jahre) mit RDS überzufällig häufig eine lymphozytäre Infiltration auf.

## Altersstruktur der Untergruppe Lymphozytäre Infiltration



**Schlussfolgerungen:** In dieser Fallkontrollstudie zeigen Patientinnen <40 Jahre mit RDS häufiger eine Infiltration der Mucosa mit Lymphozyten als vergleichbare Kontrollen. Weitere Differenzierungen werden durchgeführt.

### P154

#### Nicht invasiver Messung der Leberfibrose mit transientser Elastographie (Fibroscan®): eine prospektive Untersuchung an Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen

P. Ploch<sup>1</sup>, R. Tölken<sup>1</sup>, H. Milera<sup>1</sup>, J. Marquardt<sup>1</sup>, M. Hainz<sup>2</sup>, A. Teufel<sup>3</sup>, P. Galle<sup>1</sup>, A. Barreiros<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Mainz, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

**Einleitung:** Zu der Gruppe der autoimmunen Lebererkrankungen gehören die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) die alle zu einer Leberzirrhose führen können. Eine regelmäßige Verlaufskontrolle ist wichtig, um Zirrhosekomplikationen früh erkennen und vermeiden zu können. Hierfür eignet sich die transiente Elastographie (TE) als nicht invasives Verfahren, welches durch mechanische Impulswellen die Lebersteifigkeit bestimmt. Für die Zirrhose im Rahmen einer Hepatitis C ist die TE bereits ein etabliertes Verfahren, wohingegen bei den autoimmunen Lebererkrankungen noch größere Studien zu der Validität fehlen. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Aussagekraft der TE bei AIH, PBC und PSC zu untersuchen. **Methode:** Bei 30 Patienten mit diagnostizierter autoimmuner Lebererkrankung wurde innerhalb von 48 Stunden vor der Leberblindpunktion bzw. Laparoskopie eine TE mittels FibroScan® 402 zur Ermittlung des Fibrosegrades (F0-F4) durchgeführt und mit dem histologischen Stadium nach Desmet und Scheuer (Grad 0-4) prospektiv verglichen. Ebenfalls innerhalb von vier Wochen vorher wurde eine Sonographie der Leber und Duplexsonographie der Lebergefäße durchgeführt. 19 der 30 Patienten sind Frauen (63%), 11 sind Männer (37%), die Altersrange zum Zeitpunkt der Untersuchung ist von 17 bis 77 Jahren. 15

der Patienten leiden an einer AIH, 2 an einer PBC, 7 an einer PSC. Bei 6 Patienten zeigt sich eine Overlap Syndrom (AIH/ PBC). Ergebnisse: Der im histopathologischen Befund angegebene Fibrosegrad (0-4 nach Desmet und Scheuer) wurde mit dem ermittelten Fibrosegrad des FibroScan®402 (F0-4) korreliert und in den Untergruppen analysiert. Über die gesamte Gruppe der autoimmunen Lebererkrankungen zeigt sich eine Korrelation von  $r = 0,75$  ( $p < 0,01$ ). Bei nur zwei PBC Fällen konnte keine Korrelation berechnet werden. Für die Patienten mit AIH ist die Korrelation  $r = 0,8$  ( $p < 0,01$ ), bei den Patienten mit einer PSC ist  $r = 0,89$  ( $p < 0,01$ ). Bei den Patienten mit Overlapsyndrom zeigt sich eine Korrelation von nur  $r = 0,39$ , welche auch nicht signifikant wird. **Schlussfolgerung:** In unserem Patientenkollektiv zeigt sich eine starke Korrelation von Transienter Elastographie und dem Fibrosegrad in der Histologie, insbesondere bei Patienten mit AIH und PSC. In der Gruppe der Patienten mit Overlapsyndrom scheint die Korrelation geringer zu sein. So ist die TE eine einfache, schnelle und effektive Methode, um den Verlauf auch von autoimmunen Lebererkrankungen engmaschig zu kontrollieren. Fehlende validierte Cut-off-Werte für die untersuchten Krankheiten sollten in größeren Studien ermittelt werden, um pathologische Veränderungen frühzeitig diagnostizieren zu können.

### P155

#### Endoskopie bei Patienten nach Herz- und/oder Lungentransplantation: Keine erhöhte Komplikationsrate

N. Cieplik<sup>1</sup>, H. Lenzen<sup>1</sup>, A. Elkharsawi<sup>1</sup>, A. Negm<sup>1</sup>, C. Bara<sup>2</sup>, J. Gottlieb<sup>3</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, T. Lankisch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Gastrointestinale Komplikationen nach Herz- oder Lungentransplantationen sind häufig und erfordern meistens endoskopische Untersuchungen. Die Einschätzung von möglichen Komplikationen durch eine Endoskopie ist für die Indikationsstellung, Durchführung und das Komplikationsmanagement von großer Bedeutung. Ziel dieser Untersuchung war es daher, die Anzahl und Art von Komplikationen während endoskopischer Eingriffe bei Patienten vor und nach Herz- (HTx) und/oder Lungentransplantation (LuTx) zu analysieren. **Methoden:** Retrospektive Analyse (05/1999-09/2012) von Patienten nach HTx und/oder LuTx sowie Patienten auf der HTx- oder LuTx-Warteliste (prä-HTx und prä-LuTx) im Hinblick auf endoskopische Komplikationen (Blutung, Perforation, Pankreatitis, Cholangitis, starke Schmerzen, Sepsis, Aspiration) im Rahmen von Gastroskopie-, Koloskopie-, Rektosigmoideoskopie-, PTCd-, ERCP-, und Endosonographie-Untersuchungen. Als Kontrollgruppe wurden 529 Patienten in einem vergleichbaren Zeitraum und entsprechender endoskopischer Untersuchung ausgewählt. **Ergebnisse:** Insgesamt wurden 245 Endoskopien bei 91 HTx-Patienten (mittl. Alter 59 Jahre, 81% männlich (m)), 214 Untersuchungen bei 84 LuTx-Patienten (mittl. Alter 45 Jahre, 56% m), sowie 213 Endoskopien bei 160 prä-HTx- und prä-LuTx-Patienten (mittl. Alter 52 Jahre, 88% m, bzw. 44 Jahre, 61% m) ausgewertet. Bei den Kontrollpatienten erfolgten 805 endoskopische Untersuchungen bei 529 Patienten (mittl. Alter 56 Jahre, 61% m). Die Anzahl an Interventionen bei den Untersuchungen war zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der LuTx-Gruppe lag dieser bei 26% (n=56), in der HTx-Gruppe bei 32% (n=79) und in der prä-LuTx- und prä-HTx-Gruppe bei 27% (n=43) und 21% (n=11). In der Kontrollgruppe waren es 24% (n=195). Komplikationen traten in jeweils 1% der Endoskopien bei HTx-Patienten (2/245, 1%) und LuTx-Patienten (2/214, 1%) auf und waren damit nicht häufiger im Vergleich zu den Kontrollpatienten (10/805; 1%) ( $p=0,60$  bzw.  $p=0,47$ ). Bei den prä-HTx- und prä-LuTx-

Patienten traten keine Komplikationen auf. Die zwei Komplikationen bei den HTx-Patienten waren jeweils Blutungen nach Mukosektomie bei Barrett-Ösophagus im Rahmen einer Gastroskopie. Bei LuTx-Patienten traten eine Aspiration im Rahmen einer Gastroskopie und eine Pankreatitis nach ERCP auf. Kein Patient erlitt eine lebensbedrohliche Komplikation. **Schlussfolgerung:** Komplikationen während endoskopischer Eingriffe bei Patienten nach HTx oder LuTx treten nicht häufiger als bei Kontrollpatienten auf. Daher ist die diagnostische und therapeutische Endoskopie bei HTx- und LuTx-Patienten sicher und entspricht unter Berücksichtigung des individuellen Risikos der der nicht-transplantierten Patienten.

#### P156

##### Morbidität und Mortalität in einer Kohorte von Patienten mit Leberzirrhose

N. Gasmizadeh<sup>1</sup>, V. Sivanathan<sup>1</sup>, S. Koch<sup>1</sup>, M. Sprinzl<sup>1</sup>, T. Zimmermann<sup>1</sup>, A. Grambihler<sup>1</sup>, M. Nguyen-Tat<sup>1</sup>, J. Marquardt<sup>1</sup>, M. Wörns<sup>1</sup>, P. Galle<sup>1</sup>, A. Weinmann<sup>1</sup>, J. Schattenberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, I Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

**Hintergrund und Ziel** Die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose ist abhängig von der Inzidenz von Komplikationen. Obwohl die Risikofaktoren einer Dekompensation gut beschrieben sind, ist die Inzidenz von Zirrhose-assoziiierter Komplikation in Deutschland nicht gut charakterisiert. Ziel der vorliegenden Studie war es die Prävalenz, Inzidenz von definierten Komplikationen und Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose an einem tertiären Zentrum zu bestimmen.

**Methoden:** Im Zeitraum von Juni 2012 bis November 2013 wurden 134 Patienten prospektiv in die Beobachtung eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Auswertung lag für insgesamt 51 Patienten ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten für die weitergehende Analyse vor. **Ergebnisse:** Das mittlere Alter in der Kohorte lag bei 58,8 Jahren und 65,7 % waren männlich. Die Genese der Lebererkrankung war in 52% auf Alkohol zurück zu führen, bei 27% bestand eine chronische HCV und bei weitem 14% eine chronische HBV Infektion. Seltene Ursachen waren NASH (6%), AIH (4%) und alpha-1 Antitrypsin-Mangel (4%). Das Child-Turcotte-Pugh Stadium verteilte sich wie folgt: A: 53%, B:36%, C: 16%. 63,4% der eingeschlossenen Patienten hatten jemals eine Komplikation auf Grund der Zirrhose erfahren. Am häufigsten lagen Ösophagus-Varizen vor. 49% aller Patienten hatten jemals Aszites und 14% einen hepatischen Hydrothorax. Zu einer Varizenblutung war es bei 25% der Patienten gekommen. Die Prävalenz des hepatorenalen Syndroms lag bei 18% aller Patienten und Infektionen waren bei insgesamt 12% aufgetreten. Im prospektiv erfassten Beobachtungszeitraum entwickelten 7,5% ein hepatorenales Syndrom, 3,8% einen hepatischen Hydrothorax und 1,8% der Patienten ein HCC. Insgesamt 10% aller Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Die Todesursache war bei 60% eine akute gastrointestinale Blutung und bei 40% ein Multiorganversagen mit Sepsis. In dem Zeitraum erfolgte bei 2% der Patienten eine Lebertransplantation als kurative Therapie. **Zusammenfassung:** Die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose an einem tertiären Medizinischen Zentrum ist hoch. Die portale Hypertoni ist die häufigste Ursache für die Komplikationen und trägt wesentlich zur Sterblichkeit in dieser Gruppe bei. Eine kurative Therapie in Form einer Lebertransplantation ist nur bei einem geringen Anteil der Patienten möglich gewesen.

#### P157

##### Überraschender Befund einer zystischen Pankreaskopfraumforderung

K. Reichermeier<sup>1</sup>, M. Caselitz<sup>1</sup>, M. Rotter<sup>2</sup>, W. Mohren<sup>2</sup>, M. Behrend<sup>3</sup>, S. Wagner<sup>1</sup>

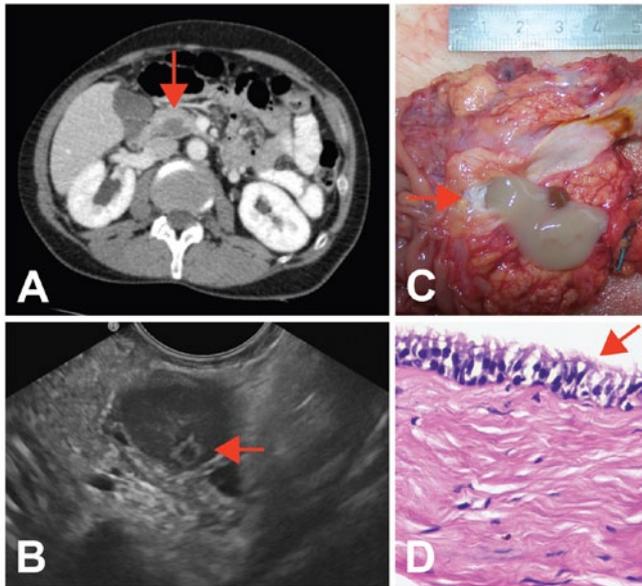
<sup>1</sup>DONAUISAR Klinikum, Medizinische Klinik II, Deggendorf, Deutschland

<sup>2</sup>DONAUISAR Klinikum, Institut für Pathologie und Zytologie, Deggendorf, Deutschland

<sup>3</sup>DONAUISAR Klinikum, Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Deggendorf, Deutschland

**Hintergrund:** In der modernen Bildgebung des Abdomens sind zystische Pankreasläsionen ein relativ häufiger Zufallsbefund (2,5 bis 5 %). Die Vielzahl an histologischen Differentialdiagnosen von benignen (Pseudozyste, seröses Zystadenom, azinäres Zystadenom) und prä malignen Neoplasien (intraductale pankreatische muzinöse Neoplasie (IPMN) und muzinöse zystische Neoplasie (MCN) bis hin zum invasiven Karzinom machen weiterführende Diagnostik und Management zur interdisziplinären Herausforderung. **Kasuistik:** Bei einer 54-jährigen Patientin wurde während eines stationären Aufenthalts aufgrund einer Sigmadivertikulitis eine CT-Abdomen-Untersuchung durchgeführt, wobei sich als Zufallsbefund eine semiliquide, zystische Raumforderung im Pankreaskopf zeigte (Abb. A). Endosonographisch stellte sich die Läsion mit einer Größe von 15 mm, echoarm aber nicht echofrei und mit einer randständigen, echoreichen, 5 mm großen, nodulär-ringförmigen Struktur dar (Abb. B). Die Läsion hatte keinen Kontakt zum Pankreashauptgang, der DHC war nicht erweitert und die Papille erschien unauffällig. Es erfolgte eine endosonografisch gesteuerte Punktion, wobei zähes, elfenbeinfarbenes Material gewonnen wurde. In der mikroskopischen Untersuchung des Pankreaszystenpunkts fanden sich leicht proliferationsaktive Pankreasduktusepithelien und PAS-positiver Mukus. Aufgrund des Endosonobefundes und des Punktatergebnisses wurde ein IPMN von Seitengangtyp (Bd-IPMN) diagnostiziert. Basierend auf den Tanaka-Kriterien (noduläre Komponente an der Zystenwand im Endosono) wurde die Indikation zur Resektion gestellt. Es erfolgte eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (Abb. C). Die Histologie des Pankreaskopfresektates ergab ein benignes, bronchiogenes, schleimbildendes Hamartom, ausgekleidet mit respiratorischem Epithel mit Anteilen glatter Muskulatur und muzinösen Drüsenläppchen (Abb. D). **Schlussfolgerung:** In der Differenzialdiagnose muzinöser zystischer Pankreasläsionen muss neben den bekannten Läsionen (IPMN und MCN) auch das seltene schleimbildende Hamartom berücksichtigt werden. Da die verschiedenen Entitäten unterschiedliche Therapien notwendig machen, ist eine Weiterentwicklung und Verbesserung der bisherige Diagnosekriterien von großer Bedeutung.

**Abb. A-D.** Überraschender Befund einer zystischen Pankreaskopfraumforderung. A) CT-Abdomen: Zystische Raumforderung im Pankreaskopf. B) Endosonographie: Echoarme Läsion mit echoricher, nodulär-ringförmiger Komponente. C) Pankreaskopfresektat: Schleimbildende, zystische Struktur, unmittelbar angrenzend an intrapancreatischen Teil des Ductus choledochus. D) Histologie: Bronchiogenes Hamartom, ausgekleidet mit respiratorischem Epithel ohne Atypien.



## Gastroenterologie/Hepatology 6

### P158

#### Bacterial DNA in non-leukocytic ascites, identification of risk factors

C. Engelmann<sup>1</sup>, S. Krohn<sup>1</sup>, D. Prywerek<sup>1</sup>, K. Zeller<sup>1</sup>, D. Deichsel<sup>1</sup>, J. Fischer<sup>1</sup>, A. Böhlig<sup>1</sup>, S. Böhm<sup>1</sup>, T. Berg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Leipzig, Gastroenterologie/Hepatology, Leipzig, Deutschland

**Background:** As culture-dependent bacterial identification methods are still limited to capture colonisation or infection of ascites fluid we established a culture-independent PCR-based method for the detection, quantification and differentiation of bacterial DNA (bactDNA). This report aims to characterize risk factors for bactDNA identification in non-leukocytic ascites fluid (nIAF) and for progression to SBP. **Methods:** 299 nIAF samples of 142 patients were collected between 02/2011 and 12/2012. BactDNA was detected using real-time PCR with primers targeting the 16S-rRNA-gene and differentiated by direct sequencing. Genetic polymorphisms (SNP) of receptors recognising bacterial components such as TLR subtypes, CD14, NOD2 and MBL2 were identified by detecting and amplifying corresponding genes. Patients' characteristics like liver function and underlying disease were correlated with PCR-results. **Results:** BactDNA was detected in 37% of nIAF after index-paracentesis. Risk of bactDNA detection was associated with variants of TLR2-SNP rs5743708 (G(wildtype)/A, OR 0.241, p=0.054) and TLR6-SNP rs5743810 (C(wildtype)/T, OR 2.241, p=0.030). An association with median bactDNA quantity was observed for the variants of TLR1-SNPs rs4833095 (T(wildtype)/C, p=0.016), and rs5743618, G(wildtype)/T, p=0.021). After detection of bactDNA in nIAF 40.7% did not develop SBP (group1), 59.3% proceeded to

SBP or received antibiotics (group2). Group2 was characterized by a lower prothrombin time and increased CRP level but no significant association was found regarding SNPs and bactDNA quantity. **Conclusion:** These results emphasise that the susceptibility to bacterial colonisation or ascites infection in patients with cirrhosis might be genetically determined. However, further risk factors and mechanisms favouring the progression from colonisation to overt SBP still have to be clarified.

### P159

#### Klinische Faktoren assoziiert mit Helicobacter (H.) pylori Eradikationsversagen - eine systematische Übersicht von Einzelmetaanalysen

G. Treiber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hirslanden Klinik Aarau, Gastrozentrum, Aarau, Schweiz

**Hintergrund:** Ein Helicobacter (H.) pylori Eradikationsversagen (EV) ist in ca. 25% bei einwöchigen Triple- und in ca. 10-15% bei Quadruple-Regimen zu erwarten. Beeinflussende Risikofaktoren (RF) für ein EV wurden bislang nicht in einer integrierten Literaturübersicht analysiert. **Methoden:** RF, assoziiert mit H.pylori EV wurden systematisch aus der Literatur extrahiert (bevorzugt als Metaanalysen, ansonsten als gepoolte Patientendaten oder falls nicht anderweitig verfügbar als individuelle Daten von einzelnen prospektiven Studien). RF wurden gegen adäquate Kontrollen verglichen und auf Bias geprüft. Resultate wurden in Form von relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie absoluter Risikodifferenz (ARD ± 95%-CI) erhoben. Daraus wurde eine Number-needed-to-harm (NNH) kalkuliert und für das weitere klinische Rating benutzt. RF wurden als klinisch *relevant* klassifiziert, wenn NNH < 15 und gut in der Routine erhebbar und ausreichende Datenqualität; als *indeterminierbar*, wenn NNH 15-25 oder schwierig in der Routine erhebbar oder ungenügendes Datenmaterial; als *nicht-relevant*, wenn NNH > 25 oder keine unterstützenden Daten vorhanden. **Ergebnisse:** Die folgenden RF für H.pylori EV waren von *Klinischer Relevanz* (NNH-Werte, absteigende Reihenfolge): Clarithromycin Resistenz (2-3), Metronidazol Resistenz (5-9) in solchen Regimen, Compliance in PPI-AC und PPI-BMT Regimen (3-4), hohe a priori Wahrscheinlichkeit für Therapie-assoziierte Nebenwirkungen (6), NUD als Endoskopische Diagnose (9), Alter < 60 Jahre (11), aktives Rauchen (12), NUD ohne histologische Atrophie (12), Standard PPI Dosis (13), 5 vs 7-10 Tagestherapiedauer in PPI-ACM („concomitant“) Regimen (14). *Indeterminierbare Relevanz:* keine ASS-Einnahme ≥ 100 mg/d (5), negativer CagA Status (9), hom-EM vs PM CYP2C19 Genotyp Polymorphismen in abhängigen PPI [Omeprazol, Lansoprazol] (11), IL-1 beta -511 C/C Genotyp (12), VacAs2 Genotyp (14), 7-d Triple Regime [PPI-AC / PPI-MC] (19-28), keine probiotische Begleitmedikation (21), hom-EM vs het-EM or het-EM vs PM CYP2C19 Genotyp Polymorphismen in abhängigen PPI (20-22), CYP2C19-„Typ“ PPI's [Ome/Lanso/Panto. vs Esomeprazole/Rabeprazole] (21-23). *Fehlende klinische Relevanz* für: Patienten mit PUD oder NUD mit mukosaler Atrophie, Compliance in PPI-ACM („concomitant“), männliches Geschlecht, PPI Vorbehandlung vor Antibiose. Fehlende Daten betrafen Alkoholkonsum, Körpergewicht, andere H.pylori Zytotoxine/ inflammatorische Zytokinpolymorphismen, MDR-1 Genotyp Polymorphismen, Levofloxacin Resistenz. **Schlussfolgerungen:** Eine antibiotische Resistenz gegen Makrolide, jüngeres Alter, aktives Rauchen, NUD als endoskopische Diagnose und die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen/Incompliance sind die wesentlichen RF für ein H.pylori EV. Viele andere Faktoren sind direkt/indirekt von diesen abhängig. Ein neuer Behandlungsalgorithmus - klinisch einfach zu praktizieren - wird im Detail präsentiert werden.

## P160

**Diagnostische Genauigkeit der ARFI-Elastographie zur Beurteilung der Leberfibrose bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung**D. Attia<sup>1</sup>, H. Bantel<sup>1</sup>, K. Rifai<sup>2</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, M. Gebel<sup>1</sup>, A. Potthoff<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland<sup>2</sup>Städtisches Klinikum, Klinik für Innere Medizin, Wolfenbüttel, Deutschland

**Einleitung:** Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) ist ein weit verbreitetes Verfahren zur nicht-invasiven Messung der Leberfibrose. Zur Wertigkeit der ARFI-Elastographie bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung liegen allerdings nur wenige Daten vor. Ziel unserer Studie war es, die diagnostische Wertigkeit der ARFI-Elastographie bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen zu untersuchen. **Patienten und Methodik:** Insgesamt wurden 112 Patienten (82 weiblich, mittl. Alter  $53 \pm 14$  Jahre) mit autoimmuner Lebererkrankung prospektiv in die Studie eingeschlossen (Autoimmunhepatitis [AIH],  $n = 62$ ; Primär biliäre Zirrhose [PBC],  $n = 50$ ). Voraussetzung für eine Studienteilnahme war eine verfügbare Leberhistologie (Einteilung nach Metavir), die nicht älter als 3 Monate war. Alle Patienten erhielten eine ARFI-Messung und eine TE der Leber am gleichen Tag. **Ergebnisse:** Bei den Patienten mit einer AIH erreichte ARFI bei Verwendung der Leberhistologie als Referenzmethode einen AUC-Wert von 0,85 für  $F \geq 3$  (Cut-off-Wert 1,34 m/s) und 0,98 für  $F=4$  (Cut-off-Wert 1,56 m/s). Beim Vergleich von ARFI mit der TE konnte ein AUC-Wert von 0,93 für  $F \geq 3$  (Cut-off-Wert 1,47 m/s) und 0,96 für  $F=4$  (Cut-off-Wert 1,56 m/s) berechnet werden. Im Gegensatz zur AIH lagen die ARFI-Schwellenwerte bei der PBC für  $F \geq 3$  und  $F=4$  höher. Bei den Patienten mit PBC lag der AUC-Wert von ARFI verglichen mit der Leberhistologie für  $F \geq 3$  bei 0,96 (Cut-off-Wert 1,64 m/s) und für  $F=4$  bei 0,88 (Cut-off-Wert 2,50 m/s). Beim Vergleich von ARFI mit der TE konnte bei der PBC ein AUC-Wert von 0,92 für  $F \geq 3$  (Cut-off-Wert 1,64 m/s) und 0,97 für  $F=4$  (Cut-off-Wert 2,46 m/s) ermittelt werden. **Schlussfolgerung:** Die ARFI Elastographie zeigt bei Patienten mit autoimmuner Lebererkrankung und fortgeschrittener Leberfibrose/Leberzirrhose eine hohe diagnostische Genauigkeit. Es muss allerdings beachtet werden, dass die ARFI-Schwellenwerte für höhere Fibrosegrade bei der PBC höher liegen als bei der AIH.

## P161

**Das Brown Bowel Syndrom – eine seltene Komplikation bei Erkrankungen mit langjähriger Malabsorption**H. Albrecht<sup>1</sup>, A. Hagel<sup>1</sup>, T. de Rossi<sup>1</sup>, T. Rau<sup>2</sup>, T. Kirchner<sup>3</sup>, M. Neurath<sup>1</sup>, M. Raithe<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik <sup>1</sup>, Erlangen, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Pathologisches Institut, Erlangen, Deutschland<sup>3</sup>Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

**Hintergrund:** Durch eine chronische, langjährige Malabsorption kann unter anderem ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen entstehen. Vitamin E-Mangel kann zu einer Bildung von Lipofuscinaggregaten führen. Sein Mangel ist auch mit dem Auftreten einer verstärkten Lipofuscinose des Darmes, dem Brown Bowel Syndrom, assoziiert. **Methoden:** Über MEDLINE wurde eine Literaturrecherche zum Thema Brown Bowel Syndrom, Lipofuscinose und Vitamin E-Mangel durchgeführt. Zusammen mit eigenen klinischen Erfahrungen und der aufgefundenen Literatur erfolgte die Erstellung dieser Reviewarbeit mit dem Ziel, den Leser über mögliche Folgen der schweren Malabsorption und des Brown Bowel Syndroms aufzuklären. **Ergebnisse:** Systematische Daten über die Häufigkeit von schweren Malabsorptionssyndromen und des Brown Bowel Syndroms liegen nur sehr spärlich vor. Derzeit lassen sich diesbezüglich nur ca. 27

wissenschaftliche Publikationen finden. Meist wird das Brown Bowel Syndrom mit einem Vitamin E-Mangel und einer ausgeprägten Lipofuscinose des Darmes in Verbindung gebracht. Die klinische Symptomatik wird einerseits durch die malabsorptive Grunderkrankung bestimmt, andererseits durch die Lipofuscineinlagerungen hervorgerufen. Einzelne Fallberichte sprechen für eine therapeutische Wirkung von Vitamin E. **Schlussfolgerung:** Infolge eines Vitaminmangels bei chronischer, langjähriger Malabsorption kann ein Brown Bowel Syndrom entstehen, das als Ausdruck einer Lipofuscinose des Darmes gilt und konsekutiv weitere klinische Störungen induziert. Patienten mit Malabsorption sollten daher bezüglich ihres Vitamin E-Spiegels überwacht werden.

## P162

**Was motiviert den Patienten mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung an einer klinischen Studie teilzunehmen?**U. Gehrman<sup>1</sup>, M. Walther<sup>2</sup>, U. Berger<sup>3</sup>, N. Teich<sup>4</sup>, A. Stallmach<sup>1</sup>, M. Weber<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin IV, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Jena, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Jena, Deutschland<sup>3</sup>Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Psychosoziale Medizin und Psychotherapie, Jena, Deutschland<sup>4</sup>Internistische Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Leipzig, Deutschland

**Einleitung:** Klinische Studien bieten Patienten neue Möglichkeiten in Therapie und Diagnostik. Dennoch läuft die Rekrutierung von Patienten in klinischen Studien häufig schlechter als erwartet. Ohne angemessene Fallzahlen können klinische Studien keine validen Ergebnisse erzielen. In der Vergangenheit wurden vor allem in Studien zur Therapie von onkologischen Erkrankungen die Motivation für eine Studienteilnahme sowie Barrierefaktoren erforscht. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob es bei Patienten mit CED besondere Aspekte gibt, welche im Rahmen der Rekrutierung eine Rolle spielen könnten. **Methodik:** In Ermangelung eines Fragebogens zur Erfassung von Motivations- und Barrierefaktoren einer Studienteilnahme bei CED-Patienten wurde unter Zuhilfenahme eines existierenden Fragebogens von Gaul et al. und darauf basierenden Interviews mit CED-Patienten ( $n=14$ ) ein Fragebogen mit 22 Items speziell für dieses Patientenkollektiv entwickelt. Dieser wurde gemeinsam mit dem IBDQ-D zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) an 201 Patienten aus der CED-Studienambulanz des Universitätsklinikums Jena und der Internistischen Gemeinschaftspraxis für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen Leipzig ausgegeben. 166 Fragebögen konnten in die Auswertung einfließen und wurden nach signifikanten Zusammenhängen zwischen der potentiellen Teilnahmeentscheidung und den einzelnen Items des Fragebogens, sowie dem Gesamtscore des IBDQ-D untersucht. **Ergebnisse:** Patienten mit CED-spezifischen Beschwerden (Schmerzen, Diarrhoen, etc.) ( $p < 0,05$ ), sowie Patienten mit einer höheren Bereitschaft zur Eigeninitiative ( $p < 0,05$ ) und Patienten mit stattgehabter Studienteilnahme ( $p < 0,05$ ) zeigten eine signifikant höhere Bereitschaft zur Studienteilnahme. Darüberhinaus erscheint die Vorinformation v.a. durch den behandelnden Arzt einen positiven Einfluss zu haben. Potentielle Studienablehner sind häufiger der Ansicht, ihren Gesundheitszustand durch eine Studie nicht verbessern zu können, fühlen sich durch potentielle Nebenwirkungen, Untersuchungen oder den Studien-bedingten Fahrt- und Zeitaufwand abgeschreckt. Zwischen Teilnahmeentscheidung und niedriger, gesundheitsbezogener Lebensqualität konnte in diesem Patientenkollektiv nur ein tendenzieller Zusammenhang hergestellt werden. Die Antworten der Studienablehner sind in sich weniger konsistent, so dass hier auch Faktoren eine Rolle spielen, die nicht exakt benannt werden können. **Diskussion:** Wir konnten eine Reihe von Faktoren

identifizieren, die CED-Patienten beeinflussen, an einer Studie teilzunehmen oder die Teilnahme abzulehnen. Aus dieser Untersuchung ergibt sich die Schlussfolgerung, mögliche Teilnahmebarrieren im Patientengespräch direkt anzusprechen, um Ängste abzubauen und darüberhinaus vermehrt Informationen zu neuen Therapieoptionen und Studien anzubieten.

### P163

#### Untersuchungen zum Stellenwert der Zweitlinien-Chemotherapie beim duktalem Pankreasadenokarzinom

C. Maier-Stocker<sup>1</sup>, N. Malek<sup>1</sup>, R. Plentz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland

**Einleitung:** Das duktales Pankreasadenokarzinom (PDAC) ist der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes. Die Mehrzahl der PDACs ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fernmetastasiert und daher nicht mehr kurativ resektabel, so dass die palliative Chemotherapie hier therapeutisch einen hohen Stellenwert einnimmt. Nach Entwicklungen im Bereich der Erstlinientherapie fehlen derzeit noch eindeutige Empfehlungen zum Stellenwert von Zweitlinientherapien. **Patienten und Methoden:** Retrospektiv wurden die Akten aller Patienten mit einem PDAC, die in den Jahren 2005 bis 2012 mit einer palliativen Zweitlinientherapie in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikum Tübingen (UKT) behandelt wurden, ausgewertet. Im Rahmen der Datenerfassung sollten folgende Fragen beantwortet werden: Gibt es eine Zweitlinientherapie, die in Bezug auf das Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und der Tumorkontrolle, den anderen Therapien überlegen ist? Gibt es Unterschiede im Toxizitätsprofil? Hat die Auswahl der Erstlinientherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Zweitlinientherapie? **Ergebnisse:** In den Jahren 2005 bis 2012 erhielten insgesamt 40 Patienten eine palliative Zweitlinientherapie. 22 Patienten (55%) wurden mit XELOX, 8 Patienten (20%) mit FOLFOX, 6 Patienten (15%) mit Gemcitabin (+/- Erlotinib) und 4 Patienten (10%) mit FOLFIRI behandelt. Im Mittel erhielten die Patienten 4,8 Zyklen (SD: 3,6) über eine Dauer von durchschnittlich 3,2 Monaten (SD: 2,6). Das mittlere Gesamtüberleben aller Patienten betrug 5,4 Monate, das progressionsfreie Überleben 3,5 Monate und eine Tumorkontrolle konnte in 21% der Fälle erzielt werden. Anhand der untersuchten Daten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der genannten Endpunkte zwischen den verschiedenen Zweitlinientherapien festgestellt werden. Auch die Toxizitätsprofile zeigten in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede. **Diskussion:** Mehrere Studien zeigten, dass PDAC Patienten nach einem Progress unter der Erstlinientherapie von einer anschließenden Zweitlinientherapie profitieren können. Aufgrund der zunehmenden Auswahl an palliativen Erstlinienkonzepten und der sich daraus ergebenden Vielfalt an Möglichkeiten für eine Zweitlinientherapie, besteht die Notwendigkeit von standardisierten Therapieverfahren. Unsere Datenanalyse konnte keine signifikante Überlegenheit einer Zweitlinientherapie, in einem allerdings nur kleinen Patientenkollektiv, demonstrieren. Nach unseren Erkenntnissen sollte daher ein Therapieregime als Zweitlinie favorisiert werden, welches eine sinnvolle Ergänzung zur Erstlinientherapie darstellt und den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität ermöglicht. Weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen wären hierfür wünschenswert.

### P164

#### Palliation maligner Magenausgangsstenosen durch selbstexpandierende Metallstents

C. Rademacher<sup>1</sup>, M. Bechtler<sup>1</sup>, R. Jakobs<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein, Medizinische Klinik C, Ludwigshafen, Deutschland

Maligne Magenausgangsstenosen sind eine häufige Komplikation von Magenkarzinomen und hepatobiliären Malignomen. Übelkeit, Erbrechen, Dehydratation und Malnutrition können zu einer ausgeprägten Beeinträchtigung sowohl der Lebensqualität als auch des Allgemeinzustands führen. Selbstexpandierende Metallstents bieten eine minimal invasive Behandlungsalternative zur operativen Gastrojejunostomie, die insbesondere bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zunehmende Bedeutung erlangt hat. Zwischen Januar 2008 und November 2013 wurden in unserer Abteilung ca. 55 Enteralstents zur Palliation maligner Magenausgangsstenosen implantiert. In den meisten Fällen handelte es sich dabei um metastasierte oder lokal inoperable Pankreasneoplasmen. Bei begleitender Obstruktion der Gallenwege war in vielen Fällen eine zusätzliche Behandlung biliärer Stenosen erforderlich. Sowohl technisch als auch klinisch konnten hohe Erfolgsraten erzielt werden. Schwere Komplikationen waren nur in wenigen Fällen zu beobachten. Die vorliegenden Daten bestätigen den Stellenwert von Enteralstents zur Behandlung maligner Magenausgangsstenosen. Die endoskopische Implantation selbstexpandierender Metallstents stellt dabei ein sicheres und effektives Verfahren zur Therapie gastroduodener Obstruktionen dar. Geringe Invasivität, kürzere stationäre Aufenthaltsdauer und eine schnelle Symptomverbesserung bieten insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien Vorteile im Vergleich zur Gastrojejunostomie.

### P165

#### Was kann hinter einem nicht heilenden H. pylori positiven Ulkus duodeni stecken?

T. Seidel<sup>1</sup>, U. von Arnim<sup>1</sup>, M. Selgrad<sup>1</sup>, J. Weigt<sup>1</sup>, P. Malfertheiner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Magdeburg, Deutschland

**Anamnese:** 49j. männlicher Patient stellt sich 11/2012 erstmals mit seit 3 Wochen bestehenden epigastrischen Schmerzen, Inappetenz und Gewichtsverlust vor. Anamnestisch ist 07/2012 ein Ulkus duodeni (UD) auswärts diagnostiziert worden. **Diagnostik, Therapie und Verlauf:** ÖGD mit der gesamten Zirkumferenz umfassend UD Forrest IIIa mit konsekutiver Magenausgangsstenose, endoskopische Passage möglich. Bei positivem Ureasetest Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarythromycin und Pantoprazol. Kontroll-ÖGD 01/2013 keine Befundbesserung des UD, neue entzündliche Stenose Pars descendens duodeni. Umstellung der PPI Therapie auf Esomeprazol und hochdosierte MCP Gabe. 04/2013 erneute Vorstellung in reduziertem Allgemeinzustand mit seit 3 Wochen progredienten Oberbauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen. ÖGD zeigt keine Befundänderung zur Voruntersuchung. Ausgiebige Biopsieentnahmen aus UD und Umgebung. Posttherapeutischer H.pylori Stuhltest: positiv. **Histologie:** Siegelringzelliges Karzinom des Magens mit Infiltration des Duodenums. Biopsisches Mapping des Magens und Pylorus ist ohne Karzinomnachweis, zeigt jedoch eine hochgradige Atrophie im Antrum sowie eine intestinale Metaplasie im Corpus. Aufgrund der hochgradigen Duodenalstenose war eine Endosonographie nicht möglich. In den weiter durchgeführten Staginguntersuchungen mittels CT und MRT zeigte sich ein lokal operabler Befund. **Schlussfolgerung:** Das diagnostische Vorgehen erwies sich als schwierig. H.pylori positive UD sind nicht mit Malignität assoziiert, so dass Kontrollendoskopien nicht empfohlen werden. Differentialdiagnostisch sollte bei nicht heilenden UD das Magenkarzinom als eine seltene Ursache in Betracht gezogen werden.

## P166

**Transiente Elastographie als nicht invasive Methode für die Beurteilung des Fibrosegrades nach Lebertransplantation**

P. Ploch<sup>1</sup>, H. Milera<sup>1</sup>, R. Tölken<sup>1</sup>, J. Marquardt<sup>1</sup>, M. Hainz<sup>2</sup>, A. Teufel<sup>3</sup>, P. Galle<sup>1</sup>, A. Barreiros<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsmedizin Mainz, Institut für Pathologie, Mainz, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Innere Medizin I, Regensburg, Deutschland

**Einleitung:** Transienter Elastographie (TE) ist eine Methode, um nicht invasiv den Grad der Leberfibrose zu bestimmen. Validiert ist die TE vor allem für die chronische Hepatitis C (HCV). Ziel dieser Untersuchung war es, prospektiv die Aussagekraft der TE in der Diagnostik und in der Verlaufskontrolle bei Patienten nach Lebertransplantation (LT) zu bestimmen. **Methoden:** In die Studie wurden Patienten nach LT eingeschlossen, die eine transiente Elastographie (Fibroscan® 402) und eine Abdomen-Sonographie inklusive farbkodierte Duplex-Sonographie der Lebergefäße innerhalb von 48 Stunden vor einer Leberbiopsie erhalten hatten. Das erhobene Labor durfte nicht älter als sechs Wochen sein. **Ergebnisse:** Es konnten 40 Patienten eingeschlossen werden (11 Frauen (27%), 29 Männer (73%)). Das mediane Alter betrug 57 Jahre. Durchschnittlich war die Lebertransplantation 60 Monate (range 3 - 124) vor der Biopsie durchgeführt worden. Die Ergebnisse zwischen der TE und der Histologie stimmen in 23 von 40 Patienten (57,5%) überein. Die Ergebnisse korrelieren mit  $r=0,680$  signifikant ( $p<0,01$ ). Einige Untergruppen wie Patienten mit HCV Reaktivierung wurden zusätzlich analysiert. **Zusammenfassung/Diskussion:** Trotz der kleinen, heterogenen Stichprobe und noch fehlender etablierte und validierte Cut-off-Werte für Patienten nach LT zeigte sich in unserer prospektiven Studie, dass mittels TE zuverlässig engmaschige Verlaufskontrolle bei Lebertransplantanten möglich sind. Die TE ist dabei in der Lage vergleichbare Ergebnisse wie die histologische Begutachtung zu erzielen. Allerdings sollten Studien mit größeren Stichproben zur Bestätigung dieser vorliegenden vorläufigen Ergebnisse folgen.

## P168

**Oberbauchschmerzen bei therapierefraktärer Duodenalstenose: eine vergessene Differentialdiagnose**

K. Ali<sup>1</sup>, J. Labenz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diakonie Klinik jung-Stilling Siegen, Innere, Siegen, Deutschland

<sup>2</sup>Diakonie Klinikum GmbH, Jung-Stilling-Krankenhaus, Medizinische Klinik, Siegen, Deutschland

**Zusammenfassung:** Wir berichten über einen 36-jährigen Patienten mit therapierefraktärer postbulbärer Duodenalstenose einhergehend mit Oberbauchschmerzen, rezidivierendem Erbrechen und Gewichtsabnahme. Es besteht ein Status nach schwerer ödematöser Pankreatitis vor 4 Jahren. In einer auswärtigen universitären gastroenterologischen Klinik erfolgte eine dreimalige endoskopische Dilatationsbehandlung der Duodenalstenose ohne signifikanten Erfolg. Eine Ursachenzuweisung gelang nicht. Als Ursache fanden wir nach endosonographischer Materialgewinnung in der anaeroben Kultur eine mit Aktinomyzeten infizierte peripankreatische zystische Formation mit reaktiver chronisch fibrosierender, stenosierender Duodenitis. Generell ist die präoperative Diagnose einer abdominalen Aktinomykose erschwert durch einerseits häufig unspezifische Symptome und auf der anderen Seite Imitation gängiger abdominalen Entitäten wie Malignom, Morbus Crohn und Tuberkulose. Wir behandelten hochdosiert intravenös mit Penicillin G, gefolgt von Amoxicillin per os. Hierunter war die Beschwerdesymptomatik des Patienten rückläufig.

## P169

**Behandlung von tiefen Dünndarmstenosen: Therapeutisches Potential und aktueller Stellenwert der modernen interventionellen Enteroskopieverfahren**

M. Raithe<sup>1</sup>, A. Hagel<sup>1</sup>, H. Albrecht<sup>1</sup>, H. Kessler<sup>2</sup>, M. Neurath<sup>1</sup>, P. Konturek<sup>3</sup>, J. Stein<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FAU Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik <sup>1</sup> mit Poliklinik, Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup>Universität Erlangen - Nürnberg, Chirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland

<sup>3</sup>Thüringen Klinik Saalfeld, Akad. Lehrkrankenhaus Univ. Jena, Medizinische Klinik, Saalfeld, Deutschland

<sup>4</sup>Krankenhaus Sachsenhausen, Gastroenterologie/Ernährungsmedizin, Frankfurt am Main, Deutschland

**Hintergrund:** Dünndarmstenosen können Obstruktions Symptome hervorrufen und erfordern oft ein interdisziplinäres Vorgehen. **Material und Methodik:** Die modernen Enteroskopieverfahren (SBE, DBE, Spiral-Enteroskopie) können Stenosen im Jejunum und Ileum mit hoher Sensitivität identifizieren. Die Ergebnisse der Strikturdilatation im tiefen Dünndarm werden an Patienten mit M. Crohn und ohne M. Crohn aus dem Erlanger Kollektiv dargestellt und mit den bislang publizierten Ergebnissen der Literatur verglichen (18 Studien). Die aktuellen Daten wurden im Kontext zur medikamentösen & chirurgischen Therapie interpretiert. **Ergebnisse:** Bislang wurden in Erlangen 31 und in den publizierten Studien 194 Patienten mittels Enteroskopie dilatiert. Die Erfolgsraten waren 18/31 Pat. >12 Mon. (60%) in Erlangen (20% Chir, 23% Rezidiv mit Re-Dilatation), während im Median (25-75%) in allen Studien ein Therapieerfolge bei <12 Mon bei 79.5% (71.5-95.5%) bzw. bei >12 Mon. bei 71.5% (64.0-74.5%) der Patienten berichtet wurde mit einer Notwendigkeit der Chirurgie bei 24.0% (15.4-41.0%). Die Gesamtkomplikationen der enteroskopischen Ballondilatation sind höher als bei der Dilatation am unteren Gastrointestinaltrakt und liegen bei 6.15% (0.0-29.5%) mit einer Perforationsrate von 3.5% (0.0-9.0%). Diese Risiken müssen im individuellen Fall neben verschiedenen anderen klinischen Aspekten gegenüber der chirurgischen Resektion bzw. Strikturoplastik abgewogen werden. **Schlussfolgerung:** Anhand erster Daten zur enteroskopischen Ballondilatation von tiefen Dünndarmstenosen kann bei mindestens zwei Drittel der Patienten die Dünndarmobstruktion erfolgreich behandelt werden und eine Operation vermieden bzw. der Operationszeitpunkt auf spätere Zeitintervalle verschoben werden.

## P170

**Direkter Vergleich der diagnostischen Effektivität von Histamin und Methylhistamin im Urin zur Diagnostik von Gastrointestinal vermittelten Nahrungsmittelallergien (GMA)**

M. Raithe<sup>1</sup>, A. Hagel<sup>1</sup>, A. Nägel<sup>1</sup>, H. Baenker<sup>2</sup>, F. Buchwald<sup>3</sup>, H. Schultis<sup>3</sup>, J. Kressel<sup>1</sup>, E. Hahn<sup>1</sup>, P. Konturek<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FAU Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik <sup>1</sup> mit Poliklinik, Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Med. Klinik III - Allergologie, Erlangen, Deutschland

<sup>3</sup>Synlab - Weiden, Weiden, Deutschland

<sup>4</sup>Thüringen Klinik Saalfeld, Akad. Lehrkrankenhaus Univ. Jena, Medizinische Klinik, Saalfeld, Deutschland

Patienten mit GMA leiden unter Mastzellmediator-induzierten Symptomen und sind diagnostisch oft schwer zu erkennen. Ziel der Studie war es, mit einem nicht-invasiven Urintest zu überprüfen, ob die Ausscheidung von Histamin (UH) oder Methylhistamin (UMH) eine GMA verlässlich anzeigen kann. Bei 56 Pat. mit gesicherter GMA wurden jeweils 12h-Urinproben unter einer Vollkost (VK, Tag 1+2) und einer hypoallergenen Kartoffel-Reisdiät (K+R, Tag 3+4) gesammelt, der Beschwerdescore ermittelt und mit einer Kontrollgruppe (KG) verglichen. UH und

UMH wurden mittels ELISA bzw. Tandemmassenspektrometrie bestimmt (Median, 25–75%, µg/mmol creatinine x m2BSA). Unter VK war das UH bei GMA signifikant höher als in der KG (1.42 vs 0.87 p<0.0001), während unter K+R der Unterschied geringer wurde (1.30 vs 1.05 p=0.02). UMH war unter beiden Kostformen hochsignifikant (p<0.0001) erhöht gegenüber der KG (VK 7.1 und K+R 5.7 vs 4.5 und 3.9). Im Gegensatz zu UH fiel das UMH signifikant unter der hypoallergenen K+R ab und zeigte eine höhere Sensitivität/Spezifität als UH (62.5 und 86.4%). Unter der genannten Diät mit Urin-Mediatordiagnostik können ca. 2/3 aller Patienten mit GMA durch einen zu Hause durchführbaren UMH richtig erkannt werden bei relativ hohen Spezifität von 86%. Es genügt nur UMH zu bestimmen und diesen Marker zum Screening auf GMA einzusetzen.

## Gastroenterologie/Hepatology 7

### P171

#### Induction of eosinophilic gastroenteritis (EG) with severe edema and hypoproteinemia after gastrointestinal adenovirus infection

J. Bosch<sup>1</sup>, A. Hagel<sup>2</sup>, C. Bechtold<sup>2</sup>, R. Rieker<sup>3</sup>, A. Missbichler<sup>4</sup>, M. Neurath<sup>2</sup>, M. Raithel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Erlangen, Medizinische Klinik <sup>5</sup>, Hämatologie / Onkologie, Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik <sup>1</sup>, Erlangen, Deutschland

<sup>3</sup>Uniklinik Erlangen, Pathologisches Institut, Erlangen, Deutschland

<sup>4</sup>SCIOTEC, Tulln, Österreich

The etiology of idiopathic eosinophilic gastroenteritis (EG) is still unclear, and allergic, autoimmune or infectious triggers etc are discussed. Here we report on a 29 yr old female who developed severe vomiting, mild diarrhea, trunk erythema and after 10 days progredient edema, hypoproteinemia, 10kg rise in body weight and mild dyspnea. Three weeks before she came back from a Malaysia travel, but multiple serologic and stool tests on parasitic infections were negative. Interestingly, at disease presentation at the time of a gastrointestinal adenovirus infection no eosinophilia was present, but severe hypoproteinemia, mild hepatitis, normal c-reactive protein, normal urine status were found. Endoscopically at the time of adenovirus infection a severe hemorrhagic gastritis with white protein secretions and enlarged corpus folds (12mm), similarly as in Menetrier's disease, were present. Thereafter, marked blood eosinophilia and manifold increases in serum IgE, eosinophilic cationic protein, and histamine were detected consistent with induction of EG. Specialized immunologic diagnostics revealed a deficiency of IgG1, presence of oral and intestinal food-specific IgE antibodies, decreased diamine oxidase levels, intestinal protein loss and some skin test positive sensitizations. Therapy with pantoprazole and furosemide combined with antiallergic treatment consisting of H1- and H2-receptor antagonist, hypoallergenic enteral nutrition (Modulen IBD) and avoidance of high allergenic food resulted within 8 weeks in a prompt remission of the gastritis, edema and protein loss. This case describes the prospective development of EG after a gastrointestinal adenovirus infection in an atopic women with apparently IgG1 deficiency. Activation of the immune system by the viral infection may have primarily triggered a Th1 dominated antiviral immune response, which was overshifted by a subsequent Th2 immune activation with massive eosinophilic activation in an atopic individual.

### P172

#### Clinical value and safety of liver biopsies in HCV-infected liver transplant recipients

C. Brauner<sup>1</sup>, T. Lankisch<sup>2</sup>, P. Fyttili<sup>1</sup>, J. Jaroszewicz<sup>3</sup>, F. Lehner<sup>4</sup>, H. Barg-Hock<sup>4</sup>, J. Klemnpauer<sup>5</sup>, E. Jäckel<sup>6</sup>, H. Wedemeyer<sup>7</sup>, A. Nègm<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medical University of Bialystok, Department of Infectious Diseases and Hepatology, Bialystok, Polen

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Deutschland

<sup>5</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Hannover, Deutschland

<sup>6</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>7</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>8</sup>Klinik für Gastroenterologie, Gastroenterologie, Hannover, Deutschland

**Background:** Hepatitis C is a leading indication for liver transplantation (LT). Differentiation between recurrent graft hepatitis C (RGH-C) and graft rejection (GR) after LT is crucial but frequently challenging. Liver biopsy is required to establish the respective diagnosis but there is surprisingly scanty information on safety and clinical value of this procedure in HCV-infected LT recipients. **Methods:** Liver biopsies (n=211) from all consecutive patients transplanted for hepatitis C at Hannover Medical School between January 2000 and October 2011 (n=138) were included. Indications, histopathological findings and biopsy-related complications were documented. Modifications in the recipient's treatment management based on the biopsy result, as well as the biochemical outcome after biopsy were analyzed. **Results:** 196 of the 211 biopsies (93%) were of sufficient quality allowing histo-pathological diagnosis. Five patients (2.5%) developed biopsy-related complications, none of them was fatal. Biopsies showed GR, RGH-C and other diagnoses in 35%, 31% and 34% of cases. GR was independently associated with lower albumin (p=0.025) and higher bilirubin levels (p=0.011). Treatment was modified based on the biopsy result in only 25% of patients. Serum alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT) and bilirubin levels improved in 41%, 25% and 31% of cases four weeks post biopsy. ALT improvements were more frequent in patients with GR than with RGH-C and largely independent from treatment modifications. **Conclusion:** Liver biopsy in HCV-infected liver transplant recipients is safe and of sufficient quality in >90% of cases. GR is independently associated with lower albumin and higher bilirubin levels in hepatitis C patients. Long-term impacts of treatment modifications based on biopsy results require further evaluation.

### P173

#### Blutung in der Notaufnahme: Warme Jacke, Winterreifen und Lampe für den Endoskopienotdienst

H. Lenzen<sup>1</sup>, L. Musmann<sup>1</sup>, S. Ernst<sup>2</sup>, C. Vogel<sup>2</sup>, B. Schönemeier<sup>1</sup>, T. Köhnlein<sup>3</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, T. Lankisch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Gastrointestinale Blutungen (GIB) gehören zu den häufigsten gastroenterologischen Notfällen. Mit einer Letalität von 5-10% sind sie eine ernstzunehmende Komplikation in der Notaufnahme. Ein Zusammenhang mit dem Wetter, Jahreszeit und Tageszeit wurde bis-

her in Deutschland nicht untersucht. Ziel dieser Untersuchung war es, saisonale, diurnale und meteorologische Einflüsse auf die Inzidenz der oberen und unteren gastrointestinalen Blutung in der Zentralen Notaufnahme der Medizinischen Hochschule Hannover zu untersuchen. **Methoden:** Von 01/2007 bis 12/2012 werteten wir retrospektiv die Daten von notfallmäßigen Patientenvorstellung der Notaufnahme im Hinblick auf Anzahl und Art gastrointestinaler Blutungen in Abhängigkeit von der Jahreszeit, Tageszeit und Wetter (u.a. Lufttemperatur, Windgeschwindigkeit, Niederschlagshöhe, Sonnenscheindauer, Tages-Temperaturdifferenzen) aus. Eine gastrointestinale Blutung war definiert als das Vorhandensein klinischer Blutungszeichen (Hämatemesis, Meläna, Hämatochezie). **Resultate:** In dem 6-Jahres Zeitraum stellten sich von den insgesamt 45458 internistischen Patientenkontakten 578 (1,27%) Patienten mit einer GIB in der Notaufnahme vor. Von den 578 Patienten mit einer GIB waren 62% männlich, im Vergleich zu 55% aller Patientenvorstellungen in der ZNA ( $\chi^2$   $p=0,0002$ ). Patienten mit einer GI-Blutung waren im Mittel um 4,4 Jahre älter als der Durchschnitt (2,76; 5,98, t-test  $p<0,001$ ). 303 (52%) Patienten hatten eine obere GI-Blutung (OGIB), 138 (24%) eine untere GI-Blutung (UGIB) und 137 (24%) wurden bei stabiler Labor- und Kreislagsituation initial nicht endoskopiert. Frauen hatten ein niedrigeres Risiko für eine OGIB als Männer (odds ratio 0,647, 95% CI 0,51-0,82;  $p=0,0009$ ). Bezüglich der Wetterparameter zeigte sich keine Signifikanz. Im logistischen Regressionsmodell waren neben einem höheren Alter ( $p<0,0001$ ) und männlichen Geschlecht ( $p=0,0005$ ) die Wintermonate (Dezember bis Februar) ( $p=0,003$ ) mit einem höheren Risiko für eine GIB assoziiert. Im Tageszeitenverlauf war das Risiko einer GIB bei Vorstellungen in der Nacht (0-8 Uhr) gegenüber abends (16-24 Uhr) um 1,35-fach erhöht (95% CI 1,06-1,7;  $p=0,001$ ). Während im Tageszeitenverlauf eine Vorstellung in der Notaufnahme zwischen 0-8 Uhr mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer GIB assoziiert war, sprachen Notfallvorstellungen tagsüber (8-16 Uhr) eher für eine Risikoreduktion ( $p=0,0002$ ). **Zusammenfassung:** Die Vorstellung von Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung in der Notaufnahme zeigt eine geschlechtsspezifisch, saisonal und tageszeitlich unterschiedliche Verteilung mit einer Häufung in den Wintermonaten und in der Nacht. Dies sollte bei Abwägung eines möglichen endoskopischen Notfalleingriffs und bei der Besetzung des Endoskopdienstes in Betracht bezogen werden.

#### P174 Hepatozelluläres Karzinom – Charakterisierung von 1414 Patienten

N. Schweitzer<sup>1</sup>, T. Winter<sup>1</sup>, M. Kirstein<sup>1</sup>, S. Schmidt<sup>1</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, A. Vogel<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund und Ziele:** Das HCC ist der häufigste primäre maligne Lebertumor. Ziel der Studie war die Charakterisierung von Patienten mit HCC und die angewandten Therapiestrategien in einer großen Kohorte unseres Zentrums. **Methoden:** Wir untersuchten die klinischen und histopathologischen Daten aller Patienten mit HCC mit Erstdiagnose zwischen 2000 und 2010, die sich in unserem Zentrum vorgestellt haben. **Ergebnisse:** 1414 Patienten mit HCC wurden eingeschlossen. Überlebensdaten konnten in 98,4% erhoben werden. 82% der Patienten waren männlich. 35% hatten eine alkoholtoxische Leberzirrhose, 24% eine Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion und 18% eine chronische HBV Infektion. 12% hatten eine kryptogene Leberzirrhose und 5% eine NASH als Grunderkrankung. Die Prognose von HCC-Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose war schlechter als die von Patienten mit einer Leberzirrhose bei HCV oder HBV ( $p=0,04$ ) oder bei kryptogener Zirrhose ( $p=0,02$ ). Der Tumordurchmesser ( $<3$  vs  $3-10$  vs  $>10$ cm) war prognostisch relevant. Das jeweilige mediane Überleben war 2,3, 1,24 bzw. 0,71 Jahre,  $p<0,0001$ . 156 Patienten (11%) wurden lebertransplantiert, 298 Patienten (21%) reseziert, 381 (26,9%) wurden mit lokalablativer Therapie

(RFA und PEI), 427 (30,2%) mit TACE und 261 (18,4%) mit Sorafenib behandelt. 349 (24,7%) Patienten erhielten alleinige supportive Therapie. Die medianen Überlebensraten nach Behandlung waren wie folgt (in Jahren): Lebertransplantation: 9,6, Resektion: 3,5, RFA: 3,5, PEI: 1,9, TACE: 1,7, Sorafenib: 0,8, supportive Therapie: 0,35. In resezierten und transplantierten Patienten waren schlecht differenzierte Tumore (G1 vs G2 vs G3: 9,8, 4,6, 2,5 Jahre,  $p<0,05$ ), T3- und T4-Tumore (T0-2 vs T3-4 6,5 vs 2,5 Jahre,  $p=0,0002$ ), Lymphknotenmetastasen (N0 vs N1: 5,9 vs 1,5 Jahre,  $p=0,0003$ ), vaskuläre Invasion (V0 vs V1+V2: 7,1 vs 2,0 Jahre,  $p=0,0005$ ) und eine inkomplette Resektion (R0 vs R1/R2: 4,3 vs 1,4 Jahre,  $p=0,009$ ) mit einem schlechten Outcome assoziiert. **Schlussfolgerung:** Die Prognose des HCC ist nach wie vor schlecht. Langzeitüberleben wird vor allem nach Lebertransplantation erreicht. Lymphknotenmetastasen, der histologische Differenzierungsgrad, eine vaskuläre Invasion und der Resektionsstatus beeinflussen das Überleben nach Leberteilresektion und Lebertransplantation.

#### P175 Relevanz alter und neuer laborchemischer Parameter bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose und bakterieller Infektion

B. Appenrodt<sup>1</sup>, P. Rauber<sup>1</sup>, K. Grottemeyer<sup>1</sup>, F. Lammert<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin II, Homburg/Saar, Deutschland

**Einleitung:** Bakterielle Infektionen sind bei Patienten mit Leberzirrhose häufig und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Klinisch relevante Infektionen sind die spontan bakterielle Peritonitis (SBP), Harnwegsinfekte und Pneumonien sowie die Bakteriämie/Sepsis. Laborchemische Marker wie das C-reaktive Protein (CRP) und Procalcitonin werden in unterschiedlichen Arbeiten bezüglich ihrer Validität bei Patienten mit Leberzirrhose und bakterieller Infektionen untersucht. Der IPF-Wert (IPF, immature platelet fraction) reflektiert den Anteil der Thrombopoeseerate. Kürzlich wurde bei Patienten ohne Leberzirrhose berichtet, dass ein erhöhter IPF-Wert mit einer positiven Blutkultur und einer Neutrophilie assoziiert ist (1). Wir konnten kürzlich zudem zeigen, dass der IPF-Wert mit dem Schweregrad von Ösophagusvarizen und der Prognose bei Leberzirrhose assoziiert ist. Ziel dieser Studie war es daher, eine Assoziation zwischen bakterieller Infektion und IPF-Wert, CRP sowie Procalcitonin bei Zirrhosepatienten prospektiv zu untersuchen. **Patienten und Methodik:** Wir haben 87 hospitalisierte Patienten mit Leberzirrhose (Child A/B/C: 47/32/8) bezüglich bakterieller Infektionen untersucht. Bei jedem Patienten wurden sofern möglich eine Aszitespunktion (Definition der SBP: Granulozyten  $> 250/\mu\text{l}$  Punktat), eine Röntgen-Thorax-Untersuchung (Frage nach pneumonischen Infiltraten), eine Urindiagnostik (Definition Harnwegsinfekt: Erregerzahl  $> 10^5/\text{ml}$ ) sowie eine mikrobiologische Blutkultur durchgeführt. Weiterhin wurden IPF-Wert, CRP und Procalcitonin bestimmt. Die IPF wurde mittels Durchflusszytometrie (Sysmex XE-2100) gemessen. Eine hämatologische Grunderkrankung war ein Ausschlusskriterium. **Ergebnis:** Bei 24 (28 %) Patienten wurde eine klinisch relevante Infektion nachgewiesen. Der mittlere IPF-Wert lag in der Gruppe ohne Infektnachweis bei  $5,5 \pm 3,9$  %, der mittlere CRP- und Procalcitonin-Wert betrug  $13 \pm 16$  mg/dl bzw.  $0,18 \pm 0,20$  ng/ml. In der Gruppe mit nachgewiesener Infektion ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe des IPF-Wertes ( $5,8 \pm 2,9$  %;  $p = 0,16$ ). Hingegen zeigten sich eine signifikante CRP-Erhöhung ( $47 \pm 51$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) und auch ein signifikanter Anstieg der Procalcitonin-Konzentration ( $0,62 \pm 1,30$  ng/ml;  $p < 0,01$ ). **Diskussion:** Bakterielle Infektionen sind bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose häufig. Wir haben zwei bekannte Entzündungsmarker - C-reaktives Protein und Procalcitonin - mit dem kürzlich beschriebenen IPF-Wert verglichen. Der IPF-Wert, der bei nicht-zirrhosen Patienten eine Aussage zu bakteriellen Infektionen zu geben scheint, hatte diesbezüglich keine Aussagekraft bei zirrhosen Patienten. C-reaktives Protein und Procalcitonin dis-

krimierten hingegen signifikant Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne Infektion.

#### Literatur

1) Di Mario A, Garzia M, Leone F et al. Journal of Infection 2009; 59: 201-206

#### P176

##### Verlaufs- und Therapieanalyse von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen

L. Hauck<sup>1</sup>, N. Malek<sup>1</sup>, R. Plentz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Innere Medizin I, Tübingen, Deutschland

**Einleitung:** Neuroendokrine Tumore (NET) des gastroenteropancreatischen Systems (GEP) sind seltene epitheliale Malignome mit einer Inzidenz von 2.5-5/100.000 Einwohnern. Gemäß der WHO-Klassifikation unterscheidet man, basierend auf der Proliferationsrate (Ki67) der Tumorzellen, zwischen G1, G2 und G3 Tumoren. G3 Tumore mit einer hohen Proliferationsrate werden seit 2010 als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet. Des Weiteren teilt man NETs und NECs nach ihrer embryonalen Entwicklung / Lokalisation (Vorderdarm, Mitteldarm, Enddarm) ein. Die palliativen Therapieoptionen umfassen lokoregionäre Maßnahmen, Biotherapien mit Somatostatinanaloga, systemische Chemotherapien und peptidrezeptorvermittelte Radiotherapien (PRRT).

**Patienten und Methoden:** Retrospektiv haben wir alle Patientenakten mit NETs und NECs in einem Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2012, welche in der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden, ausgewertet. Im Rahmen der Datenerfassung haben wir allgemeine demographische Daten erfasst, sowie die einzelnen therapeutischen Therapiekonzepte analysiert. Insbesondere wurde auch die Subgruppe der Patienten mit G2 NET gesondert betrachtet und noch mal in zwei Gruppen (2-9% & 10-20% Ki67) unterteilt.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 120 Patienten mit NET (60%) oder NEC (24%) identifiziert werden. 65 Patienten waren männlich. Das Hauptalter lag zwischen dem 50 und 70 Lebensjahr. 48 % der Patienten hatten Malignome im Vorderdarm, 35% im Mitteldarm und 9,2% im Enddarm. 77% Patienten hatte eine funktionelle Tumoraktivität. 42,5% der Patienten zeigten eine Somatostatin-Rezeptor-Expression. 31% der Patienten wurden primär operiert. 30% wurden mit Somatostatinanaloga behandelt, 32,5% mit systemischer Chemotherapie, 21% mit Radiopeptidtherapie und 10% mit einer lokoregionären Therapie (TACE, SIRT). Patienten mit NEC hatten im Vergleich zu den NETs erhöhte Thrombozyten. Die G2 Subgruppenanalyse ergab, dass Patienten mit Ki67 zwischen 10 und 20% eine signifikante Erhöhung von Chromogranin A hatten. Außerdem hatte diese Tumorsubgruppe im Vergleich zu Patienten mit niedrigerer Zellproliferation zudem eine häufigere Erhöhung von CRP und LDH. Diskussion: NETs und NECs präsentieren sich als heterogenes Patientengut. Interessanterweise gab es bei unserer Datenerhebung nicht nur histologische Unterschiede, sondern auch Besonderheiten zwischen der Höhe von Laborparametern. Insbesondere eine Erhöhung von Thrombozyten und CRP wurde bisher nicht beschrieben. Die veränderten Laborparameter können somit zusätzlich zum Proliferationsmarker Ki67 richtungweisend eingesetzt werden.

#### P177

##### Exacerbation einer Psoriasis vulgaris unter Therapie mit einem Anti-TNF-a-Inhibitor

I. Harsch<sup>1</sup>, P. Konturek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Thüringen Kliniken „Georgius Agricola“ Saalfeld, Innere, Saalfeld/Saale, Deutschland

Bei einer 31jährigen Patientin ist seit einem Jahr ein Morbus Crohn und seit der Kindheit eine Psoriasis vulgaris bekannt. Die Therapie des Morbus Crohn bestand zunächst aus immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin und Prednisolon, die bei nicht ausreichender Effektivität auf Adalimumab und Prednisolon umgestellt wird. Unter dieser Behandlung kommt es bei der Patientin zu einer deutlichen Besserung beider Krankheitsbilder. Im Gefolge einer schweren cutanen Reaktion nach Ampicillingabe bei Infekt der oberen Luftwege 7/12 wird die immunsuppressive Therapie pausiert. Allmählich kommt es wieder zur Exacerbation der Psoriasis vulgaris mit exanthematischer Aussaat, Furunkelbildung und Alopezie. Die Hautveränderungen in Form dicker, ziegelroter Plaques mit einer silbergrauen Schuppung waren am stärksten an den typische Prädispositionsstellen, wie Ellenbogen, Knie, sakral und am Kopf ausgeprägt. Auch der M.Crohn verschlechtert sich erneut mit blutigen Diarrhoen und Fieber, sodass 10/13 die Übernahme in unser Haus erfolgt. Im weiteren Verlauf erfolgt die Behandlung der Patientin mit Prednisolon und Azathioprin. Darunter zunächst klinische Besserung. Unter immunsuppressiver Therapie kommt es bei der Patientin zur Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes wohl im Rahmen eines Harnwegsinfektes. Es erfolgte ein Pausieren der Azathiopringabe und Reduktion der Cortison-Dosis auf 20 mg pro Tag. Eine Antibiotikagabe (Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g über 14 Tage) wird angesetzt. Darunter rasche klinische Besserung, so dass die Therapie mit Azathioprin erneut eingeleitet werden kann. Unter dieser Therapie rasche Besserung sowohl des M.Crohn, als auch des Hautbefundes. Die Exacerbation oder Neumanifestation einer Psoriasis unter einer Behandlung mit TNF-a-Alpha-Inhibitoren stellen mit einer Frequenz von bis zu 3 % eine der häufigsten unerwünschten cutanen Nebenwirkungen dar. Im hier geschilderten Fall ist sind zu diskutieren: 1. "Triggerung" durch das Ampicillinexanthem. 2. Folge des Absetzens der Immunsuppression mit Adalimumab. 3. Folge der Therapie mit Adalimumab. Für 1. finden sich in der Literatur keine Belege, gegen 2 spricht der zeitliche Verlauf: Psoriasis verschlimmert sich 7/13, Morbus Crohn mit Schub 10/13. Für die dritte Hypothese spricht, dass die typische Zeitspanne vom Therapiebeginn bis zur klinischen Manifestation einer Psoriasis zwischen 2-6 Monaten liegt. Unter TNF-a-Therapie muss diese Komplikation bedacht werden.

#### P178

##### Kontrastmittel-Ultraschall-gesteuerte Biopsien in Leberraumforderungen

I. Grigorescu<sup>1</sup>, Z. Sparchez<sup>2</sup>, T. Zaharie<sup>3</sup>, M. Grigorescu<sup>4</sup>, D. Dumitrascu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>II. Medizinische Klinik, Str.Clinicilor<sup>2-4</sup>, Cluj-Napoca, Rumänien, Innere Medizin/Gastroenterologie, Cluj-Napoca, Rumänien

<sup>2</sup>Regionales Institut fuer Gastroenterologie und Hepatologie „Prof.Dr.O.Fodor“ Cluj-Napoca, Ultraschall, Cluj-Napoca, Rumänien

<sup>3</sup>Regionales Institut fuer Gastroenterologie und Hepatologie „Prof.Dr.O.Fodor“, Morphopathologie, Cluj-Napoca, Rumänien

<sup>4</sup>Regionales Institut fuer Gastroenterologie und Hepatologie „Prof.Dr.O.Fodor“, Labormedizin, Cluj-Napoca, Rumänien

<sup>5</sup>II. Medizinische Klinik Cluj-Napoca, Innere Medizin, Cluj-Napoca, Rumänien

**Einleitung:** Die Grenzen der diagnostischen Leistung der Ultraschall (US)-gesteuerten Biopsie der fokalen Leberraumforderungen bestehen in der Größe, Art und Lage des Tumors. Die Genauigkeit der perkutanen Biopsie und dadurch des histologischen Ergebnisses kann mittels Kontrastmittel-Ultraschall (KMUS) optimiert werden. Ziel unserer Studie war die diagnostische Leistung der Biopsie mittels

KMUS in grossen Raumforderungen, wie auch in Rundherde unklarer Etiologie, und Pfortaderthrombosen in okkulten Leberkarzinomen (HCC) zu bestimmen. **Methoden:** 20 Patienten mit fokalen Leberaumforderungen und 14 zirrhotische Patienten mit intrahepatischer Pfortaderthrombose (ohne Tumornachweis im konventionellem US) wurden mittels US untersucht; die KMUS-gesteuerte Punktion wurde in allen Fällen mit einer 18G-Bard Nadel verbunden an Biopsy Gun durchgeführt. Alle Patienten hatten normale Koagulationsparameter. **Ergebnisse:** Es wurden in allen Fällen angemessene Gewebeproben erhalten und keine Komplikationen festgestellt. KMUS hat die Vorstellung hypovaskularisierter intratumoralen Zonen (Fibrose, Fett) wie auch die Steuerung der Biopsie aus nicht nekrotischem Gewebe (mit Enhancement in der arteriellen oder wash-out in der portalen/späten Phase) ermöglicht. Besonderen Vorteil davon haben die grossen Raumforderungen mit wichtigem Nekroseanteil im Sinne der Vermeidung nekrotischer Arealen, hypovaskularisierte Tumoren (Metastasen) oder echogleiche Läsionen im konventionellem B-Mode US. Zielgerichtete Biopsien aus dem Pfortaderthrombus in okkulten HCC in zirrhotischer Leber hatten eine maximale Sensitivitätsrate (100%). **Schlussfolgerung:** KMUS gesteuerte Punktion in Zirrhose stellt eine optimale Methode zur Bestimmung der Etiologie eines Pfortaderthrombus mit V.a. Malignität im US, in okkulten HCC dar.

### P179

#### Kasuistik: Rifaximingabe bei therapierefraktärem Aszites

M. Gross<sup>1</sup>, C. Meyer<sup>1</sup>, K. Straßburg<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internistische Klinik Dr. Müller, München, Deutschland

<sup>2</sup>Hausarztpraxis im Fasanenpark, Unterhaching, Deutschland

**Kasuistik:** Eine 55-jährige Dame mit äthyltoxischer Leberzirrhose entwickelte erstmals im September 2008 Aszites, der mit Salzreduktion und Diuretika behandelt werden konnte. Der Alkoholkonsum war glaubhaft mehrere Jahre zuvor eingestellt worden. Im März und September 2009 wurden Ösophagusvarizen Grad III mittels Ligatur behandelt. Im September 2009 wurde der Aszites therapierefraktär trotz Salzrestriktion, Trinkmengenrestriktion und diuretischer Therapie (täglich bis zu 200 mg Torasemid und bis zu 200 mg Spironolacton). Es wurden großvolumige Aszitespunktionen, begleitet mit Albumin-Infusionen, durchgeführt (Tabelle). Die Patientin wurde im März 2010 zur Lebertransplantation gelistet. Im Dezember 2009 wurde eine Rifaximin-Therapie 2x200 mg täglich bei hepatischer Enzephalopathie Stadium II begonnen, die sich darunter komplett zurückbildete. Diese Dosis wurde gewählt, da Rifaximin zu diesem Zeitpunkt in Deutschland nur zur Behandlung der Reisediarrhoe zugelassen war. In der Folge ging die Aszitesproduktion zurück, seit April 2010 war der Aszites medikamentös beherrschbar. Es waren keine Aszitespunktionen mehr erforderlich, in den folgenden Wochen komplette Rückbildung des Aszites. Im März 2011 konnten die Diuretika auf 20 mg Torasemid und 50 mg Spironolacton täglich reduziert werden, Rifaximin wurde bei hepatischer Rekompensation abgesetzt. Die Patientin wurde im März 2012 aufgrund der Verbesserung von der Transplantationsliste genommen. Im November 2012 entwickelte sie wieder großvolumigen Aszites, der zur Entlastung eine Parazentese erforderlich machte (6,3 Liter). Die Therapie mit Diuretika und Rifaximin (3x200 mg, im Verlauf 2x550 mg) wurde wieder aufgenommen und bis zum jetzigen Zeitpunkt (Dezember 2013) war keine weitere Aszitespunktion mehr erforderlich. **Schlussfolgerung:** Rifaximin scheint in manchen Fällen bei therapierefraktärem Aszites effektiv zu sein und könnte einen positiven Einfluss auf die Progression der Erkrankung bei dekompensierter Leberzirrhose aufweisen. Als Mechanismus kommt eine Senkung der Endotoxinspiegel mit konsekutiver Senkung des Pfortaderdruckes, wie sie bei manchen Patienten in Studien gefunden wurde, in Betracht.

	Volumen (l) entfernter Aszites	Anzahl Punktionen	Bilirubin (mg/dl)
09/2009	17,2	3	12,2
10/2009	10,8	2	5,9
11/2009	14,1	2	4,6
12/2009	22,0	3	2,9
13.12.2009 Beginn Rifaximin 3x200 mg, Gabe bis März 2011			
01/2010	16,9	3	2,2
02/2010	22,5	3	3,0
03/2010	4,0	1	1,6
04/2010	2,2	1	2,5

**Tabelle:** Aszitespunktionen und Bilirubinspiegel

### P180

#### Perforationsrisiko bei der Dilatationen des Ösophagus

A. Hage<sup>1</sup>, A. Nägel<sup>1</sup>, W. Dauth<sup>2</sup>, H. Albrecht<sup>1</sup>, K. Matzel<sup>3</sup>, W. Hohenberger<sup>3</sup>, M. Neurath<sup>1</sup>, M. Raithel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FAU Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik <sup>1</sup> mit Poliklinik, Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung, Nürnberg, Schwabach, Deutschland

<sup>3</sup>Universität Erlangen - Nürnberg, Chirurgische Klinik, Erlangen, Deutschland

**Fragestellung:** Ösophagusstenosen können durch maligne, postoperative, funktionelle Erkrankungen, etc. verursacht werden. Die endoskopischen Therapiemöglichkeiten bestehen vor allem aus der Ballondilatation und der Bougierung. Beide Verfahren sind mit einem bestimmten Komplikationsrisiko vergesellschaftet. **Methodik:** Untersucht wurde die Grunderkrankung, die Behandlungsfrequenz, die Perforationswahrscheinlichkeit sowie das Ergebnis endoskopischer Dilatationen bei 368 Patienten in einem Zehn - Jahres Zeitraum. **Ergebnisse:** Bei insgesamt 1497 endoskopischen Interventionen kam es zu 8 Perforationen (0,53% pro Intervention, 2,17% pro Patient). Ein Patient verstarb an den Folgen der Perforation. Diese Komplikationen ereigneten sich im Rahmen von 1286 Bougierungen. Durch die 211 Ballondilatationen wurden keine Perforationen verursacht. Der weitere Verlauf nach stattgehabter Perforation wurde maßgeblich von den weiteren Begleiterkrankungen verursacht. **Diskussion:** Komplikationen nach endoskopischer Dilatation einer Ösophagusstenose sind selten. Trotzdem sollten Patienten postinterventionell für 24 - 72 Stunden nachüberwacht werden. Die verschiedenen Perforationswahrscheinlichkeiten können im Rahmen der Patientenaufklärung hilfreich Verwendung finden. Die Therapie und die Prognose der Perforation werden entscheidend durch die Lokalisation, die Größe sowie die Begleiterkrankungen beeinflusst.

### P181

#### Unterschiede der Nikotinabhängigkeit nach Fagerström und der Alkohol-Abhängigkeits-Typologie nach Lesch bei alkoholischer Leberzirrhose und alkoholischer chronischer Pankreatitis

C. Zapf<sup>1</sup>, J. Mössner<sup>1</sup>, J. Rosendahl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Leipzig AöR, Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Leipzig, Deutschland

**Hintergrund:** Der Alkoholmissbrauch ist wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer chronischen Pankreatitis (CP) als auch einer Leberzirrhose (LZ). Bei der CP scheint weiterhin der Nikotinabusus ein Risikofaktor zu sein. In den bisherigen Arbeiten wurde der Typ

einer eventuell vorliegenden Alkoholabhängigkeit und die Art bzw. Stärke einer eventuell vorliegenden Nikotinabhängigkeit bei Patienten mit einer alkoholischen CP (ACP) und einer alkoholischen LZ (ELZ) bisher noch nicht erfasst. In dieser Arbeit sollen unter anderem Unterschiede der Abhängigkeiten bei beiden Erkrankungen untersucht werden, um besser zu verstehen warum welcher Patient eine ACP oder ELZ entwickelt. **Methoden:** Zur Charakterisierung der Art einer Alkoholabhängigkeit hat sich die Typologie nach Lesch et al. (Lesch Alcoholism Typologie v.3.1.0; www.lat-online.at). Die Nikotinabhängigkeit wird durch den Fagerström-Test klassifiziert werden. Die Alkoholabhängigkeit und der Alkoholabusus per se werden gemäß der DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und der ICD-10 Kriterien definiert. Die Patienten werden in einem standardisiertem Interview durch eine Person befragt. Hierbei werden weitere epidemiologische Daten erhoben. **Ergebnisse:** In einer vorläufigen Analyse (n=6 pro Gruppe) der Pilotphase der Befragungen zeigten sich keine Unterschiede in beiden Gruppen. Bei der Befragung in der Pilotphase konnte der Fragebogen ohne Probleme beantwortet werden, eine Modifikation ist nicht notwendig. **Zusammenfassung:** Ziel ist es zu evaluieren, ob sich bei Patienten mit einer ACP und einer ELZ unterschiedliche Muster des Alkohol- und Nikotinabusus zeigen. Daraus würde sich möglicherweise eine Alternative der bisher etablierten Therapie ergeben, die vor allem die Entzugsbehandlung auf lange als auch auf kurze Sicht beeinflussen würde. Die bisherigen Daten ergeben keinen Unterschied in beiden Gruppen, fassen aber nur die Resultate einer Pilot-Befragung zusammen.

## P182

### „Rendezvous“ zur Therapie cholangiogener Abszesse: Die Kombination von PTCD und ERCP ist entscheidend für den Therapieerfolg

F. Finkelmeier<sup>1</sup>, M. Friedrich-Rust<sup>1</sup>, B. Kronenberger<sup>1</sup>, S. Zeuzem<sup>1</sup>, J. Trojan<sup>1</sup>, C. Sarrazin<sup>1</sup>, J. Albert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Zentrum Innere Medizin I, Frankfurt, Deutschland

**Hintergrund:** Die Kombination eines retrograden (Endoskopisch retrograde Cholangiographie, ERC) und eines antegraden (Perkutan transhepatische Cholangiographie, PTC) Zuganges zum biliären System in einer Sitzung wird als Rendezvous Verfahren

bezeichnet. Wir beschreiben eine Fortentwicklung dieser Technik zur Behandlung von intrahepatischen, cholangiogenen Abszessen. **Methoden und Patienten:** In einer retrospektiven Analyse identifizierten wir alle Patienten, bei denen ein Rendezvous Verfahren zur Therapie eines infizierten Bilioms bzw. intrahepatischen Abszesses mit Gallenwegsanschluss bei gleichzeitiger biliärer Stenose durchgeführt worden war. Vorgegangen war bei den Patienten eine Operation in 7 Fällen (Leberteileresektion: 4) oder ein interventioneller Eingriff in 1 Fall (perkute Ablation: 1). Das Rendezvous-Verfahren wurde unter Sedierung von zwei erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Hierbei wurde im Rahmen einer ERCP die Papille intubiert und ein Führungsdraht in die Abszesshöhle über die Gallenwege eingeführt. Auf einem direkten perkutanen Punktionsweg oder über eine Kanülierung von intrahepatischen Gallenwegen im Rahmen einer PTCD wurde die Abszesshöhle perkutan erreicht. Im Verlauf wurde nun der perkutan eingeführte Draht mit einer Schlinge oder einem Körbchen gefasst und im Rendezvous eine Münchner Drainage (Pflugbeil) perkutan-transhepatisch, durch den Abszess nach enteral angelegt. Analysiert wurden die Indikationsstellung, die technische Machbarkeit und das Outcome der Patienten. **Ergebnisse:** 10 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (Alter 28 - 82, im Mittel 59 Jahre). Die Indikation ergab sich bei allen Patienten bei Vorliegen einer benignen (4=) oder malignen (6) Stenose des Gallenwegsystems mit konsekutivem intrahepatischen Biliom/Abszess. Der technische Erfolg war bei 100% der Fälle gegeben, es konnte in allen Fällen der Galleabfluss durch Internalisierung des perkutanen Drainagekatheters nach enteral erreicht werden. Im Verlauf von 36 - 135 Tagen (Spannweite) sind 2 Patienten bei rezidivierenden schweren Cholangitiden verstorben (20%). 3 Patienten sind ausgeheilt und die PTCD konnte entfernt werden. 5 Patienten befinden sich gegenwärtig in Therapie. Der Behandlungserfolg ist in Tabelle 1 dargestellt. **Zusammenfassung:** Die Kombination der ERCP mit der PTCD im Rendezvous Verfahren zur Behandlung cholangiogener Abszesse ermöglicht eine Therapie des Verhaltes und der verursachenden Stenose in einer Drainage: Damit kann ein langfristiger Behandlungserfolg bei dem überwiegenden Anteil der Patienten erreicht und wahrscheinlich die Prognose der Patienten entscheidend verbessert werden.

**Tabelle 1.:** Charakteristik der dargestellten Patienten

Patient	Alter	Diagnose	Vorausgegangener Eingriff	Grunderkrankung	Technischer Erfolg	Dauer der Therapie	Verlauf und F-UP
1	62	Biliom/Abszess	Keiner	Morbus Osler und Leberabszesse	Ja, initial	135 Tage	Verstorben, 135 Tage
2	52	Anastomosolenke mit Abszess und Stenose des DHC	Lebertransplantation	HCC	Ja, initial	36 Tage	Verstorben, 36 Tage
3	28	Gallenleckage zentral und Abszess	Perihepatektomie	Echinokokkuszyste	Ja, initial	203 Tage	590 Tage, ausgeheilt
4	50	Biliom	Keine	Caroli-Syndrom	Ja, im 3. Versuch	358 Tage	446 Tage, ausgeheilt
5	49	Cholangiogener Abszess	Pankreostomie nach Frey	Chronische Pankreatitis/Sekundär sklerosierende Cholangitis	Ja, initial	65 Tage	417 Tage, ausgeheilt
6	63	Abszess	Lebertransplantation	HCC	Ja, initial	324 Tage	358 Tage, in Therapie
7	75	Biliom	Segmentresektion	HCC	Ja, initial	203 Tage	203 Tage, in Therapie
8	82	Biliom und DHC Leckage	Segmentresektion	Kolonkarzinom mit hepatischen Metastasen	Ja, initial	49Tage	49 Tage, in Therapie
9	68	Biliom und DHC Leckage	Hemihepatektomie rechts	HCC	Ja, initial	64 Tage	64 Tage, in Therapie
10	63	Abzess und DHC Stenose	Mikrowellenablation einer Metastase	Kolonkarzinom mit hepatischen Metastasen	Ja, initial	2 Tage	2 Tage, in Therapie

### Patientencharakteristika

## Gastroenterologie/Hepatology 8

## P183

**A mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma validates FIG-ROS fusion as a potent oncogene and therapeutic target (\*)**A. Saborowski<sup>1</sup>, M. Davare<sup>2</sup>, M. Saborowski<sup>1</sup>, D. Klimstra<sup>3</sup>, B. Druker<sup>2</sup>, S. Lowe<sup>4</sup><sup>1</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, current address: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MH.Hannover, Deutschland, Cancer Biology and Genetics, New York, New York, USA<sup>2</sup>Oregon Health and Science University, Knight Cancer Institute, Portland, Oregon, USA<sup>3</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Department of Pathology, New York, New York, USA<sup>4</sup>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Cancer Biology and Genetics, New York, New York, USA

Pancreato-biliary malignancies are highly chemoresistant and mostly fatal diseases owing to the lack of broadly applicable and effective therapeutic strategies. To improve our understanding of the genetics and biology of these diseases, we have developed an orthotopic transplantable mouse model of bile duct carcinoma (cholangiocarcinoma (CC)). Cholangiocarcinoma is the second most common primary liver cancer and poorly responsive to existing therapies. Our model is based on the isolation, genetic manipulation, and transplantation of premalignant hepatic progenitor cells into the liver. Based on sequencing data from human CC samples, KRAS activation and TP53 loss or mutation are the most common events in CC and introduction of these genetic lesions leads to tumor development in the mouse with a histopathology similar to human disease. The mosaic model greatly facilitates the study of candidate drivers in CC, as protein coding cDNAs or short-hairpin RNAs (shRNAs) can be introduced into the progenitor populations and examined for their impact on tumorigenesis following orthotopic transplantation. With minor modifications, tet-responsive alleles can also be utilized to determine whether a genetic alteration is required for tumor maintenance or progression. As one example, we used the model to test whether the FIG-ROS fusion gene, which has been identified in a subset of human CC, is oncogenic in our model. Indeed, we show that FIG-ROS dramatically accelerates CC development, and that its genetic inhibition can have a potent anti-tumor effect. Intrigued by these results, we aimed to identify additional and more potent targeted therapy for patients harboring ROS fusions. A small molecule inhibitor screening approach identified the compound foretinib as a substantially more potent ROS inhibitor than crizotinib, the current goldstandard in ROS-rearranged malignancies. Together, using an orthotopic allograft mouse model of cholangiocarcinoma, our results establish FIG-ROS as a promising drug target in cholangiocarcinoma and foretinib as a highly potent candidate for ROS-targeted therapy. (\*) PNAS Nov. 2013

## P184

**MicroRNAs als Serum-Biomarker bei cholangiozellulärem Karzinom**F. Benz<sup>1</sup>, C. Roderburg<sup>1</sup>, M. Schmeding<sup>2</sup>, F. Tacke<sup>1</sup>, U. Neumann<sup>2</sup>, C. Trautwein<sup>1</sup>, T. Lüdde<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik III, Aachen, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Aachen, Deutschland

**Einführung:** Die Prognose des cholangiozellulärem Karzinoms (CCC) ist auch heute noch extrem schlecht, da die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium zu klinischen Symptomen führt. Um möglichst in einem frühen Erkrankungsstadium bereits die Diagnose stellen zu können und somit mittels einer

geeigneten und frühzeitigen Therapie die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessern zu können, wird intensiv nach validen Biomarkern gesucht. **Zielsetzung:** Mit der vorliegenden Studie soll gezeigt werden, dass microRNAs auch bei Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom dysreguliert sind und somit als mögliche Serum-Biomarker in Frage kommen könnten. **Material / Methoden:** In Sera von 31 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom, die sich zwischen 2012 und 2013 im Universitätsklinikum Aachen nach Erstdiagnose zur primären Therapie (Chemotherapie oder Operation) vorstellten, wurden microRNAs (miR-29b, miR-133a und miR-150) untersucht. Bei 11 operativen Patienten erfolgte ebenso eine Analyse 7 Tage nach Tumorresektion. Als Kontrollgruppe dienten 40 gesunde Blutspender. Die Serumproben wurden bis zu den microRNA-Messungen mittels RT-PCR vorübergehend bei -80°C gelagert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 20.0 und GraphPad Prism 5 durch verbundenen bzw. unverbundenen T-Test nach vorheriger Überprüfung der Gaußverteilung mit Shapiro-Wilk-Test. (Balkendiagramme: Mittelwert + SEM, Liniendiagramme: individuellen Prä-OP-Post-OP-Vergleich, Boxplot-Diagramme: Median, 25% und 75% Quartil, „Whiskers“ mit 1,5-Fache des Interquartilsabstands und Ausreißer). **Ergebnisse:** Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe zeigten die Patienten mit CCC (Männer: 16, Frauen: 15, medianes Alter: 67) bei Diagnosestellung signifikant veränderte microRNA-Serumlevel von miR-29b, miR-133a und miR-150 auf. Insbesondere miR-29b ist in der Patientengruppe stark vermindert (Figure 1). Die Patienten, welche eine operative Tumorresektion erhielten, wiesen im direkten Prä-OP-Post-OP-Vergleich 7 Tage nach OP signifikant höhere miR-29b-Werte auf (Figure 2), die sich hierbei nicht mehr von der Kontrollgruppe unterschieden. Eine Subgruppenanalyse zeigte auch, dass die microRNAs je nach anatomischer Tumorlokalisation unterschiedlich reguliert sind. So ist die miR-29b bei intrahepatischen CCC, perihilären CCC und Gallenblase-CA stark vermindert, während sich Patienten mit distal extrahepatischen CCC nicht von der Kontrollgruppe unterschieden (Figure 3a). Die miR-133a zeigte nur bei intrahepatischen CCC und distal extrahepatischen CCC signifikant veränderte Werte auf im Vergleich zur Kontrollgruppe (Figure 3b). **Schlussfolgerung:** Hiermit konnte zum ersten Mal in einer kleinen Kohorte von 31 Patienten mit CCC gezeigt werden, dass microRNAs im Serum dysreguliert sind und somit als mögliche Biomarker zur Früherkennung in Betracht kommen könnten. Die Wertigkeit bedarf jedoch einer zukünftigen weiteren Validierung anhand größerer Patientenkohorten.

Figure 1

Benz et al.

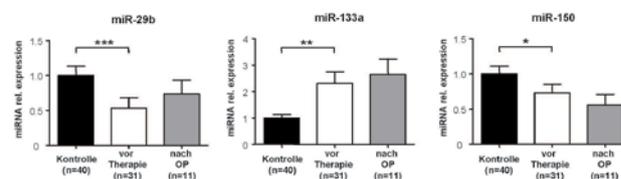


Figure 2

Benz et al.

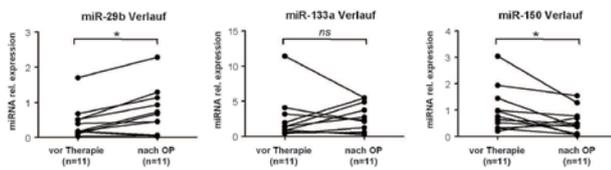
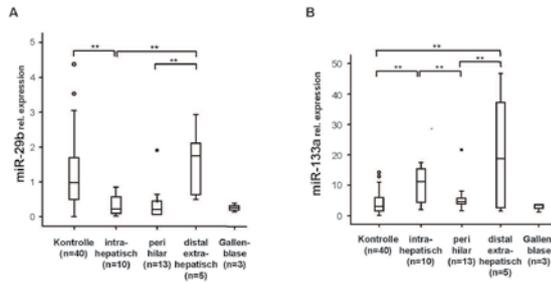


Figure 3

Benz et al.



**P185**

**Die Bedeutung von Progastrin und Gastrin in der Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms**

P. Konturek<sup>1</sup>, G. Burnat<sup>2</sup>, T. Brzozowski<sup>2</sup>, T. Hess<sup>3</sup>, S. Konturek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Thüringen Klinik Saalfeld, Akad. Lehrkrankenhaus Univ. Jena, Klinik für Innere Medizin II, Saalfeld, Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Physiologie, Jagiellonien Univ. Krakau, Krakow, Polen

<sup>3</sup>Klinik für Innere Medizin II, Thuringen-Klinik Saalfeld, Saalfeld, Deutschland

**Einleitung:** Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zählt zu den häufigsten Karzinomen, die sich meistens auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickeln. Die Pathogenese des HCC ist weitgehend unbekannt. Gastrin gilt als wichtiges gastrointestinales Hormon, das nicht nur an der Regulation der Säuresekretion beteiligt ist, sondern auch in der gastrointestinalen Karzinogenese involviert ist. Die Rolle von Gastrin und seinem Vorläufer Progastrin in der hepatozellulären Karzinogenese wurde bislang nicht ausreichend untersucht. Ziel unserer Studie war es: 1) Plasmaspiegel von Gastrin, Progastrin, HGF und proinflammatorischen Zytokinen (IL-8 und TNF  $\alpha$ ) bei Patienten mit HCC, Leberzirrhose und gesunden Kontrollen zu vergleichen; 2) den Einfluss von TNF  $\alpha$  und HGF auf die Expression von Progastrin mRNA in der Hep-2-Zell-Linie in vitro zu untersuchen. **Material und Methoden:** In die Studie wurden 40 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, 90 Patienten mit Leberzirrhose und 90 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Der Plasmaspiegel von Progastrin und Gastrin wurde mittels Radioimmunoassay (RIA) gemessen. Die Plasmaspiegel von HGF, TNF $\alpha$  und IL-8 wurden mit Hilfe von ELISA analysiert. Die Expression von Progastrin mRNA in Hep-2-Zell-Linie wurde mit RT-PCR gemessen. **Ergebnisse:** Die Spiegel von Progastrin und Gastrin sowie HGF waren bei HCC- und Leberzirrhose-Patienten signifikant höher als in entsprechend gesunden Kontrollen. Die IL-8 und TNF $\alpha$  waren bei HCC- und Leberzirrhose-Patienten vergleichbar, aber signifikant höher als in der Kontrollgruppe. In den in-vitro-Analysen führte die Inkubation bei Hep-2-Zell-Linie mit TNF $\alpha$  und HGF zu einem signifikanten Anstieg von Progastrin mRNA. **Schlussfolgerung:** Unsere Daten deuten darauf hin, dass sowohl Progastrin als auch Gastrin an dem Prozess der hepatozellulären Karzinogenese im Rahmen der Leberzirrhose beteiligt sind. Plasmaspiegel von HGF und TNF $\alpha$  sind bei HCC-Patienten erhöht und stimulieren direkt die mRNA-Synthese von Progastrin in den Hepatozyten.

**P186**

**Der „Hannover Prognose Score“ zur Einschätzung des Überlebens von Patienten mit Cholangiokarzinom bei Erstdiagnose**

M. Hoffmann<sup>1</sup>, N. Schweitzer<sup>2</sup>, C. Vogel<sup>3</sup>, R. Scherer<sup>3</sup>, S. Schmidt<sup>2</sup>, M. Kirstein<sup>2</sup>, H. Bektas<sup>4</sup>, M. Manns<sup>2</sup>, A. Vogel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Hildesheim, Klinik für Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Hildesheim, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein- Vizeral und Transplantationsmedizin, Hannover, Deutschland

**Hintergrund und Ziele:** Das Cholangiokarzinom (CC) hat insgesamt eine schlechte Prognose. Die Einschätzung der Prognose des CC bei Erstdiagnose ist wichtig, um Therapieziele und -strategien festzulegen. Bisher gibt es hierfür kein geeignetes Verfahren. **Methoden:** Wir charakterisierten Patienten mit CC und Erstdiagnose von 2000-2010 retrospektiv und ermittelten prognostisch wichtige Faktoren mittels univariater und multivariater Analyse. Anhand dieser Ergebnisse entwickelten wir einen prognostischen Score, den „Hannover Prognose Score“. Der Score wurde in verschiedenen Subgruppen validiert. **Ergebnisse:** Es wurden 586 Patienten mit CC eingeschlossen, davon waren 315 intrahepatische CC, 162 extrahepatische CC, 92 Gallenblasenkarzinome und 17 HCC/CC-Mischtumore. In der multivariaten Analyse wurden folgende Parameter als unabhängige Prognosefaktoren identifiziert: Alter > 60 Jahre (p<0,0001, HR 1,67), Bilirubin >55 $\mu$ mol/l (p=0,0002, HR 1,6), CRP>3mg/l (p=0,007, HR 1,58), Leukozytose (p=0,001, HR 1,52), Quick<70% (p=0,0004, HR 1,65), Metastasen (p<0,0001 HR 2,15), Operation (p<0,0004, HR 0,6), explorative Laparotomie (p=0,001, HR 0,6), T3 (p=0,04, HR 1,59), T4 (p=0,03, HR 1,7), das Vorhandensein einer Leberzirrhose (p=0,04, HR 1,59). Aus den bei Erstdiagnose bzw. präoperativ bestimmbar Parametern der multivariaten Analyse erstellten wir den Hannover Prognose Score (HPS) aus folgenden Parametern: Alter > 60 Jahre, Bilirubin >55 $\mu$ mol/l, CRP>3mg/l, Leukozytose, Quick < 70%, Vorliegen von Metastasen. Das Vorliegen jedes zusätzlichen Faktors verschlechtert die Prognose. Zur Vereinfachung des Scores fassten wir 3 Gruppen zusammen: HPS A: 0-1 Punkte, HPS B: 2-3 Punkte, HPS C: 4-6 Punkte. Das mittlere Überleben war wie folgt: HPS A: 29,9 Monate, HPS B: 13,2 Monate, HPS C: 3,1 Monate. Der Unterschied zwischen HPS A, B und C war jeweils signifikant (p<0,0001). Die Unterschiede konnten ebenso in den Subgruppen der einzelnen Tumorlokalisationen (Intrahepatisches CC, extrahepatisches CC, Gallenblasenkarzinom, HCC/CC-Mischtumor) und für operierte bzw. für nicht operierte Patienten nachgewiesen werden, so dass der HPS-Score in allen Patienten mit CC bei Erstdiagnose anwendbar ist. **Schlussfolgerung:** Mithilfe des HPS kann die Prognose von Patienten mit CC bereits bei Erstdiagnose abgeschätzt werden. Dies kann bei der Therapieplanung von essentieller Bedeutung sein. Eine Validierung in einer prospektiven Kohorte ist notwendig, um den HPS und dessen praktische Relevanz zu prüfen.

P187

**Vascularization assessment of benign and malignant liver nodules by liver scintigraphy**I. Grigorescu<sup>1</sup>, M. Dragoteanu<sup>2</sup>, C. Piglesan<sup>2</sup>, D. Dumitrascu<sup>1</sup><sup>1</sup>2nd Medical Department, University for Medicine and Pharmacy "

I. Hatieganu", Clinicilor Str.2-4, Internal Medicine/Gastroenterology, Cluj-Napoca, Romania

<sup>2</sup>Regional Institute for Gastroenterology and Hepatology" Prof.Dr.O.Fodor", Nuclear Medicine, Cluj-Napoca, Romania

**Background and aim:** Liver scintigraphy was the first imaging technique in the diagnosis of liver diseases. In time, this method lost its significance due to the advantage of newer imaging techniques. The aim of this study was to evaluate the utility of liver scintigraphy today. **Methods.** All patients with conditions mentioned below (detected by Doppler ultrasonography) have been submitted to single photon emission computed tomography (SPECT) with sulfur colloid; some of them underwent „in vivo" labeled-RBC scintigraphy (n=188), and liver angioscintigraphy (LAS, n=136). We evaluated the contribution of liver scintigraphy alone or followed by other imaging techniques in the assessment of liver tumoral vascularization in normal and pathological liver. The complementary diagnostic techniques were: ultrasonography, dynamic CT and MR, diagnostic laparoscopy, histology after resection/liver puncture biopsy. The vascularization of nodular liver diseases on normal livers and on chronic liver diseases (CLD) was mainly assessed by the hepatic perfusion index (HPI). According to the aspect with sulfur colloid and „in vivo" labeled-RBC scintigraphy, the patients either stopped further investigation, or were submitted to CEUS, CT, MR or invasive diagnostic methods. **Result.** A group of 261 liver tumors in 238 patients were examined, including: hemangiomas, focal nodular hyperplasias (FNH), adenomas, cysts, abscesses, dysplastic nodules, neuroendocrine tumors, pseudotumors (RFA-scars, focal steatosis, fatty-free areas), hepatocarcinomas (HCC), metastases. The classic SPECT criteria of increased blood stasis was found in 81.19% hemangiomas. Conventional scintigraphic methods were considered nonspecific in FNH, adenomas, abscesses, cysts and pseudotumors, if not correlated to: LAS, the follow-up, clinical and biological context. Sulphur colloid scintigraphy showed nonenhancing images in 2/3 cases of multiple abscesses and miliary hypocaptation in microabscesses. False-positive diagnosis of hemangiomas was found in: HCC, metastases, FNH, abscesses and fatty-free areas. The association between high-grade fibrosis and the erroneous diagnosis of non-hemangiomatic tumors explains the situation in hemangiomas on CLD ( $r=0.645$ ,  $p=0.028$ ). Voluminous benign tumors correlated to: increased HPI values ( $r=0.313$ ,  $p=0.000$ ), the presence of „spoke-wheel" pattern on LAS in normal liver. HPI values  $\leq 45\%$ , together with SPECT (with colloid and RBC) diagnosis indicated a benign etiology, excluding carcinoid tumor metastasis. Overall, there was a correlation between increased tumor volume (average 60.95cm<sup>3</sup>) and the presence of "spoke wheel pattern". **Conclusions.** Scintigraphic methods proved to have high diagnostic accuracy in typical hemangiomas. Atypical 99mTc-RBC-SPECT patterns may be seen in large hemangiomas

or in those complicated with sclerosis/thrombosis, where complementary investigation methods are required.

P188

**Angiopoietin-2: Ein neuer serologischer Marker für das cholangiozelluläre Karzinom**T. Voigtländer<sup>1</sup>, S. David<sup>2</sup>, K. Thamm<sup>2</sup>, J. Schlué<sup>3</sup>, M. Manns<sup>1</sup>, T. Lankisch<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum Innere Medizin, Nephrologie, Hannover, Deutschland<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland

**Einleitung und Hintergrund:** Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist der zweithäufigste primäre Lebertumor mit einer steigenden Inzidenz. Die Diagnose des CCC ist mangels zuverlässiger diagnostischer Marker schwierig, insbesondere bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC). Daher wird dieser Tumor oft zu spät erkannt. Angiopoietin-2 ist ein Biomarker der Neoangiogenese und könnte im Rahmen der Tumor-Neoangiogenese eine pathophysiologische Rolle bei Patienten mit CCC spielen. Da die CCC Entwicklung auf der Ebene der Cholangiozyten stattfindet, wollten wir das diagnostische Potential von Angiopoietin-2 sowohl in der Galle als auch im Serum bei Patienten mit CCC evaluieren. **Methoden:** Die Konzentration von Angiopoietin-2 wurde im Serum und im Gallensaft bei Patienten mit CCC (n = 45), PSC (n = 75), CCC auf dem Boden einer PSC (n = 11) und bei Patienten mit Gallensteinleiden (n = 37) mittels „enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) gemessen. Die diagnostische Aussagekraft von Angiopoietin-2 wurde mit CA 19-9 verglichen („Receiver Operating Characteristic" (ROC) - Analyse). Zusätzlich wurden Biopsien immunhistochemisch untersucht, um die Quelle von Angiopoietin-2 bei Patienten mit CCC zu detektieren. **Ergebnisse:** Die Serum Angiopoietin-2 Konzentration war bei Patienten mit CCC im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöht ( $p < 0.05$ ). Der „Area under the curve" (AUC) – Wert für Angiopoietin-2 betrug 0,85 verglichen mit 0,77 für CA 19-9. Angiopoietin-2 war ebenfalls im Gallensaft nachweisbar, jedoch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die immunhistochemische Untersuchung der Biopsien zeigte eine starke Angiopoietin-2 Expression in der Tumervaskulatur, aber nicht in den Cholangiozyten. **Schlussfolgerung:** Die Messung von Angiopoietin-2 im Serum, aber nicht in der Galle, kann die Diagnostik bei Patienten mit CCC verbessern. Da Angiopoietin-2 direkt aus den Tumor-versorgenden Gefäßen stammt, könnten sich ebenfalls - auch vor dem Hintergrund von bereits in klinischen Studien getesteten Antikörpern gegen Angiopoietin-2 – therapeutische Möglichkeiten ergeben.

**Kardiologie 1**

P189

**Activation of mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation**D. Lavall<sup>1</sup>, C. Selzer<sup>1</sup>, P. Schuster<sup>1</sup>, M. Lenski<sup>1</sup>, O. Adam<sup>1</sup>, M. Böhm<sup>1</sup>, U. Laufs<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Homburg/Saar, Deutschland

**Purpose:** Atrial fibrillation (AF) is a disease of the left atrial myocardium (LA). We studied the role of the mineralocorticoid receptor (MR) for the signaling that promotes left atrial fibrosis. **Methods and Results:** LA of patients with AF exhibited increased hydroxyproline content ( $425 \pm 103\%$ ), a specific component of collagen network, compared to patients matched for atrial size in sinus

rhythm. Expression of MR was similar, whereas 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2), which inactivates cortisol facilitating aldosterone access to MR, was increased (416 $\pm$ 124%). Hydroxyproline content was positively correlated with the increased expression of connective tissue growth factor (CTGF), 11 $\beta$ -HSD2 and RhoA in human left atrial myocardium. 11 $\beta$ -HSD2 was upregulated in arrhythmic (175 $\pm$ 25%) compared to rhythmic paced cardiomyocytes, and in transgenic mice with cardiac specific Rac1 overexpression (665 $\pm$ 189%) which develop spontaneous AF at higher age. Aldosterone enhanced expression of connective tissue growth factor (CTGF) in both neonatal rat cardiomyocytes (290 $\pm$ 48%) and fibroblasts (207 $\pm$ 34%) whereas cortisol did not. In cardiomyocytes, which express 11 $\beta$ -HSD2, aldosterone induced CTGF in the absence of cortisol only. In cardiac fibroblasts, aldosterone increased hydroxyproline expression (244 $\pm$ 46%), which was prevented by BR-4628, a dihydropyridine-derived selective MR antagonist, and by spironolactone. Both MR antagonists prevented the aldosterone effect on CTGF expression and even decreased it compared to control (59 $\pm$ 17% and 51 $\pm$ 15%, respectively). Rho kinase inhibition by Y-27632 decreased aldosterone induced CTGF upregulation (52 $\pm$ 15%). The RhoA activator CN03 increased CTGF expression (226 $\pm$ 28%) regardless of MR antagonist pre-treatment. CTGF and aldosterone increased lysyl oxidase (LOX) expression (194 $\pm$ 19% and 272 $\pm$ 37%, respectively). The aldosterone but not the CTGF effect was reduced by MR antagonists. **Conclusion:** MR signaling regulates fibrogenesis through hydroxyproline, CTGF and LOX and therefore represents a target for the prevention of fibrotic remodeling.

#### P190

##### **Therapeutic Effect of Immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy (DCM).**

K. Same<sup>1</sup>, B. Lauer<sup>1</sup>, M. Ohlow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralklinik Bad Berka, Kardiologie, Bad Berka, Deutschland

**Background:** Cardiac autoantibodies have been detected among patients suffering from DCM. Elimination of these antibodies by Immunoadsorption (IA) may lead to improvement of clinical and echocardiographic parameters. We aimed to investigate the effect of IA on patients with DCM. **Methods:** IA was performed over 5 consecutive days with an immunoabsorber for immunoglobulin followed by IgG substitution. Echocardiographic and clinical parameters were assessed at baseline and at follow up. The response to treatment was defined as achievement of 2 of the following 4 criteria: Improvement in symptoms (NYHA) >One class, LVEF >10%, LVEDD >10%, BNP >50%. **Results:** Of the 55 patients included 45 were male (81.8%). Mean age was 63.2 $\pm$ 10.4 years, Mean LV-EF was 28.6 $\pm$ 9.7. 89% of patients were in NYHA class III-IV. Mean duration of symptoms was 21.1 $\pm$ 25 months. Mean follow up was 8.8 $\pm$ 4.3 months. Significant improvement of NYHA-class (median 3.0 versus 2.0; p<0.01), LVEF (median 27 versus 38; p<0.001), and quality of life (median 50 versus 25; p=0.002) could be observed at follow up. At follow up, reduction of brain natriuretic peptide levels of >50% could be achieved in 44.8% patients (p=0.2); physical working-capacity increased >10% in 63.6% of patients (p=0.15); reduction >10% of LVEDD was achieved in 24.4% of the patients (p=0.36). According to our criteria we observed a responder rate following immunoabsorption of 22 patients (45%). 45 patients (81.8%) underwent IA without any complications. One patient (1.8%) died due to cardiac failure during follow up. **Conclusions:** The present study demonstrates that IA may induce improvement of echocardiographic and clinical parameters in patients with DCM.

#### P191

##### **Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension - Acute on/off Effects and Chronic Blood Pressure Reduction**

M. Halbach<sup>1</sup>, T. Hickethier<sup>2</sup>, N. Madershahian<sup>3</sup>, M. Brandt<sup>4</sup>, U. Hoppe<sup>4</sup>, R. Velden<sup>5</sup>, E. Lovett<sup>5</sup>, J. Müller-Ehmsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Köln, Klinik III für Innere Medizin, Köln, Deutschland

<sup>2</sup>Uniklinik Köln, Institut und Poliklinik für Radiologie, Köln, Deutschland

<sup>3</sup>Uniklinik Köln, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Köln, Deutschland

<sup>4</sup>Paracelsus Universität Salzburg, Universitätsklinikum für Innere Medizin II-Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Salzburg, Österreich

<sup>5</sup>CVRx Inc., Minneapolis, USA

**Background:** Nonpharmacologic therapies have recently become available that can lower blood pressure (BP) when medical therapy is not sufficient. Chronic baroreflex activation therapy (BAT) has been shown to reduce BP for at least 6 months using the Barostim neo system, which allows unilateral stimulation with a minimally invasive implantation. However, it is not known whether long-term chronic baroreceptor stimulation influences the acute responsiveness to stimulation. Therefore we determined the on/off effects of BAT at different time points after implantation. **Methods:** Resistant HTN patients (n=17) were enrolled in an open-label, single-arm evaluation of Barostim neo after exclusion of secondary hypertension. Initial eligibility criteria for barostim implantation were systolic BP  $\geq$  140mmHg despite stable ( $\geq$  4 weeks) medical therapy consisting of  $\geq$  3 antihypertensive drugs including at least one diuretic. For on/off testing, several BP measurements were performed 15.1  $\pm$  8.7 months after initial activation: at rest with activated device, 4-6 min after deactivation of the device and 4-6 min after reactivation of the device. **Results:** Before BAT, mean office cuff BP was 178  $\pm$  27 mmHg (systolic BP; SBP) over 98  $\pm$  19 mmHg (diastolic BP; DBP). At the time of on/off testing (before deactivation), BP was reduced to 147  $\pm$  29 mmHg over 84  $\pm$  20 mmHg. On deactivation of the device, BP increased by 11.2  $\pm$  13.9 mmHg (SBP; p=0.004) and 5.3  $\pm$  9.9 mmHg (DBP; p=0.04). BP decreased after reactivation by 14.5  $\pm$  16.0 mmHg (SBP; p=0.002 vs. deactivation) and 6.9  $\pm$  9.6 mmHg (DBP; p=0.009). There was no correlation between duration of chronic BAT and systolic or diastolic acute on/off response (all p>0.1). **Conclusions:** After long-term follow-up, unilateral BAT reduces BP consistently in patients with resistant HTN. The acute on/off response to BAT is the same in patients after long-term treatment as in those with recent device activation. Thus, no evidence of tolerance over time to chronic BAT could be found, indicating that this therapy is effective in the long-term treatment of patients with resistant HTN.

#### P192

##### **Regulation zirkulierender löslicher TLR2- und TLR4-Peptide bei Patienten mit Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie**

S. Selejan<sup>1</sup>, S. Khoskishi<sup>1</sup>, A. Tatu<sup>1</sup>, M. Hohl<sup>1</sup>, A. Kazakov<sup>1</sup>, S. Ewen<sup>1</sup>, R. Kandolf<sup>2</sup>, M. Böhm<sup>1</sup>, I. Kindermann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Molekulare Pathologie, Institut für Pathologie, Tübingen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Myokarditis führt als entzündliche Erkrankung des Herzmuskels häufig zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Toll-like Rezeptoren (TLRs) sind an der Entstehung und Progression der myokardialen Entzündung beteiligt. Insbesondere TLR2 und TLR4 wurden mit der postinfektiösen autoimmunen bedingten Herzmuskelentzündung in Verbindung gebracht. Lösliche TLR-Peptide, sog. sTLRs (soluble TLRs als Splicing-Varianten oder TLR-Spaltprodukte) wurden sowohl im Tiermodell als auch im Menschen nachgewiesen. Sie wirken als natürliche TLR-Antagonisten und damit antiinflammatorisch, indem sie zirkulierende TLR-Liganden binden und neutralisieren, ohne dass es zu Signaltransduktions-

prozessen kommt. Die Regulation von sTLR2 und sTLR4 bei Patienten mit Myokarditis wurde bisher noch nicht untersucht. **Methoden:** Im Blut zirkulierende sTLR2- und sTLR4-Peptide wurden mittels Co-Immunpräzipitation gegen HMGB1 (High mobility group box 1), einem gemeinsamen TLR2- und TLR4-Liganden, identifiziert. Der Gehalt an zirkulierenden löslichen TLR2- und TLR4-Peptiden wurde mittels Westernblot-Analyse in Blutproben von 15 Patienten mit biotisch gesicherter Virusmyokarditis, von 15 Patienten mit DCM sowie von 15 gesunden Probanden untersucht. Bei allen Patienten wurde eine ausführliche klinische Untersuchung mit Echokardiographie und Laboruntersuchungen inklusive proBNP (pro Brain Natriuretic Peptide) durchgeführt. **Ergebnisse:** Der Plasma-Gehalt an löslichem TLR2 (sTLR2) zeigte sich sowohl bei Patienten mit Myokarditis als auch bei Erkrankten mit DCM auf 54% bzw. 44% signifikant reduziert im Vergleich zu Gesunden. Desweiteren war bei Erkrankten signifikant weniger lösliches TLR4 (sTLR4) im Plasma nachweisbar (75% weniger sTLR4 bei Patienten mit Myokarditis sowie 50% weniger bei Patienten mit DCM verglichen zu gesunden Probanden). Bei Patienten mit Myokarditis und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion war der Gehalt an sTLR2 als auch an sTLR4 deutlich niedriger als bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion ( $r=0.58$  und  $p=0.04$  für sTLR2 und  $r=0.69$  und  $p=0.02$  für sTLR4). Die Menge an sTLR2-Peptid korrelierte invers mit der proBNP-Konzentration ( $r=-0.67$  und  $p=0.02$ ). **Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit Myokarditis als auch mit dilatativer Kardiomyopathie lässt sich ein verminderter Gehalt an zirkulierenden TLR2- und TLR4-Peptiden nachweisen. Die dadurch entstehende proinflammatorische Dysbalance könnte eine persistierende myokardiale Inflammation unterstützen und zur Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie beitragen.

### P193

#### **PDE4 inhibition attenuates VCAM-1 expression and histone methylation and protects against neointimal hyperplasia: Role of Epac in vascular remodeling**

F. Kahles<sup>1</sup>, M. Lehrke<sup>1</sup>, A. Makowska<sup>1</sup>, J. Marx<sup>1</sup>, D. Brummer<sup>2</sup>, N. Marx<sup>1</sup>, H. Findeisen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinikum Aachen / Medizinische Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup>University of Kentucky, Saha Cardiovascular Research Center, Lexington, Deutschland

**Purpose:** Upregulation of phosphodiesterase 4 (PDE4) activity causes cAMP-dependent vascular smooth muscle cell (VSMC) activation at sites of vascular inflammation and tissue remodeling. In this study we have investigated the effects of Roflumilast, a new selective PDE4 inhibitor, on VSMC activation and neointima formation after vascular injury. **Methods and Results:** In vitro analysis of cell growth, BrdU incorporation, cell cycle distribution and Cyclin D1 expression exhibited no difference in mitogen-induced VSMC proliferation following stimulation with Roflumilast or control. However, Roflumilast treatment significantly diminished expression of the inflammatory marker vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) by 60% ( $p<0.05$ ) in TNF- $\alpha$  treated VSMCs. Specific activation of the cAMP effector Epac, but not PKA activation mimicked the effects of Roflumilast on VCAM-1 expression. Consistently, the reduction of VCAM-1 expression was rescued in the presence of the novel specific Epac inhibitor ESI-09 and following siRNA mediated knockdown of Epac1. Unexpectedly, TNF- $\alpha$ -induced Nf- $\kappa$ B p65 translocation and VCAM-1 promoter activity were not altered by Roflumilast in VSMCs. However, Roflumilast treatment and Epac activation directly repressed the induction of the activating epigenetic histone mark H3K4me2 at the VCAM-1 promoter, while PKA activation showed no effect. To assess the functional relevance of PDE4 inhibition for vascular remodeling we treated C57BL/6J mice with Roflumilast (added to the diet). Neointima formation was quantified 4 weeks after guide wire-induced endothelial denudation injury of the left femoral artery. Roflumilast treatment

attenuated neointima formation and femoral artery intima-media ratio by more than 50% ( $p<0.01$ ). In accordance with the reduction of VCAM-1 in VSMC, Roflumilast treated mice displayed decreased expression of the macrophage markers F4/80 and CD68 during neointima formation. Consistently, immunohistochemical analysis of the vessel wall showed reduced Mac2 staining, indicating decreased macrophage accumulation after vascular injury. **Conclusion:** Inhibition of PDE4 attenuates VSMC inflammatory activation in vitro and reduces neointima formation following vascular injury. Roflumilast regulates VCAM-1 through a novel Epac-dependent mechanism, which modulates specific histone methylation patterns. All in all, PDE4 inhibition might represent a novel approach for the treatment of vascular diseases, including atherosclerosis and in-stent restenosis.

### P194

#### **Growth-differentiation factor-15 for prediction of mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI)**

T. Kempf<sup>1</sup>, N. Werner<sup>2</sup>, M. Vasa-Nicotera<sup>2</sup>, C. Hammerstingl<sup>2</sup>, A. Ghanem<sup>2</sup>, F. Mellert<sup>3</sup>, J. Widder<sup>3</sup>, W. Schiller<sup>3</sup>, A. Welz<sup>3</sup>, E. Grube<sup>2</sup>, J. Bauersachs<sup>1</sup>, G. Nickenig<sup>2</sup>, K. Wollert<sup>1</sup>, J. Sinning<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Bonn, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Herzchirurgie, Bonn, Deutschland

**Background:** TAVI has emerged as the preferred treatment strategy in high-risk patients with severe aortic stenosis. Prognosis after TAVI is influenced by comorbidities and peri-procedural complications. Therefore, risk assessment is important for patient selection and post-procedural management. The added value of biomarkers in this context remains unknown. Growth-differentiation factor-15 (GDF-15) integrates information from cardiac and extracardiac disease pathways and provides independent prognostic information in chronic heart failure. We assessed the prognostic value of GDF-15 in patients undergoing TAVI. **Methods and results:** We measured GDF-15, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), sensitive troponin I (hsTnI), C-reactive protein (CRP), and GDF-15 before (baseline) and seven days after transfemoral TAVI in 155 consecutive patients (55% male, mean age  $81 \pm 6$  years, left-ventricular ejection fraction  $48 \pm 15\%$ ; logistic EuroSCORE  $28 \pm 18$ , STS score  $9.5 \pm 6.7\%$ ). The primary endpoint was all-cause mortality after 2 years. GDF-15 concentrations were elevated at baseline in all patients (median [range] 3487 [2251 to 5240] ng/L; 1200 ng/L is the upper limit of normal). Baseline GDF-15 was closely related to NYHA functional class ( $p<0.001$ ), reduced left-ventricular ejection fraction ( $p=0.003$ ), and impaired renal function as assessed by estimated glomerular filtration rate (eGFR) ( $p<0.001$ ). 2-year mortality increased with increasing tertiles of baseline GDF-15 (19.6%, 29.4%, and 43.1%, respectively;  $p=0.035$ ). In non-survivors, GDF-15 concentrations increased significantly during the first 7 days after TAVI (median increase baseline vs. day 7: non-survivors 1,270 ng/L vs. survivors 192 ng/L;  $p=0.004$ ), so that the post-procedural GDF-15 concentration was even closer related to post-procedural outcome (2-year mortality across tertiles of GDF-15 on day 7: 16.0%, 19.6%, and 54.0%, respectively;  $p<0.001$ ) (Figure). Even after adjustment for age, gender, STS score, eGFR, acute kidney injury, CRP, and more than mild paravalvular aortic regurgitation, patients with a post-procedural GDF-15 concentration in the top tertile had an approximately 4-fold higher mortality risk (hazard ratio top tertile vs. bottom tertiles: 3.8; 95% CI 1.8-8.2;  $p=0.001$ ). **Conclusions:** GDF-15 is independently associated with long-term outcome in TAVI patients, as especially the post-procedural GDF-15 level provided independent prognostic information beyond the impact of comorbidities and periprocedural complications.

## P195

### GDF-15 is a predictor of cardiovascular events in patients presenting with suspicion of acute coronary syndrome

S. Tzikas<sup>1</sup>, T. Zeller<sup>2</sup>, S. Baldus<sup>3</sup>, C. Bickel<sup>4</sup>, H. Trappe<sup>1</sup>, K. Lackner<sup>5</sup>, T. Münzel<sup>6</sup>, S. Blankenberg<sup>2</sup>, T. Keller<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Ruhr-Universität-Bochum / Marienhospital Herne, II. Medizinische Klinik, Herne, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg -Eppendorf, Universitäres Herzzentrum, Hamburg, Deutschland

<sup>3</sup>Herzzentrum der Universität zu Köln, Klinik III für Innere Medizin, Köln, Deutschland

<sup>4</sup>Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Abteilung Innere Medizin, Koblenz, Deutschland

<sup>5</sup>Institut für Laboriumsmedizin, Mainz, Deutschland

<sup>6</sup>Johannes Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Deutschland

<sup>7</sup>Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe-Universität, Medizinisch Klinik III / Kardiologie, Frankfurt am Main, Deutschland

**Background:** The appropriate treatment for patients presenting with acute chest pain and possible acute coronary syndrome (ACS) is based on timely diagnosis and proper risk stratification aided by biomarkers. Growth-differentiation factor-15 (GDF-15) is a member of the transforming growth factor  $\beta$  family proteins that is induced in the heart after ischemia and reperfusion injury. With the present study we aimed at evaluating the predictive value of GDF-15 in a large unselected 'real world' cohort of patients presenting with acute chest pain suggestive of ACS. **Methods:** Consecutive patients presenting with acute chest pain and therefore suspected ACS were enrolled at the chest pain units of Johannes Gutenberg-University Medical Center Mainz, Federal Armed Forces Hospital Koblenz, and University Hospital Hamburg-Eppendorf. Cardiovascular events were assessed during a follow-up period of 6 months. As combined primary endpoint death or myocardial infarction (MI) was considered. GDF-15 was measured in blood drawn at admission. **Results:** From the 1818 patients (m/f=1208/610), 413 (22.7%) had an acute MI; Patients with MI had significantly higher GDF-15 compared with non-ACS patients (967.1 pg/mL vs. 692.2 pg/L,  $p < 0.001$ ). 59 patients reached the primary endpoint. Cox regression analysis revealed a 2.24-fold risk for death or MI (95%CI: 1.74-2.88,  $p < 0.001$ ) for an increment of the log transformed GDF-15 concentration by one standard deviation after adjustment for age and gender and of 1.53 (95%CI: 1.07-2.19),  $p = 0.02$ ) if adjusted for the GRACE score risk variables compared to a 1.96-fold (1.48-2.60,  $p < 0.001$ ) and 1.48 (95%CI 1.09-2.01,  $p = 0.01$ ) for BNP. The C-Index of GDF-15 at admission in addition to the GRACE score risk variables for the prediction of the primary endpoint was 0.83 (95%CI: 0.77-0.89) in comparison to BNP added to the GRACE score variables with 0.83 (95%CI: 0.77-0.89). **Conclusions:** GDF-15 is a significant predictor of future cardiovascular events in patients presenting with acute chest pain and might be used for risk stratification facilitating the choice of treatment in those patients.

## P196

### Arrhythmische Stimulation führt zu metabolischem Remodelling

M. Lenski<sup>1</sup>, L. Adrian<sup>1</sup>, M. Kohlhaas<sup>1</sup>, M. Böhm<sup>1</sup>, U. Laufs<sup>1</sup>, C. Maack<sup>1</sup>

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

**Rationale:** Vorhofflimmern (VHF) ist durch einen erhöhten Energieverbrauch bei schneller und arrhythmischer atrialer Kontraktion charakterisiert. Ziel der Studie war die Identifikation des Einflusses der Arrhythmie auf den Glukose- und Fettsäuremetabolismus zu untersuchen.

**Methoden und Ergebnisse:** Zu diesem Zweck etablierten wir ein Zellkulturmodell für arrhythmische Stimulation: Neonatale ventrikuläre Rattenkardiomyozyten (NVRM) wurden mittels Feldstimulation bei einer vordefinierten Frequenz rhythmisch

oder arrhythmisch stimuliert. Die Arrhythmie wurde durch eine pseudo-zufällige Variation der Stimulationsintervalle innerhalb eines 50%-Intervalls simuliert um die gleiche Anzahl der Impulse bei rhythmischer und arrhythmischer Stimulation zu garantieren. Bei arrhythmischer Stimulation ließen sich vergleichbare elektrophysiologische Veränderungen wie bei humanem Vorhofflimmern beobachten: Optische Aktionspotentialmessungen zeigten in arrhythmisch stimulierten NVRMs eine Verkürzung der Aktionspotentialdauer sowie der effektiven Refraktärperiode. Gleichzeitig war die diastolische  $Ca^{2+}$ -Konzentration bei arrhythmischer Stimulation erhöht. Die gesteigerte diastolische  $Ca^{2+}$ -Konzentration war mit Aktivierung der CaMKII und der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) assoziiert. In arrhythmisch stimulierten Zellen zeigte sich eine gesteigerte Membranexpression der Fettsäure Translokase (FAT/CD36), was mit einer erhöhten 14C-Palmitinsäureaufnahme einherging. Gleichzeitig war die Membranexpression des Glukosetransporters Subtyp 4 (GLUT-4) und die 3H-Glukoseaufnahme reduziert. Durch Präinkubation arrhythmisch stimulierter Zellen mit Compound C, einem selektiven AMPK-Inhibitor, zeigte sich eine Reduktion der Membranexpression der FAT/CD36 sowie eine Reduktion der 14C-Palmitinsäureaufnahme. Parallel hierzu war die Membranexpression von GLUT-4 und die 3H-Glukoseaufnahme bei Behandlung arrhythmisch stimulierter Zellen gesteigert. Ähnliche Ergebnisse zeigten Untersuchungen an humanen linksatrialen Myokardproben von Patienten mit VHF verglichen mit gepaarten Proben von Patienten mit Sinusrhythmus. Myokardproben von Patienten mit VHF zeigten eine Aktivierung der CaMKII und der AMPK sowie eine Steigerung der Membranexpression von FAT/CD36. Darüberhinaus wiesen die Proben von Patienten mit VHF eine Lipidakkumulation auf, die durch eine gesteigerte Expression des adipose differentiation-related protein (ADRP) und durch eine erhöhte Triglyzeridkonzentration gekennzeichnet war. Die Veränderungen des Lipidstoffwechsels waren mit einer Reduktion der Membranexpression von GLUT-4 assoziiert. **Zusammenfassung:** Arrhythmische Stimulation von Kardiomyozyten führt zu einer Steigerung der diastolischen  $Ca^{2+}$ -Konzentration mit konsekutiver Aktivierung der CaMKII und der AMPK sowie in der Folge zu Lipidakkumulation und reduzierter Glukoseaufnahme. Vergleichbare metabolische Veränderungen konnten in linksatrialen Myokardproben von Patienten mit VHF identifiziert werden.

## P197

### Entwicklung eines Gentherapieansatzes zur Behandlung der Kardiomyopathie bei Desminopathien

M. Heckmann<sup>1</sup>, R. Bauer<sup>1</sup>, K. Strucksberg<sup>2</sup>, R. Schröder<sup>2</sup>, H. Katus<sup>1</sup>, O. Müller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Institut für Neuropathologie, Erlangen, Deutschland

**HINTERGRUND:** Die Desminopathie stellt eine Form der myofibrillären Myopathie dar, bei welcher es durch Mutationen im Desmin Gen (DES) zu einer Störung des sarkoplasmatischen Zytoskeletts und der Z-Scheibe des kontraktiven Apparates der Muskelfaser kommt. Klinisch zeigt sich eine progrediente Muskelschwäche häufig in Kombination mit einer Kardiomyopathie (CMP). In bis zu 20% der Fälle kann sich phänotypisch auch eine isolierte CMP ohne wesentliche Zeichen einer peripheren Muskelschwäche ausbilden. Trotz des starken Einflusses der kardialen Beteiligung auf die Prognose der Patienten stehen kausale Therapieansätze zur Behandlung der Desminopathien aktuell nicht zur Verfügung. **ZIEL:** Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, ob ein kardialer Gentransfer von Wildtyp DES-cDNA mittels adeno-assoziiertes viraler Vektoren (AAV) die Entstehung einer CMP in Desmin defizienten (DKO) Mäusen, einem Mausmodell der Desminopathie, verhindern oder abmildern kann. **METHODEN:** Zur Vektorproduktion wurde murine DES-cDNA unter der Kontrolle des kardialen Troponin-T-Promotors in Kapside des AAV

Serotyp 9 (AAV9/Des) verpackt. Western Blot und Immunofluoreszenz Analysen wurden zur Dosisfindung und zur Überprüfung der Funktionalität des AAV9/Des-Vektors durchgeführt. Als Kontrollvektor wurde ein AAV9/Luciferase (hRluc)- Vektor verwendet. Anschliessend wurden 2 Monate alte männliche DKO Mäuse entweder mit dem AAV9/DES Vektor (DKO- Des) oder dem hRluc-Kontrollvektor (DKO-Luc) über die Schwanzvene injiziert (jeweils  $n = 10$ ). Die Herzfunktion der Mäuse wurde vor Studienbeginn, nach 3, 6 sowie nach 9 Monaten echokardiographisch ermittelt. Final wurden Druck-Volumen-Kurven gemessen und die Herzen im Anschluss molekularbiologisch untersucht. **ERGEBNISSE:** Bei einer  $23 \pm 3\%$  (SEM) Vektor-vermittelten Desmin Expression auf Proteinebene zeigte sich in der therapierten Gruppe eine signifikante Abmilderung der Kardiomyopathie. Die mittlere Verkürzungsfraction (FS) der Therapiegruppe  $46 \pm 4\%$  (SEM) unterschied sich gegen Ende der Studie signifikant ( $p < 0.04$ ) von der FS der Kontrollgruppe  $32 \pm 6\%$  (SEM). Das Wildtyp Niveau wurde jedoch nicht erreicht. Weiter zeigt sich im Vergleich eine signifikante Abnahme der BNP Expression ( $p < 0.05$ ) gemessen im links-ventrikulären Myokard. Im Verhältnis von Herzgewicht zu Tibialänge blieb die therapierte Gruppe auf dem Niveau der Wildtyp Kontrolle und unterschied sich so signifikant von der untherapierten Kontrolle ( $p < 0.03$ ). Weiter ergab die histologische Aufarbeitung eine signifikante Verringerung der fibrotischen Areale in der therapierten Gruppe. **SCHLUSSFOLGERUNG:** Unsere Daten zeigen, dass durch einen AAV9-vermittelten systemischen Gentransfer eine lang anhaltende kardiale Expression von Desmin in DKO-Mäusen erzielt werden kann, welche sich protektiv auf die Entstehung einer CMP auswirkt.

#### P198

##### Understanding the Cardiomyopathy in Friedreich's Ataxia

C. Florescu<sup>1</sup>, M. Niemann<sup>1</sup>, D. Liu<sup>1</sup>, K. Hu<sup>1</sup>, S. Herrmann<sup>1</sup>, P. Gaudron<sup>1</sup>, F. Scholz<sup>1</sup>, S. Störk<sup>1</sup>, G. Ertl<sup>1</sup>, F. Weidemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

**Purpose:** Patients with the autosomal recessive inherited Friedreich's ataxia can develop a hypertrophic cardiomyopathy (CM) which can progress towards life limiting cardiac disease. The typical feature of the CM and the sequence of progression are widely unknown. **Methods:** Thirty consecutive patients with a genetically confirmed Friedreich's ataxia were included in this study. All patients received a complete cardiologic check-up, which included a resting electrocardiogram (ECG), a 24-hour Holter ECG, a standard echocardiography (for morphology), a cardiac magnetic resonance tomography with late enhancement imaging (for fibrosis), a 24-hour blood pressure measurement, a blood test for high sensitive troponin-T (TNT) and a neurological examination where the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) was evaluated. In addition, morphological echocardiographic parameters were compared to 3 retrospective echocardiographic evaluations during the last 5 years. **Results:** By combining electrical information (=T-wave negativations), morphological (=end-diastolic wall thickness of the posterior wall) and functional parameters (=global ejection fraction (EF)), the presence of fibrosis (=late enhancement (LE) imaging positive segments) and biomarkers for cardiac damage (=TNT) in almost all patients a CM could be detected ( $n=28$ , 93%) and a staging in early, intermediate, severe and end-stage CM was suggested. The early CM ( $n=4$ , 13%) is characterized by only T negativations. Patients in the intermediate CM ( $n=4$ , 13%) have all T negativations and in addition left ventricular hypertrophy (=10mm) but no LE positive myocardium. In contrast, the severe CM ( $n=13$ , 43%) is characterized by a patchy LE distribution in the left ventricle and an increased TNT in all patients. Only patients with an end-stage CM ( $n=7$ , 23%) have a reduced EF. These end-stage patients had all LE positive myocardium, all elevated TNT and all T negativations and interestingly showed already a decrease in wall thickness which could be documented by the comparison to

the retrospective data. Typical Holter-ECG findings in advanced stage CM were supraventricular arrhythmias. **Conclusions:** By a comprehensive cardiac assessment in almost all patients with Friedreich ataxia a cardiomyopathy can be documented with electrocardiographic abnormalities as the earliest signs. In advanced stages myocardial damage documented by elevated TNT and replacement fibrosis leads to decrease of hypertrophy and reduction of global myocardial function.

#### P199

##### The Impact of Left Ventricular Geometry and Blood Pressure on the Fabry Cardiomyopathy.

J. Krämer<sup>1</sup>, B. Bijns<sup>2</sup>, M. Niemann<sup>3</sup>, S. Störk<sup>4</sup>, C. Ritter<sup>1</sup>, G. Ertl<sup>5</sup>, C. Wanner<sup>6</sup>, F. Weidemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitat Pompeu Fabra, Department of Information and Communication Technologies, Barcelona, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik I, Zentrum für Innere Medizin, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

<sup>4</sup>Universität Würzburg, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

<sup>6</sup>Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität / Schwerpunkt Nephrologie, Würzburg, Deutschland

**Background:** The cardiomyopathy in Fabry disease (FD) is well described with left ventricular (LV) hypertrophy and replacement fibrosis. In contrast, the impact of blood pressure and alterations in LV geometry was so far not systematically evaluated. **Methods and Results:** In 74 consecutive FD patients (mean age  $36 \pm 12$  years; 45 females) the quantitative measurement of myocardial fibrosis with magnetic-resonance-imaging was compared to regional systolic deformation assessed by 2D-speckle-tracking, standard echocardiographic complemented by the 3D-sphericity-index (SI) as a marker for LV geometry, as well as serum BNP-levels and standardized blood pressure. At baseline none of the patients received enzyme-replacement-therapy (ERT). A follow-up was performed after  $51 \pm 24$  months (20 under ERT, 54 for natural history). In general patients were not hypertensive (systolic blood pressure (SBP)  $118 \pm 15$  mmHg) but SBP was elevated in patients with late enhancement (LE) indicating myocardial fibrosis (LE= $123 \pm 17$  mmHg; no LE= $115 \pm 13$  mmHg;  $p=0.04$ ). Highest SBP was found in patients with rapid increase ( $=0.2\%$  per year) of myocardial LE ( $n=16$ ;  $125 \pm 19$  mmHg;  $p=0.04$ ) and an elevated SI. Mean SI was lower in female ( $0.28 \pm 0.05$ ) than in male patients ( $0.32 \pm 0.07$ ;  $P=0.03$ ). A positive correlation was found between the amount of LE-positive myocardium and SI ( $r=0.51$ ;  $p<0.001$ ) indicating an association of higher SI in more advanced cardiomyopathies. In patients with SI higher than the median (SI= $0.27$ ) lower systolic deformation values in fibrotic wall segments, assessed by 2D-speckle-tracking, was found. The increase of LE positive myocardium during follow-up was positive correlated with the SI at baseline whereas the highest SI ( $0.32 \pm 0.05$ ) was found in the subgroup with rapid increase of LE ( $=0.2\%$  per year;  $n=16$ ) ( $p=0.04$ ). In addition serum BNP-levels showed higher values in the subgroup with elevated SI ( $412 \pm 715$  vs.  $133 \pm 392$  pg/ml;  $p=0.002$ ). Highest BNP-levels were found in the subgroup with  $=2\%$  of LE-positive myocardium ( $735 \pm 1112$  pg/ml;  $p<0.001$ ). A receiver operating characteristic using SI, EF, LV volumes and wall thickness showed SI as the most powerful predictor (AUC= $0.733$ ;  $P<0.05$ ) to identify rapid progression of fibrosis. **Conclusions:** LV geometry is altered in relation to the stage of the Fabry cardiomyopathy and can be visualized by the sphericity index. Although patients with FD are not hypertensive the SBP has an impact on the geometry of the LV and subsequently on the progression of the cardiomyopathy.

### P200

#### Zusammenhang zwischen Blutdruckänderungen und Lebensqualität und Umgang mit Stress bei Patienten mit resistenter Hypertonie nach sympathischer Nierenarteriendenervation

J. Ukena<sup>1</sup>, D. Lenski<sup>2</sup>, F. Mahfoud<sup>2</sup>, M. Böhm<sup>2</sup>, I. Kindermann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Homburg, Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Homburg/Saar, Deutschland

**Hintergrund:** Eine arterielle Hypertonie ist mit einem erhöhten Risiko für einen kognitiven Abbau und anderer psychischer Erkrankungen wie Angst und Panikstörung verbunden. Eine interventionelle Nierenarteriendenervation (RDN) führt neben einer Blutdruckreduktion auch zu einer Senkung der Sympathikusaktivität. Bereits früh nach Intervention (3 Monate) stellt sich eine Verbesserung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens sowie der Lebensqualität ein. Allerdings ist bislang unklar, ob diese Effekte anhalten und ob eine Abhängigkeit zum Ausgangsblutdruck und zur Blutdruckänderung besteht. **Methoden:** Bei 171 Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie (Blutdruck  $169/90 \pm 22/16$  mmHg,  $5 \pm 2$  Antihypertensiva) im Alter von  $63 \pm 10$  Jahren (57% männlich) wurde eine RDN durchgeführt. Vor RDN als auch 6 (n=151) bzw. 12 Monate (n=140) danach wurden Befindlichkeit, Schmerz, Schlaf und Stresserleben untersucht. Die Patienten wurden instruiert, auf einer prozentualen Skala von 0-100 ihre psychische und körperliche Befindlichkeit sowie ihr Spannungsniveau einzuschätzen. Die Stressinduktion erfolgte mittels einer Multi Tasking Aufgabe (Wiener Determinationstest). Daneben wurden Angst und Depressivität (HADS) sowie Schlafstörungen und Schlaferholbarkeit erfasst. Die Kopfschmerzintensität wurde mittels visueller Analogskala gemessen. **Ergebnisse:** Nach 6 bzw. 12 Monaten nach RDN reduzierte sich der Blutdruck um 19/9 (p<0,001) bzw. 19/10 mmHg (p<0,001). Der Persönlichkeitstyp hatte keinen Effekt auf den Ausgangsblutdruck (systolischer Blutdruck (SBP) D-Typ 170 vs. Non-D-Typ 171 mmHg; p=0,896) oder die Blutdruckänderung (SBP Änderung nach 12 Monaten: D-Typ -22 mmHg vs. Non-D-Typ -20 mmHg; p=0,799). Nach der RDN verbesserte sich die körperliche Befindlichkeit (von 61% auf 68% und 68%, p<0,001) und die psychische Verfassung (von 70% auf 73% und 75%; p<0,001) anhaltend. Ebenso nahmen Angstempfinden und Depressivität ab (jeweils p<0,01). Die Änderungen des körperlichen und psychischen Wohlbefindens sowie der Angst und Depressivität waren unabhängig vom Persönlichkeitstyp, vom Ausgangsblutdruck und von der Blutdruckänderung. Sowohl Schlafstörungen als auch Kopfschmerzen besserten sich signifikant nach RDN, interessanterweise ohne Korrelation zum Ausgangsblutdruck oder zur Blutdruckänderung. Neben mehr richtigen Reaktionen (p<0,001) sowie weniger Fehlern (p<0,001) wurde der SBP während psychischen Stresses um 14 (p<0,001) bzw. 18 mmHg (p<0,001) nach 6 bzw. 12 Monaten nach RDN reduziert. **Zusammenfassung:** Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie führte eine RDN neben einer signifikanten Blutdrucksenkung zu einer anhaltenden Besserung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens sowie zu einer Zunahme Lebensqualität, unabhängig vom Ausgangsblutdruck oder von der Blutdruckänderung. Ebenso wurde der Blutdruck während psychischen Stresses sowie die Kopfschmerzintensität reduziert.

### P201

#### MicroRNA-126 in Asymmetrisch Dimethylarginin (ADMA) induzierter endothelialer Dysfunktion

F. Martino<sup>1</sup>, J. Kielstein<sup>2</sup>, J. Lorenzen<sup>2</sup>, T. Thum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS), ist in Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen signifikant erhöht und trägt zur Pathogenese der endothelialen Dysfunktion bei. Es bleibt unklar, ob microRNAs, kleine regulatorische nichtkodierende RNA Moleküle, einen Einfluß auf diese schädlichen Effekte des ADMA haben im Bezug auf die Gefäßfunktion haben. Wir untersuchten die Rolle der microRNA-126, die essentiell für endotheliale Entwicklung und Biologie, in ADMA induzierter endothelialer Dysfunktion.

**Methoden:** Wir maßen ADMA Plasmaspiegel in 39 Patienten mit koronarer Herzerkrankung mittels eines ELISA-assays und korrelierten diese mit den Spiegeln zirkulierender MicroRNA-126, erhoben durch RT-PCR. Wir infundierten ADMA in Ratten (250µMol ADMA/kg/Tag) und gesunde Probanden (0.1mg ADMA/kg/min, 40 Minuten) und quantifizierten den Plasmagehalt verschiedener microRNAs. Zugrundeliegende molekulare Mechanismen wurden im HUVEC Zellkulturmodell untersucht. Wir stimulierten dieses mit ADMA (50µMol) und quantifizierten intra- sowie extrazelluläre microRNA-126 Spiegel. Weiterhin validierten wir unsere Ergebnisse indem wir einen anderen eNOS-Inhibitor L-Name (50µMol) nutzten. Um einen Einblick auf der Ebene der microRNA-Biogenese zu erlangen quantifizierten wir pri-miR-126 Spiegel nach ADMA Behandlung. Transkriptionale Aktivierung wurde durch einen electrophoretic mobility shift assay (EMSA) untersucht. **Ergebnisse:** Plasma Spiegel des ADMA korrelierten invers mit den Spiegeln zirkulierender microRNA-126 in Patienten mit koronarer Herzerkrankung (r = - 0.52; p < 0.001). ADMA Infusion reduzierte zirkulierende Spiegel von microRNA-126 in Ratten sowie signifikant im gesunden Menschen nach Infusion (p<0.05), wohingegen anderen microRNAs nicht verändert waren. In vitro konnten wir eine Veränderung der Menge an microRNA-126 intra- wie extrazellulär beobachten (extrazellulär: Reduktion 2 (p<0.05) und 24h (p<0.01); intrazellulär: Anstieg 2 (p<0.01) und 24h (p<0.05). Stimulation mit L-NAME zeigte eine signifikante Reduktion extrazellulärer microRNA-126, wohingegen intrazelluläre unbeeinflusst blieben. Der Anstieg intrazellulärer microRNA-126 nach ADMA Gabe ist der transkriptionellen Aktivierung durch ETS-1 nach 24h geschuldet. Konsistent mit diesen Ergebnissen steigen auch intrazelluläre pri-miR-126 Spiegel erst nach 24h und nicht nach 2h an. **Schlussfolgerung:** Wir waren in der Lage zu zeigen, dass microRNA-126, die bekannt ist Alarmsignale des geschädigten und gestressten Endothel zu vermitteln, durch ADMA reguliert ist. Deswegen sind die verheerenden Effekte des ADMA auf die Endothelfunktion zumindest in Teilen durch microRNA-126 reguliert. Kurzzeitige Effekte scheinen eher eine Konsequenz des veränderten Traffickings durch Exosomen/Mikrovesikel zu sein, währenddessen Langzeiteffekte hauptsächlich durch transkriptionale Mechanismen reguliert zu sein scheinen.

**P202****Biopathologischer Erklärungsversuch zur kardiovaskulären Mortalität bei affektiver Erkrankung**M. Hilscher<sup>1</sup>, S. Kittel-Schneider<sup>1</sup>, A. Reif<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Neurobiologie der Psychiatrischen Klinik Fuchsleinstr, Würzburg, Deutschland

Bei der Untersuchung von Patienten gewonnenen Lympho- und Fibroblasten zur Biomarkerbestimmung bei der bipolaren Erkrankung (BD) sind bei offenem Suchparadigma verschiedene Gene untersucht und anschließend quantifiziert worden, die auch mit Inflammation und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Zu diesem Zweck wurden je 11 gesunden Kontrollen und 10 Patienten mit BD Lymphoblasten aus Vollblut isoliert und mit EBV transformiert. Fibroblasten wurden von 11 Patienten mit BD und 10 gesunden Kontrollen aus Hautstanzen gewonnen und ebenfalls kultiviert. Dabei wurde je eine Tochterkultur mit und ohne Lithiumaugmentation geführt. Abschließend wurde für die zwei Zelltypen jeweils eine cDNA-Microarrayuntersuchung durchgeführt. Potentielle Kandidatengene (u.a. AIF1, KCNK1, FGF9, PDE3A, IL13RA2, MMP1) wurden ausgerechnet und mittels qRT-PCR evaluiert. Insbesondere die Gruppenunterschiede in der Bipolaren vs Gesunden Gruppe zeigten eine deutliche Regulation in Richtung proinflammatorisches Geschehen. Bemerkenswert sind dabei die Ergebnisse der Fibroblasten, die vor allem im Hinblick auf ihre Funktion in Interstitium und in den Gefäßen mit der differentiellen Genexpression von FGF9 (↓), MMP1 (↑) und PDE3A (↓) ein Erklärungsmodell für die erhöhte Inzidenz dieser Erkrankungen in diesem Patientengut liefern. In Einklang damit stehen die Ergebnisse der Untersuchungen von den Lymphoblasten, die ebenfalls ein erhöhtes Aktivierungsmuster zeigten. Eine Validierung auf Proteinebene steht noch aus, bei Bestätigung wurden hier mögliche Markergene identifiziert, eine Abstrahierung auf die Allgemeinheit wäre anzustreben.

**P203****Comparison of new renal biomarkers for acute kidney injury in acute heart failure**C. Jungbauer<sup>1</sup>, S. Stadler<sup>1</sup>, C. Birner<sup>1</sup>, M. Lubnow<sup>2</sup>, G. Riegger<sup>3</sup>, A. Luchner<sup>2</sup><sup>1</sup>Medizinische Klinik <sup>2</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Kardiologie, Regensburg, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Regensburg, Deutschland<sup>3</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Ärztlicher Direktor, Regensburg, Deutschland

**Background:** Patients with acute decompensated heart failure suffer often from deterioration in renal function, also referred to as cardiorenal syndrome (CRS). The aim was to assess and compare a set of novel markers of acute kidney injury (AKI) in acute heart failure (AHF). **Methods:** The new renal biomarkers Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), Kidney injury molecule-1 (KIM-1), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and Interleukin-18 (IL-18) were assessed from urine samples of 58 patients with AHF and 54 healthy controls. **Results:** Upon admission, NGAL, KIM-1 and NAG, but not IL-18 ( $p=n.s.$ ), were significantly elevated in patients with AHF as compared to healthy controls (each  $p<0.05$ ). The novel renal markers were not significantly correlated with established renal parameters like serum creatinine, cystatin C and eGFR as well as proteinuria markers (urinary protein, albumin). Among all 58 patients, 23 (39.7%) patients developed acute kidney injury, all defined by serum creatinine increase  $> 0.3$  mg/dL. At all sampling points, NGAL was significantly higher in AKI patients than in patients without acute kidney injury (each  $p<0.05$ ), opposite to KIM-1, NAG and IL-18 (all  $p= n.s.$ ). Admission NGAL allowed to predict AKI with a sensitivity of 70% and specificity of 50% (AUC 0.67). There was no association between NGAL and cumulative diuretic dosis, length of i.v. diuretic therapy or hospital

stay. **Conclusions:** NGAL, KIM-1 and NAG, but not IL-18, are elevated in patients with acute heart failure. This finding is independent from eGFR and serum creatinine and may indicate tubular injury in acute heart failure. Among these novel renal biomarkers, NGAL performs best to detect acute kidney injury in acute heart failure.

**P204****Dimethylfumarate inhibits TNF-α induced expression of atherosclerosis associated cytokines and chemokines in human endothelial cells by NfκB inhibition**I. Hrgovic<sup>1</sup>, S. Gerhardt<sup>1</sup>, V. Koenig<sup>1</sup>, E. Valesky<sup>1</sup>, R. Kaufmann<sup>1</sup>, M. Meissner<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinikum der J.W. Goethe Universität Frankfurt, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt, Deutschland

Severe psoriasis is considered to be a chronic systemic inflammatory disease leading to endothelial dysfunction and therefore finally to atherosclerosis. This hypothesis is bolstered by the observation of increased ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with pronounced psoriasis. Dimethylfumarate (DMF) has been used successfully in the therapy of psoriasis vulgaris since 1959. Recent studies provide evidence, that dimethylfumarate has a profound anti-inflammatory action. The knowledge of the effects of DMF on endothelial cells is up to now very sparse. It is well known, that various cytokines and chemokines, as for example IL-8, MCP-1, GM-CSF etc., secreted by endothelial cells participate in atherosclerosis. Hence, we hypothesized that DMF suppresses TNF-α induced expression of important atherosclerosis associated cytokines and chemokines and analyzed the underlying mechanisms of regulation. First we could demonstrate a suppression of various TNF-α induced atherosclerosis associated cytokines and chemokines (MCP-1, RANTES, IL-8, PDGF-BB, GM-CSF) by Dimethylfumarate in a ECL-based cytokine array in human endothelial cells. These results were verified by ELISA analysis. Here we could demonstrate a time- and concentration-dependent inhibition of the TNF-α induced as well as constitutive expressed cytokines and chemokines by DMF. To analyse the underlying mechanisms of regulation we focused on the expression of the chemokine MCP-1. Steady-state mRNA analysis by RT-PCR demonstrated the suppression of constitutive and TNF-α induced MCP-1 mRNA in a concentration- and time-dependent manner, revealing a transcriptional way of regulation. p65 gene signaling is the most important transcriptional way of regulation of MCP-1 expression. Therefore, we analysed the translocation of phosphorylated p65 into the cell nucleus. Interestingly, DMF suppressed the TNFα induced nuclear translocation of p-p65 in human endothelial cells. These results could be bolstered by the inhibition of p21- and p65-promoter luciferase activity by DMF treatment. Hence, DMF suppresses various atherosclerosis associated chemokines and cytokines in human endothelial cells and therefore might provide an anti-atherosclerotic action, which seems to be conveyed by the inhibition of p65 translocation.

## P205

### Das CLARIFY-Register: Analyse des Managements von stabilen ambulanten KHK-Patienten in Deutschland nach einem Jahr Follow-up

S. Kääb<sup>1</sup>, M. Sinner<sup>1</sup>, F. Goss<sup>2</sup>, N. Greenlaw<sup>3</sup>, I. Ford<sup>3</sup>, R. Ferrari<sup>4</sup>, K. Fox<sup>5</sup>, P. Steg<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ludwig Maximilians Universität München, Klinikum Grosshadern, Medizinische Klinik und Poliklinik I, München, Deutschland

<sup>2</sup>Herzzentrum ALTER HOF München, München, Deutschland

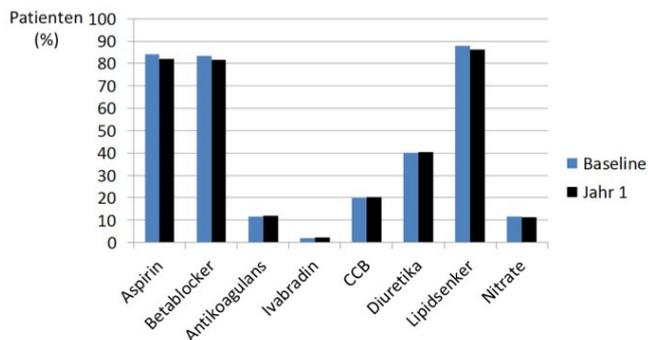
<sup>3</sup>University of Glasgow, b, United Kingdom

<sup>4</sup>University of Ferrara, b, Italien

<sup>5</sup>Royal Brompton Hospital, b, United Kingdom

<sup>6</sup>Université Paris Diderot, b, Frankreich

**Hintergrund:** Die Therapie der stabilen Koronaren Herzerkrankung (KHK) ist von Ergebnissen klinischer Studien bestimmt. Deren Anwendung und die Versorgungssituation stabiler KHK Patienten in Deutschland ist nur unzureichend bekannt. Ziel dieser Analyse des CLARIFY Registers ist die Beschreibung klinischer Charakteristika und der Versorgungssituation solcher Patienten in Deutschland im Verlauf über 1 Jahr. **Patienten und Methoden:** CLARIFY ist eine internationale, prospektive, Längsschnitt-Registerstudie ambulanter Patienten (weltweit n=33.438) mit stabiler KHK (Einschlusskriterien: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation in der Anamnese, nachgewiesene Koronarstenose  $\geq 50\%$  oder Angina pectoris Beschwerden mit Ischämienachweis). Von 4-6/2010 wurden in Deutschland 2.250 repräsentative Patienten eingeschlossen. Die aktuelle Analyse vergleicht qualitativ Basischarakteristika und medikamentöse Therapie bei Einschluss und nach 1 Jahr. **Ergebnisse:** Follow-up war für 2.101 Patienten verfügbar. Der mittlere Blutdruck stieg im Jahresverlauf leicht an (130,6 / 78,0 mmHg vs. 131,4/77,6 mmHg). Die palpatorisch gemessene Herzfrequenz blieb unverändert (66,9 vs. 66,7 Schläge/min). Die medikamentöse Therapie ist in der Abbildung dargestellt. Die Prävalenz pectanginöser Beschwerden nahm ab (8,4% vs. 6,5%), die Herzinsuffizienz-Symptomatik dagegen zu (11,8% vs. 12,1%). Häufigste Ursachen für Rehospitalisierungen waren die Indikation zur Revaskularisierung (2,8%) sowie sonstige kardiovaskuläre Ursachen (12,6%). Der Anteil an Rauchern (9,5% vs. 9,2%) und der Anteil an Alkoholkonsumenten (38,0% vs. 37,8%) nahm ab, der Anteil an Patienten mit Koffeinkonsum nahm zu (64,1% vs. 64,4%). **Zusammenfassung:** Stabile KHK-Patienten in Deutschland weisen im Jahresverlauf tendenziell höhere Blutdruckwerte und mehr Herzinsuffizienz-Symptomatik auf. Die Herzfrequenz ist trotz verbreiteter Betablocker-Therapie noch nicht ausreichend kontrolliert (Ziel-Herzfrequenz  $\leq 60$ /min). Angina pectoris Beschwerden konnten reduziert werden, doch bleiben Revaskularisierungen ein häufiger Grund für Krankenhauseinweisungen. Weitere CLARIFY Analysen in Deutschland und weltweit sollen beitragen Therapielücken in der Versorgung ambulanter KHK-Patienten aufzudecken und deren Therapie zu optimieren.



**Trial Registration:** Controlled-Trials.com ISRCTN43070564. Funding: This study was supported by research grants from Servier, France (<http://www.clarify-registry.com>). The study was designed and con-

ducted by the investigators and funded via grants from Servier, including a grant to the academic statistical center. The sponsor provided assistance for study set-up and management in each country, and funded editorial assistance in the preparation of the manuscript, tables, and figures by Sophie Rushton-Smith. The sponsor was sent the manuscript before submission. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## P206

### Influence of CCL19 and CCL21 on the intimal inflammatory milieu during atherogenesis in Ldlr<sup>-/-</sup> mice

M. Akhavanpoor<sup>1</sup>, C. Gleißner<sup>1</sup>, S. Gorbatsch<sup>1</sup>, E. Blessing<sup>1</sup>, S. Wangler<sup>1</sup>, T. Dengler<sup>2</sup>, F. Lasitschka<sup>3</sup>, H. Katus<sup>1</sup>, C. Erbel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Med. Klinik III, Kardiologie, Angiologie, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Klinikum am Plattenwald, Med. Klinik I, Bad Friedrichshall, Deutschland

<sup>3</sup>Institut für Pathologie, Heidelberg, Deutschland

CCL19 and CCL21 are homeostatic chemokines, that induce chemotaxis of T, B and dendritic cells. In the murine genome, there are two copies of CCL21 that differ from each other by one amino acid at position 65 (either a serine – CCL21-Ser – or leucine – CCL21-Leu – residue). CCL21-Ser is expressed predominantly in lymphoid organs while CCL21-Leu is expressed in nonlymphoid organs without significant functional differences. Elevated expression of CCL19 and CCL21 have been observed in ruptured lesions of coronary arteries of patients with myocardial infarction and carotid plaques of patients with ischemic symptoms as well as in plasma of CAD patients. However, the exact role of CCL19 and CCL21 in atherogenesis remains unknown. In the present study, we investigated the role of both chemokines in the inflammatory process of atherogenesis in vivo. 16 male Ldlr<sup>-/-</sup> mice were irradiated with 9.5 Gy, followed by bone marrow transplantation (1x10<sup>6</sup> cells, plt/plt mice, lacking CCL19 and CCL21-Ser) for the therapy group (n=8) and C57BL/6 for controls (n=8) within 24h after irradiation. 4 weeks later a western type diet was started. After additional 14 weeks aortic root was dissected and embedded in OCT for immunohistochemistry, the thoracic aorta snap-frozen for gene expression and blood serum stored at -20°C for ELISA analysis. The study demonstrated that in thoracic aorta of plt/plt/LDLr<sup>-/-</sup> mice CCL19 was significantly downregulated, whereas CCL21-Leu in the thoracic aorta as well as CCL5 and CCL3 in the serum were markedly upregulated compared to controls. This led to significantly increased inflammatory cellular infiltration including macrophages, T cells, B cells and dendritic cells into the lesions of plt/plt/LDLr<sup>-/-</sup> mice vs. controls. Although the level of chemoattractance was increased, mRNA and protein levels in thoracic aorta and serum of several proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-12, IL-17 and IL-23) were significantly reduced in plt/plt/LDLr<sup>-/-</sup> vs. control mice. Increased influx, accompanied by reduced activation of leukocytes in atherosclerotic lesion was not accompanied by significant changes in atherosclerotic lesion development and plaque stability between the groups. However, a significant reduction of the lipid content and thus the size of macrophages within atherosclerotic lesions were observed in plt/plt/LDLr<sup>-/-</sup> mice vs. controls. This is due to an increased ox-LDL uptake in monocyte derived macrophages as well as a foam cell formation through an upregulation of CD36 on the surface of these cells by CCL19, as demonstrated in vitro data. In conclusion, our data reveals that CCL21-Leu regulates chemoattraction of leukocytes into atherosclerotic lesions, whereas CCL19 influences the activation of leukocytes, lipid uptake of macrophages and foam cell formation. Further studies are needed to investigate the long term influence of the chemokine modification on plaque progression and stability.

P207

**Kidney injury molecule-1 (KIM-1): additional prognostic value on top of NT-proBNP and hs-TnT in chronic heart failure, a 5 year Follow-Up**

S. Stadler<sup>1</sup>, C. Jungbauer<sup>1</sup>, C. Birner<sup>1</sup>, M. Resch<sup>1</sup>, S. Buchner<sup>1</sup>, M. Buesing<sup>1</sup>, G. Riegger<sup>1</sup>, A. Luchner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin <sup>2</sup>, Regensburg, Deutschland

**Background:** Patients with chronic heart failure are often characterized by the cardiorenal syndrome (CRS). Urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1), a novel marker of kidney injury, was shown to be a predictor of prognosis in chronic heart failure. The aim of the present study was to assess whether KIM-1 adds additional prognostic value to the established blood markers NT-proBNP and high-sensitive Troponin T (hs-TnT) during long-term follow-up. **Methods:** KIM-1 was assessed from urinary samples of 149 individuals with chronic heart failure. NT-proBNP and hs-TnT were measured from serum samples. After 5 years of follow up, data regarding all-cause mortality and rehospitalisation for congestive heart failure were obtained. **Results:** KIM-1 (binary cutpoint median of 1100 ng/g urinary creatinine) as well as NT-proBNP (binary cutpoint 900 pg/mL) and hs-TnT (binary cutpoint 14 pg/mL) were each significant predictors for all-cause mortality (each  $p < 0.01$ ) and a combined endpoint of all-cause mortality and rehospitalisation for congestive heart failure (each  $p < 0.005$ ). In a cox regression analysis, each marker was a significant predictor for both endpoints, independently from NYHA and EF (each  $p < 0.05$ ; GFR and age each  $p = n.s.$ ). The combination of all three markers showed additive diagnostic value in comparison to each marker alone and the combination of hs-TnT and NT-proBNP. Of note, no death occurred in the subgroup with below-threshold concentrations of all three markers. On the other hand, if all three markers were positive, mortality was 63,2% after 5 years (Figure 1). The Kaplan-Meier-Plot (Figure 2) shows a significant split-up of risk groups by using the combination of NT-proBNP, hs-TnT and KIM-1 ( $p < 0.001$ ). **Conclusions:** The novel renal biomarker KIM-1 extends the long-term prognostic value of NT-proBNP and hs-TnT in chronic heart failure and allows further differentiating between low and high risk patients. This finding underscores the fundamental importance of the kidney and renal injury for heart failure.

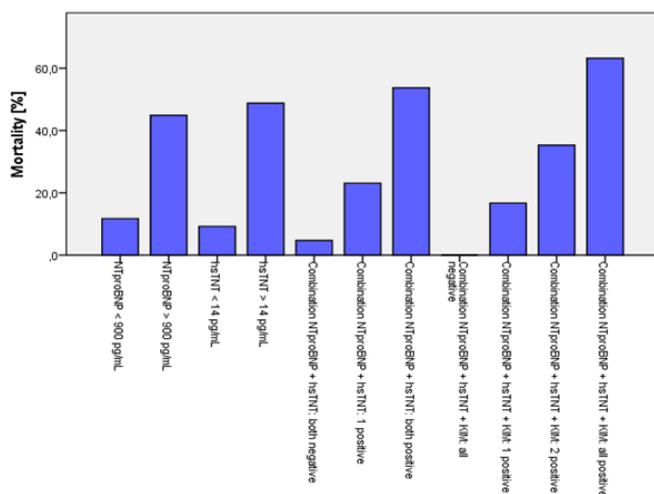


Figure 1.

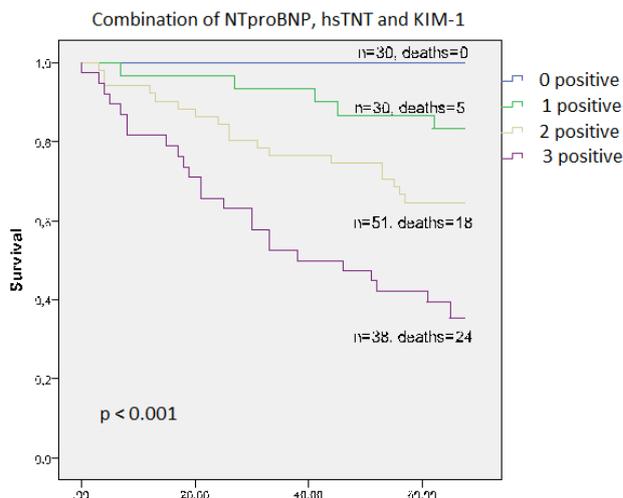


Figure 2.

P208

**Lysine methyltransferase Smyd2 suppresses p53 dependent cardiomyocyte apoptosis**

A. SAJJAD<sup>1</sup>, T. Novoyatleva<sup>1</sup>, F. Engel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ECCPS GIESSEN, AG SCHERMULY, GIESSEN, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Apoptosis or programmed cell death, is a type of death observed in physiological conditions during embryogenesis or aging being a part of a homeostatic mechanism. Programmed cell suicide, occurred in pathophysiological conditions when cells are damaged by disease or noxious agents represent a defense mechanism. Loss of cardiomyocytes is major contributory factor for initiation and progression of a number of cardiac diseases. This study identified a protein lysine methyltransferase Smyd2 as an endogenous antagonistic player contributing to p53 dependent cardiomyocyte apoptosis in the heart. Smyd2 protein levels were remarkably suppressed in cardiomyocytes in CoCl<sub>2</sub> induced apoptotic conditions and after myocardial infarction (MI). Tumor suppressor and transcription factor p53, a major pro-apoptotic player contributes to the apoptosis of various cell types, and monomethylation of p53 by Smyd2 was reported to repress p53 transactivation. Enforced Smyd2 overexpression in cardiomyocytes prevented p53 accumulation and apoptotic cell death. Smyd2 promoted cardiomyocyte survival, whereas Smyd2 ablation prompted cells to be further sensitive for apoptosis. Importantly, the protective effect of heat shock protein (Hsp90) inhibitor, 17-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17AAG) antagonist of cardiomyocyte death is Smyd2 independent. Smyd2 cardiomyocyte-specific deletion (Smyd2-cKO) promotes apoptotic cell death by enhancing the expression of p53 and its transcriptional target, MDM2 and reverses shift in the BCL2/BAX protein expression after myocardial infarction (MI). Taken together our data indicate that Smyd2 is a cardioprotective protein.

## P209

### Human Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Complex Subunit 1-like 1 (VKORC1L1) mediates intracellular antioxidation in vascular smooth muscle cells

A. Aksoy<sup>1</sup>, V. Tiyerili<sup>1</sup>, U. Becher<sup>1</sup>, M. Watzka<sup>2</sup>, J. Oldenburg<sup>2</sup>, G. Nickenig<sup>1</sup>, C. Müller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Bonn, Deutschland

<sup>2</sup>Uniklinik Bonn, FA für Transfusionsmedizin, Bonn, Deutschland

**Background:** Atherogenesis and vascular calcification have been linked to vitamin K and the downstream pathways of vitamin K dependant proteins acting in blood coagulation and calcium metabolism. Human Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Complex Subunit 1-Like 1 (VKORC1L1) is a member of enzymes with antioxidative properties that are present in vertebrates, plants and bacteria. Furthermore, it is a isoenzyme of VKORC1 that is known to reduce vitamin-K-epoxide to vitamin-K-quinone in the vitamin K cycle. Herein, we investigated the role of VKORC1L1 in human vascular cells.

**Methods and Results:** Vascular cells including human coronary artery smooth muscle cells (HCASMC) and human coronary artery endothelial cells (HCAEC) show relevant activity of VKORC1L1. First, we investigated the effects of Vitamin K antagonism (Warfarin, 1 µmol) in both cell types. After 24 hours of incubation with warfarin the levels of reactive oxygen species (ROS) were measured by L012- Chemiluminescence and DCF- (Dichlorofluorescein-) assay. Vitamin K antagonism significantly enhanced intracellular ROS levels in HCASMCs. However, warfarin treatment did not affect ROS release in HCAECs. Cell proliferation analysis was measured by cell counting (Neubauer chamber) and by BrdU-FACS analysis. Furthermore, cell vitality was measured with an alamarblue®-assay. Interestingly, Vitamin K antagonism exerts differential effects on proliferation and cell vitality in HCASMCs and HCAECs. After stimulation with warfarin (1 µmol, 24h) HCASMCs proliferation and cell vitality rate increased whereas proliferation and cell vitality of HCAECs was reduced. To evaluate the relevance of VKORC1L1 on ROS and cell proliferation we performed transfection experiments using siRNA (5nmol) to induce knock down of VKORC1L1 in HCASMCs and HCAECs. Gene silencing of VKORC1L1 resulted in enhanced oxidative stress, NADPH-Oxidase activity and induction of proliferation in HCASMCs, whereas VKORC1L1 knock down in HCAECs did not affect oxidative stress and cell proliferation compared to transfected control cells using scrambled siRNA.

**Conclusion:** Vitamin K antagonism mediates cell type specific effects on oxidative stress and proliferation in HCASMCs and HCAECs. Taken together, our results suggest antioxidative and antiproliferative effects of VKORC1L1 in HCASMCs which might be relevant in atherogenesis. Further experiments are necessary to generate more mechanistical insights.

## P210

### Komplexe posteriore Ventrikelseptumruptur nach inferiorem Myokardinfarkt -isolierte Falldiskussion mit wichtiger therapeutischer Implikation-

B. Kattih<sup>1</sup>, M. Brehm<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin, Klinik für Kardiologie & Angiologie, Hannover, Deutschland

Die Ventrikelseptumruptur nach akutem Myokardinfarkt stellt in der Ära der Akut-PTCA einen sehr seltenen Befund für den klinischen Internisten dar. Wegen ihrer hohen Mortalität besitzt die Ventrikelseptumruptur dennoch klinische Relevanz. Wir möchten den interessanten Fall einer mechanischen Komplikation nach stummem Hinterwandinfarkt präsentieren. Ein 75 jähriger Mann stellte sich notfallmäßig mit akut aufgetretener Herzinsuffizienz und nach ereigneter Synkope in unserer zentralen Notaufnahme vor. Anamnese, klinische Untersuchung und laborchemische Parameter lenkten

den Verdacht auf einen subakuten Herzinfarkt. In der bildgebenden Diagnostik (Echokardiographie, Computertomographie) imponierte eine gedeckte Ruptur des linken Ventrikels mit Anschluss an einen weiteren postinfarziellen Defekt im rechten Ventrikel, ähnlich einer intramyokardialen Dissektion mit Entry-Reentry-Zirkulation. Erst die operative Exploration in-situ ermöglichte die korrekte Diagnose einer posterioren Ventrikelseptumruptur mit komplexer Geometrie nach subakutem Hinterwandinfarkt. Auch in Zeiten der Akut-PTCA können mechanische Komplikationen wie eine Ventrikelseptumruptur, freie Ventrikelruptur oder ein Papillarmuskelabriss nach Myokardinfarkt auftreten. Häufig ist dies der Fall aufgrund längerer Ischämiezeiten bei Infarktpatienten, die verzögert ärztliche Hilfe aufsuchen. Eine akute Herzinsuffizienz in Kombination mit einem neu aufgetretenen Herzgeräusch muss in diesem Zusammenhang an mechanische Komplikationen denken lassen. Trotz häufig korrekter Identifizierung und Differenzierung mechanischer Komplikationen durch bildgebende Verfahren (Echokardiographie, Computertomographie) und präoperativer Herzkatheteruntersuchung zeigt uns dieser Fall, dass in Ausnahmefällen nur die in-situ Exploration die endgültige Diagnose stellen kann. Dies hat wichtige Implikationen für den operativen Verlauf und untermauert die Bedeutung der interdisziplinären Entscheidungsfindung.

## Kardiologie 3

## P211

### Klinisch relevante Veränderungen im 6-Minuten Gehstest bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz

T. Täger<sup>1</sup>, F. Wians, Jr.<sup>2</sup>, R. Cebola<sup>1</sup>, W. Hanholz<sup>1</sup>, H. Fröhlich<sup>1</sup>, H. Katus<sup>1</sup>, L. Frankenstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik III, Uniklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Baylor University Medical Center, Department of Pathology, Dallas, Tx, USA

**Einleitung:** Der 6-Minuten Gehstest ist eine seit langem etablierte Methode zur Untersuchung der Leistungsfähigkeit und Prognose von Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz. Sehr häufig wird er als Surrogat-Endpunkt sowohl in Arzneimittelstudien, als auch in Device-Studien eingesetzt, um die Wertigkeit der jeweiligen Therapie zu beschreiben. Eine solche Anwendung setzt die Kenntnis des biologischen Schwankungsbreite/Biovariabilität voraus, um natürliche Streuung von signifikanter Veränderung trennen zu können. Für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist jedoch die Biovariabilität - bei stabilem Krankheitsverlauf - bislang unbekannt. Wir haben daher erstmalig die Biovariabilität des 6-Minuten Gehstests anhand der minimal important difference (MID) bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz bestimmt. **Methodik:** Hierfür haben wir Patienten aus der Spezialambulanz für Herzinsuffizienzambulanz der Universitätsklinik Heidelberg mit einer stabilen chronischen systolischen Herzinsuffizienz rekrutiert. Im Rahmen von planmäßigen Ambulanzterminen wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten 6-Minuten Gehstests durchgeführt. Unterschieden wurden zwei Gruppen - eine Gruppe mit einem Abstand zwischen den beiden Tests von 180 Tagen (Gruppe 1; n=461) und eine Gruppe mit einem Abstand zwischen den beiden Tests von 365 Tagen (Gruppe 2; n=512). Die Stabilität der Patienten wurde definiert als das vollständige Fehlen klinischer Endpunkte wie einer kardialen Dekompensation, Tod oder einer Herztransplantation für die Zeit von 3 Monaten vor dem ersten Besuch, zwischen den Ambulanzterminen und noch 6 Monate nach dem zweiten Besuch. Zusätzlich musste Stabilität der NYHA-Klasse zwischen den beiden Ambulanzterminen gegeben sein. Unter der Verwendung des standard error of measurement (SEM)-Ansatzes haben wir die Biovariabilität anhand des MID für beide Gruppen ermittelt. **Ergebnisse:** Der intraclass correlation coefficient (ICC) der Gehsteste zu den beiden Messzeitpunkten lag bei 0.89 für Gruppe 1

(180 Tagen zwischen den Ambulanzterminen) und bei 0.88 für Gruppe 2 (365 Tagen zwischen den Ambulanzterminen). Daraus errechnete sich eine MID des 6-Minuten Gehstests von 35m bei Gruppe 1 bzw. 37m. bei Gruppe 2. Diese Ergebnisse waren unabhängig von Alter, Geschlecht, der individuellen NYHA-Klasse oder der Ätiologie der Herzinsuffizienz. **Diskussion:** Die sumaximale Leistungsfähigkeit von Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz variiert über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr nur geringfügig. Die Biovariabilität (MID) des 6-Minuten Gehstests liegt für diesen Zeitraum bei ca. 36m. Diese Ergebnisse sind gleichermaßen wichtig für die Planung von Studien, die Interpretation ihrer Ergebnisse und die klinische Nachsorge von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

**P212 Minimal-invasive Implantation von Herzunterstützungssystemen verbessert das Outcome in re-operativen Fällen**

J. Hanke<sup>1</sup>, D. Berliner<sup>2</sup>, S. Rojas-Hernandez<sup>1</sup>, J. Bauersachs<sup>2</sup>, A. Haverich<sup>1</sup>, J. Schmitto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover, Deutschland

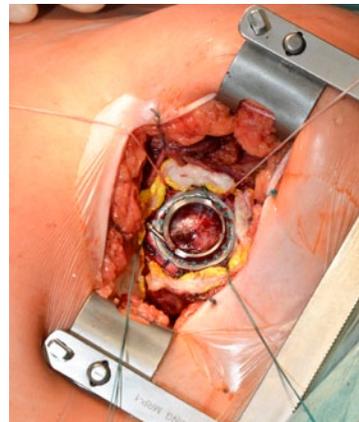
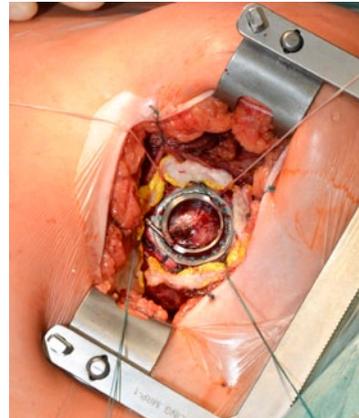
<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

**Einführung:** Durch die verbesserte medikamentöse und chirurgische Versorgung erreichen heutzutage mehr Patienten als je zuvor das Endstadium der Herzinsuffizienz. Zu gleicher Zeit sinkt das Aufkommen von Spenderorganen und es kommt zu einer Versorgungslücke bei dieser Patientengruppe. Diese wird heutzutage zunehmend durch die Implantation von Herzunterstützungssystemen geschlossen. Die an der Medizinischen Hochschule neu entwickelte Methode der minimal-invasiven Kunstherzimplantation besteht aus einer Hemisternotomie sowie anterolateralen Thorakotomie. Die Auswahl der Patienten erfolgt in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Herzchirurgen. **Methode:** Wir untersuchten in einer retrospektiven Studie das Outcome der Patienten, welche eine Implantation eines Herzunterstützungssystems als kardialen Zweit- bzw. Mehrfacheingriff unterliefen und verglichen die Ergebnisse mit denen der herkömmlichen Implantationsmethode.

**Ergebnisse:** 52 Patienten unterliefen eine minimal-invasive Implantation eines Linksherzunterstützungssystems. 43 unterzogen sich ihrer zweiten, 8 unterzogen sich ihrer dritten und ein Patient unterzog sich seiner vierten Herzoperation. Die durchschnittliche Zeit auf Intensivstation betrug 15 Tage gegenüber 21 Tage für Patienten, die herkömmlich operiert wurden. Die Entlassung in die Rehabilitation erfolgte durchschnittlich nach 44 Tagen gegenüber 56 Tagen. 1/52 Patienten wurde re-thorakotomiert. Kein Patient wurde rehospitalisiert. 30 Tage nach Operation zeigten sich keine sternalen Infektionen. Rechts Herzversagen trat in keinem der Fälle auf. Heute ist die durchschnittliche Zeit am Device +369 Tage (Range: +52 - +665 days).

**Fazit:** Die minimal-invasive Kunstherzimplantation verringert die Mortalität und weiterführend Wundinfektionen, postoperatives Rechts Herzversagen sowie die postoperative Liegedauer in der Klinik. Daher stellt diese Methode das neue Standardverfahren für die Implantation von Herzunterstützungssystemen in unserer Klinik dar. Durch immer schonender werdenden Implantationsverfahren stellt die Kunstherzimplantation eine gute Alternative zur Herztransplantation dar.

**Anhang**



**P213**

**Prognostische Bedeutung von Diabetes mellitus für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz im Rahmen eines kommunalen Versorgungsprojektes**

T. Fritz<sup>1</sup>, S. Warmbier<sup>1</sup>, R. Pfister<sup>2</sup>, C. Schneider<sup>3</sup>

<sup>1</sup>HNC Herznetz Center, Köln, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

<sup>3</sup>HNC Herznetz Center, Köln und Klinik III für Innere Medizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

**Hintergrund:** Diabetes mellitus gilt als ein bedeutender prognostischer Parameter für Patienten mit Herzinsuffizienz. Jedoch ist die prognostische Bedeutung von Diabetes bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland nicht ausreichend prospektiv untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluss von Diabetes mellitus auf die Prognose dieser Patienten analysiert.

**Methodik:** In einem kommunalen Versorgungsprojekt (HerzNetzKöln) wurden in dem Gesamtkollektiv von 1266 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz 488 mit Diabetes mellitus (97,95% Typ 2) identifiziert. Die Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall (kardiovaskuläre Endpunkte) wurde im Mittel über 1,3 Jahre dokumentiert. **Ergebnis:** 32,6% (159 von 488) der Diabetiker und 37,7% (293 von 778) der Nicht-Diabetiker waren weiblich (n.s.). Das mittlere Alter der Diabetiker betrug 71,0 Jahre, das der Nicht-Diabetiker 70,0 Jahre (n.s.). 57% der Diabetiker und 46% der Nicht-Diabetiker wurden den NYHA Klassen >II zugeordnet (p<0,001). Der mittlere BMI bei Einschluss betrug bei Diabetikern 30,5kg/m<sup>2</sup>, bei Nicht-Diabetikern 27,6kg/m<sup>2</sup> (p<0,001). Die Inzidenz kardiovaskulärer Endpunkte betrug bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz während der Nachbeobachtungsdauer 10,5% (51 von 488) und bei Nicht-Diabetikern 9,3% (72 von 778). Ein Zusammenhang zwischen der Diagnose „Diabetes“ und dem Endpunkt „Tod“ war nicht zu beobachten (Diabetiker: 9,2% (45 von 488); Nicht-Diabetiker: 8,1% (63 von 778))(n.s.).

**Schlussfolgerung:** Die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz ist in unserem Kollektiv unbeeinflusst von der Diagnose Diabetes mellitus. Dies könnte die Folge einer intensivierten Betreuung und Behandlung in einem kommunalen Versorgungsprojekt sein. Die Verifizierung dieser Hypothese bedarf weiterer Studien.

**P214**

**Prevalence of inadvertent Malposition of transvenous Pacing or Defibrillation Lead in the left heart**

M. Ohlow<sup>1</sup>, M. Roos<sup>1</sup>, M. Brunelli<sup>2</sup>, H. von Korn<sup>3</sup>, J. Fuhrmann<sup>1</sup>, M. Schreiber<sup>1</sup>, A. Farah<sup>1</sup>, B. Lauer<sup>1</sup>, C. Geller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralklinik Bad Berka, Kardiologie, Bad Berka, Deutschland

<sup>2</sup>Zentralklinik Bad Berka, Elektrophysiologie, Bad Berka, Deutschland

<sup>3</sup>Marienhaus Hetzelstift, Kardiologie, Neustadt/Weinstrasse, Deutschland

**Background:** Inadvertent lead malposition (ILM) in the left heart is a potential cause of thromboembolism, and is therefore a complication of heart rhythm device implantation (HRDI: pacemaker, implantable cardioverter defibrillator [ICD], cardiac resynchronisation therapy [CRT], cardiac contractility modulation). Aim of the study was to report prevalence and clinical outcome of ILM. **Methods:** Postoperative lateral and posteroanterior chest x-rays of all consecutive patients undergoing HRDI from 2007 through 2013 were retrospectively analysed. **Results:** During the study period 1,764 patients (71% male, mean age 69.8±10.6 years) underwent HRDI (57% ICD/CRT-D). ILM was found in 6 (0.34%) patients (50% male, mean age 71.5±9.4 years, 17% ICD/CRT-D). In 1 (17%) and 4 (67%) patients malposition was in the left atrium and ventricle, respectively. In one case the lead was placed in the coronary sinus. In 4 (67%) patients ILM was detected intraoperative or in the early postoperative period. In the remaining 2 (33%) patients malposition was not seen and they suffered of cerebral embolism 4 weeks and 1 year after implantation. ILM was corrected either intraoperative (1 case), during the same hospital stay (3 cases), or during follow-up by surgical extraction (2 cases; Table 1). Patients with ILM more frequently had pacemaker implantation (83% versus 38%; p=0.03); significant scoliosis (17% versus 0.14%; p<0.001), and prior surgery for congenital heart disease (17% versus 0.5%; p=0.03). HRDI implantation by inexperienced operator (less than 100 HRDI) was also associated with ILM (p<0.001). **Conclusions:** In this series the prevalence of inadvertent lead malposition was 0.34%. Scoliosis, prior surgery for congenital heart disease, and limited operator experience were identified as risk factors.

**Table 1**

ASD: atrial septum defect; AVB: atno-ventricular-block; BMI: body-mass-index; BTS: bradycardia-tachycardia-syndrome; CAD: coronary artery disease; CS: Coronary sinus; DCM: dilated cardiomyopathy; LA: left atrium; LV: left ventricle; OP: operation; PFO: patent foramen ovale; PM: pacemaker; PP: primary prevention; PV: pulmonary vein; SAB: sino atrial block; SSS: sick-sinus-syndrome; TIA: transient ischemic attack;

Gender	Age [years]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Indication	Device type	Side of operation	Heart disease	Medical history	LA/LV	Route to the LA/LV	Time to diagnosis	Adverse events	Therapy
M	63	22	SAB	PM	Right	None	ASD + PV-OP	LA	Via Shunt	during OP	None	Intraoperative correction
W	70	35	PP	ICO	Left	DCM	None	LV	Via PFO	1 day	None	Redo OP
W	63	27	BTS	PM	Right	None	None	LV	Arterial puncture	4 month	TIA	Surgical removal
M	77	28	AVB2	PM	Left	CAD	None	CS	RA	1 day	None	Redo OP
W	86	23	SSS	PM	Left	None	Scoliosis	LV	Via ASD	1 year	TIA	Surgical removal
M	70	30	AVB3	PM	Left	CAD	None	LV	Via PFO	1 day	None	Redo OP

## P215

**Incidence of high defibrillation thresholds and efficacy of subcutaneous array insertion during implantable cardioverter defibrillator implantation.**

M. Ohlow<sup>1</sup>, M. Brunelli<sup>1</sup>, M. Roos<sup>1</sup>, H. von Korn<sup>2</sup>, M. Schreiber<sup>1</sup>, S. Richter<sup>1</sup>, C. Geller<sup>1</sup>, A. Farah<sup>1</sup>, J. Fuhrmann<sup>1</sup>, B. Lauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralklinik Bad Berka, Kardiologie, Bad Berka, Deutschland

<sup>2</sup>Marienhaus Hetzelstift, Kardiologie, Neustadt/Weinstrasse, Deutschland

**BACKGROUND:** The incidence, risk factors, and management of very high defibrillation thresholds (DFTs) during implantable cardioverter defibrillator (ICD) testing are not well known. **OBJECTIVES:** The purpose of this study was to assess (1) the incidence of very high DFTs and (2) the efficacy/safety of routinely adding a subcutaneous (SQ) array (Medtronic 6996SQ) for these patients. **METHODS:** Patients with DFTs greater than a 10-J safety margin from maximum output were considered to have very high readings and underwent SQ array insertion. These patients were compared with the rest of the patients who had acceptable DFTs. **RESULTS:** A total of 616 patients underwent ICD implantation during the analysis period. Of those, 16 (2.6%) had very high DFTs. By univariate analysis, younger age, non-ischemic cardiomyopathy, and secondary prevention indication were all significant predictors of very high DFTs ( $p < 0.05$ ). In all 16 cases, other methods to lower DFT prior to array insertion were attempted but failed for all patients: reversing shock polarity ( $n=15$ ), removing the superior vena cava coil ( $n=14$ ), reprogramming shock waveform ( $n=9$ ), and repositioning right ventricular lead ( $n=9$ ). Addition of the SQ array successfully decreased DFT to within safety margin for all patients ( $32 \pm 2$  versus  $21 \pm 3$  J;  $p < 0.001$ ). Follow-up (mean  $15.8 \pm 21$  months) was available for all patients, there were only 2 cases with inappropriate shocks due to atrial fibrillation. Complication due to SQ array occurred in none of the patients. **CONCLUSIONS:** Very high DFTs occur in about 2.6% of patients undergoing ICD implantation. SQ array insertion corrects this problem without procedural/mid-term complications.

## P216

**Diagnostic Performance of Cardiac Magnet Resonance [CMR] Imaging in a tertiary Center compared to endomyocardial Biopsy in Patients with Myocarditis**

M. Ohlow<sup>1</sup>, T. Chen<sup>1</sup>, H. von Korn<sup>2</sup>, J. Fuhrmann<sup>1</sup>, M. Schreiber<sup>1</sup>, f. Leonhardi<sup>1</sup>, S. Richter<sup>1</sup>, B. Lauer<sup>1</sup>, A. Farah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralklinik Bad Berka, Kardiologie, Weimar, Deutschland

<sup>2</sup>Kardiologie, Marienhaus Hetzelstift, Neustadt/Weinstrasse, Deutschland

**BACKGROUND:** Several studies have reported an encouraging diagnostic performance of CMR in myocarditis (sensitivity ~80%, specificity ~70%). However, such CMR data were derived in centers with extensive experience in myocarditis diagnosis. The goal of this study was to assess the diagnostic performance of cardiac magnetic resonance (CMR) compared with endomyocardial biopsy in patients with suspected myocarditis in a high volume MRI center (>14.000 MRI/annually). **METHODS:** 308 consecutive patients with acute myocarditis ([AMC] defined by symptoms  $\leq 28$  days;  $n=163$ ) and chronic ([CMC] defined by symptoms >28 days;  $n=145$ ) were included. Patients underwent both cardiac catheterization with ventricular endomyocardial biopsy and CMR. **RESULTS:** Mean age at diagnosis was  $56.6 \pm 13.8$  years, 80.9% were male. Mean duration of symptoms was  $4.6 \pm 4.7$  days in the AMC group and  $91.2 \pm 174.3$  days in the CMC group ( $p < 0.001$ ). A history of recent infection was available in 23.4% and 11.4%, respectively ( $p=0.03$ ). For the overall cohort of patients with either AMC or CMC, the diagnostic sensitivity and specificity of CMR were 43% and 65%, respectively. The diagnostic performance was not significantly different between AMC (sensitivity, 45.1%; specificity, 63.5%; positive predictive value [PPV] 72.5%; and negative predictive value [NPV] 35.1%) and

CMC (sensitivity, 41.7%; specificity, 67.6%; PPV 79%; and NPV 28.4%). **CONCLUSIONS:** The diagnostic performance of CMR in myocarditis obtained in MRI centers of excellence can not be extrapolated to less experienced centers.

## P217

**Malapposition, "Underexpansion" und Eck-Dissektionen bei bioresorbierbaren Gefäßstützen (ABSORB™) und XIENCE™ Stents - eine Vergleichsstudie mit Optischer Kohärenztomographie (OCT)**

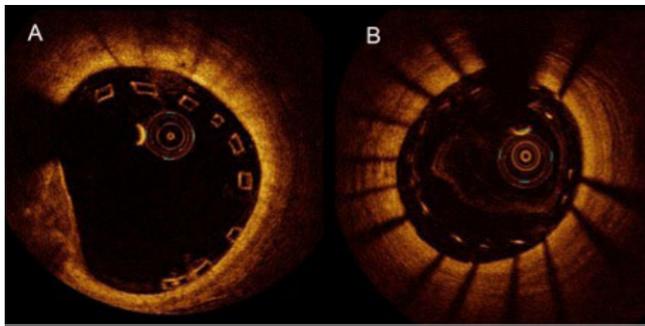
D. Dalos<sup>1</sup>, C. Gangl<sup>1</sup>, C. Roth<sup>1</sup>, L. Krenn<sup>1</sup>, S. Scherzer<sup>1</sup>, I. Lang<sup>1</sup>, G. Delle-Karth<sup>1</sup>, T. Neunteufl<sup>1</sup>, G. Christ<sup>2</sup>, R. Berger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Wien, Kardiologie, Wien, Österreich

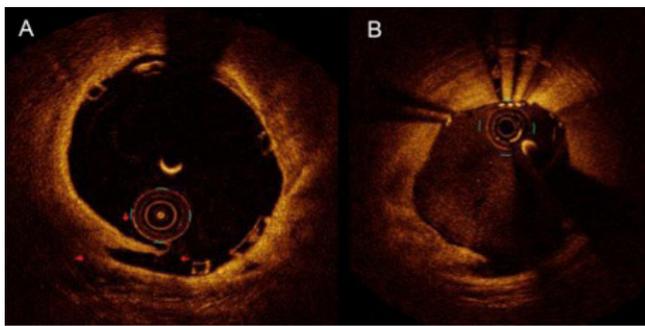
<sup>2</sup>SMZ Süd/ Kaiser Franz Josef Spital, Kardiologie, Wien, Österreich

**Hintergrund:** Komplett bioresorbierbare Gefäßstützen (ABSORB) sind eine Neuheit in der interventionellen Kardiologie und zeichnen sich, verglichen mit XIENCE-Stents, durch höhere Flexibilität aus, allerdings sind durch erhöhte Fragilität die Inflations-Drücke limitiert. Ziel dieser Analyse war sowohl der Vergleich der Inzidenz von malappositionierten Stent-Struts zwischen ABSORB und XIENCE Stents, als auch der Vergleich von unterexpandierten Stent-Segmenten und dem Auftreten von Eck-Dissektionen, allesamt Risikofaktoren für das Auftreten von Stent-Thrombosen bzw. In-Stent-Restenosen. **Methoden:** 23 Patienten nach elektiver PCI mit ABSORB-Stents ( $n=30$ ) wurden mit 26 Patienten nach elektiver PCI mit XIENCE-Stents ( $n=30$ ) hinsichtlich Geschlecht, Alter, Stent-Diameter und Stent-Länge „gematched“. Implantationsresultate wurden anhand von Optischer Kohärenztomographie (OCT) beurteilt und zwischen den Gruppen verglichen. **Resultate:** Baseline-Charakteristika der Gruppen waren vergleichbar. Läsionen, die mit ABSORB-Stents behandelt wurden, wurden häufiger vordilatiert ( $n=28$  vs.  $n=19$ ,  $p=0.005$ ), die Dauer der Inflation war bei ABSORB-Stents signifikant länger ( $44.43 \pm 14.21$  vs.  $27.93 \pm 9.42$  sec,  $p < 0.001$ ) und der Inflationsdruck niedriger als bei XIENCE-Stents ( $11.43 \pm 2.85$  vs.  $13.57 \pm 2.84$  atm,  $p=0.005$ ). In der Häufigkeit der Nachdilatation mit NC (non-compliant) Ballons konnte kein Unterschied gezeigt werden. Nach Implantation waren signifikant weniger ABSORB-Stent-Streben malappositioniert ( $10.83 \pm 22.75$  vs.  $40.93 \pm 58.80$ ,  $p=0.011$ ), die Inzidenz von unterexpandierten Stent-Segmenten war vergleichbar und Eck-Dissektionen traten im Trend häufiger nach XIENCE Implantation auf ( $n=6$  vs.  $n=12$ ,  $p=0.079$ ). **Konklusion:** Aufgrund der unterschiedlichen Stent-Eigenschaften, sind unterschiedliche Implantations-Strategien heranzuziehen um ein optimales Ergebnis zu erzielen. Durch prolongierte Inflation mit niedrigerem Druck zeigt der ABSORB-Stent weniger Malapposition und im Trend weniger Eck-Dissektionen als der XIENCE-Stent. Dieses Vorgehen sollte auch bei klassischen DES (Drug Eluting Stents) verwendet werden um PCI-Ergebnisse zu optimieren und die damit verbundene kardiovaskuläre Event-Rate zu minimieren.

**Fig 1. Vergleich zwischen malapositionierten ABSORB-Streben (A) und XIENCE-Streben (B)**



**Fig 2. Eck-Dissektionen nach ABSORB (A) und XIENCE Implantation (B). Die roten Pfeile markieren den Einriss der Gefäß-Intima.**



**P218**

**Pocket related complications following cardiac rhythm device implantation in patients receiving anticoagulation or dual antiplatelet therapy: Prospective Evaluation of different preventive strategies**

M. Ohlow<sup>1</sup>, B. Lauer<sup>1</sup>, H. von Korn<sup>2</sup>, B. Buchter<sup>1</sup>, M. Brunelli<sup>1</sup>, C. Geller<sup>1</sup>, M. Schreiber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralklinik Bad Berka, Kardiologie, Weimar, Deutschland

<sup>2</sup>Marienhaus Hetzelstift, Kardiologie, Neustadt/Weinstrasse, Deutschland

**Background:** Pocket hematoma is a common complication after cardiac rhythm device implantation (CRDI) in patients receiving anticoagulation or dual antiplatelet therapy (DAPT). We sought to assess the safety and effectiveness of a vacuum drainage system (VDS) or a hemostatic gelatine sponge (HGS) compared to standard of care (UC - compression, electrocautery, untreated cotton pledgets).

**Methods:** We conducted a prospective randomized study and enrolled all patients admitted for CRDI receiving anticoagulation or DAPT. Participants received VDS, HGS or UC following CRDI. The primary endpoint was a composite of hematoma needing evacuation, and pocket infection. **Results:** We included 250 patients (mean age 72±6 years). 80 (32%) were female. 82 patients (31%) received VDS, 87 (35%) HGS, and 81 (31%) UC; 112 patients (45%) were treated with anticoagulation, 110 (44%) received DAPT, and 28 (11%) both. The primary endpoint occurred in 0/82 patients from the VDS group, 2/87 from the HGS group, and 2/81 of the UC group, respectively (0% versus 2% versus 2.3%; p=0.4). Use of HGS was associated with a higher incidence of minor pocket hematoma compared to UC (17.2% versus 7.4%; p=0.06). The rate of pocket infections was low: 1/250 (0.4%). Postoperative Immunoglobulin E levels were 106±219 IU/ml (VDS), 119±498 IU/ml (HGS), and 181±488 (UC), respectively. Postoperative increase of C-reactive protein was VDS: ?16±25mg/l versus HGS: ?28±28mg/l, versus UC: ?12±14mg/l; p=<0.001 [HGS versus UC]. **Conclusions:** Effectiveness of VDS, HGS and UC was comparable re-

garding the frequency of clinically relevant pocket hematomas. The observed rate of pocket infections was low. HGS seems to have the highest inflammatory potential.

**Tabelle 1**

	UC (81 pts)	VDS (82 pts)	HGS (87 pts)	p-value
Anticoagulation [n (%)]	35 (43)	36 (44)	41 (47)	0.8
Coumadin therapy	20 (25)	20 (24)	29 (33)	0.3
Subcutaneous LWMH	8 (10)	9 (11)	7 (8)	0.8
Intravenous UFH	7 (8)	7 (9)	5 (6)	0.8
Dual antiplatelet therapy [n (%)]	34 (42)	41 (50)	35 (40)	0.3
Anticoagulation + DAPT [n (%)]	12 (15)	5 (6)	11 (13)	0.2
Coumadin therapy + DAPT	5 (6)	0	5 (6)	0.08
Subcutaneous LWMH + DAPT	3 (4)	2 (2)	3 (4)	0.7
Intravenous UFH + DAPT	4 (5)	3 (4)	3 (4)	0.9

**P219**

**Behandlung von schweren Blutungen bei Patienten, die mit Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin behandelt wurden: Ergebnisse aus der ROCKET-AF-Studie**

G. Breithardt<sup>1</sup>, J. Piccini<sup>2</sup>, J. Garg<sup>2</sup>, M. Patel<sup>2</sup>, Y. Lokhnygina<sup>2</sup>, S. Goodman<sup>3</sup>, R. Becker<sup>4</sup>, S. Berkowitz<sup>5</sup>, W. Hacke<sup>6</sup>, J. Halperin<sup>7</sup>, G. Hankey<sup>8</sup>, C. Nessel<sup>9</sup>, K. Mahaffey<sup>2</sup>, D. Singer<sup>10</sup>, R. Califf<sup>11</sup>, K. Fox<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Westfälischen Wilhelms Universität, Medizinische Klinik und Poliklinik C Kardiologie und Angiologie, Münster, Deutschland

<sup>2</sup>Duke Clinical Research Institute, Durham, USA

<sup>3</sup>Canadian Heart Res Ctr and Terrence Donnelly Heart Ctr, Toronto, Kanada

<sup>4</sup>Duke Clinical Research Institute, Durham, Deutschland

<sup>5</sup>Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Whippany, USA

<sup>6</sup>Universitätsklinik Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland

<sup>7</sup>Mount Sinai Medical Center, The Cardiovascular Institute, New York, USA

<sup>8</sup>The University of Western Australia, Perth, Australien

<sup>9</sup>Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Raritan, USA

<sup>10</sup>Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, USA

<sup>11</sup>Duke Translational Medicine Institute, Durham, USA

<sup>12</sup>University of Edinburgh, and Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

**Hintergrund:** Bei Patienten, die mit oralen Faktor-Xa-Inhibitoren behandelt werden, liegen keine Daten über die Behandlung und zu den Behandlungsergebnissen schwerer Blutungen vor. Auch gibt es keine Informationen zum Umfang von spezifischen oder allgemeinen Maßnahmen zur Blutungskontrolle. **Methoden und Ergebnisse:** In der ROCKET-AF-Studie wurden 14.264 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern Rivaroxaban oder dosisangepasstem Warfarin randomisiert zugeteilt. Im Laufe der Studie kam es bei 779 Patienten zu einer schweren Blutung (n=395 Rivaroxaban vs. n=384 Warfarin). Wir untersuchten die Charakteristika, Transfusionen, pharmakologische Behandlung und Behandlungsergebnisse in beiden Behandlungsarmen. Der mediane CHADS2-Score betrug bei Patienten mit und ohne schwere Blutung 3 (25. bis 75. Perzentil: 3,4). Die mediane Anzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten (PRBC) pro Episode war im Rivaroxaban- und Warfarin-Arm vergleichbar (2 [25. bis 75. Perzentil: 2, 4] Einheiten in beiden Armen). Insgesamt wurden nur wenige Transfusionen von Vollblut (n=14), Thrombozyten (n=10) oder Kryopräzipitat (n=2) eingesetzt. Die Transfusion von gefrorenem Frischplasma war im Rivaroxaban-Arm nach Korrektur für Kovariaten signifikant geringer (n=45 vs. n=81 Einheiten) (Odds-Ratio 0,43 [95%-KI: 0,29–0,66], p<0,0001). Prothrombinkonzentrate wurden im Rivaroxaban-Arm weniger häufig verabreicht (n=4 [0,9 %] vs. n=9 [2,2 %]; Tabelle). Wenige Patienten erhielten

innerhalb der ersten 24 h einer schweren Blutung Faktor VIIa, Faktor VIII oder Faktor IX (Rivaroxaban n=1, Warfarin n=5). Die Behandlungsergebnisse nach einem schweren Blutungsereignis, darunter Schlaganfall oder Nicht-ZNS-Embolie, waren bei mit Rivaroxaban und Warfarin behandelten Patienten vergleichbar (p für Interaktion=0,99 und 0,11). **Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem mittelhohen bis hohen Risiko für Schlaganfall erforderte eine schwere Blutung bei Patienten unter Rivaroxaban nicht mehr Transfusionen an frisch gefrorenem Plasma oder Gerinnungsfaktoren als bei Patienten unter Warfarin und nur in seltenen Fällen war die Gabe von speziellen Gerinnungsfaktoren erforderlich. Unerwünschte Ereignisse nach schweren Blutungen waren bei Patienten unter Rivaroxaban und Warfarin vergleichbar.

Tabelle

Verabreichung während der ersten 24 h einer schweren Blutung	Rivaroxaban (n=431)*	Warfarin (n=409)*
Vitamin K	32 (7,4 %)	54 (13,2 %)
Protamin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Desmopressin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Epsilon-Aminocapronsäure	2 (0,5 %)	3 (0,7 %)
Tranexamsäure	2 (0,5 %)	11 (2,7 %)
Humaner Prothombinkomplex	4 (0,9 %)	9 (2,2 %)
Faktor VIIa	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Faktor VIII	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Faktor IX	0 (0,0 %)	3 (0,7 %)

\*n = Zahl der Blutungsepisoden

## Kardiologie 4

### P220

#### ICD und Psyche: Auswirkungen einer ICD-Implantation bei Herzinsuffizienten auf Herzangst, Depressivität, Traumatisierung und Lebensqualität

M. Bunz<sup>1</sup>, D. Lenski<sup>1</sup>, S. Wedegärtner<sup>1</sup>, C. Ukena<sup>1</sup>, H. Neuberger<sup>1</sup>, M. Böhm<sup>1</sup>, I. Kindermann<sup>1</sup>

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

**Hintergrund:** Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und implantiertem Cardioverter Defibrillator (ICD) treten häufig psychische Komorbiditäten auf, die negative Auswirkungen auf die Compliance, die Rehospitalisierungs- und Sterblichkeitsrate haben. Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss einer ICD-Implantation auf herzbezogene Ängste, allgemeine Angst, Depressivität, Traumatisierungen und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu untersuchen. **Methode:** In einem Prätest-Treatment-Posttest-Design wurden 81 Patienten vor ICD-Implantation sowie 5 (n=65) und 12 Monate (n=45) nach dem operativen Eingriff befragt (72,3% Männer, Alter 61,5 ±13,5 Jahre, Ejektionsfraktion 30,8% ±9,2%, NYHA II-III 93%, primärprophylaktische Indikation 87,5%). Zur Erfassung von Herzangst wurde der Herzangstfragebogen (HAF) genutzt. Allgemeine Angst und Depressivität wurden mit Hilfe der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erhoben. Mit dem Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ) wurde die Lebensqualität dokumentiert. Zur Erfassung einer möglichen Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) wurde die Impact of Event Scale (IES-R) eingesetzt. **Ergebnisse:** Vor ICD-Implantation wiesen 18,5% der Patienten erhöhte Herzangstwerte auf, klinisch relevante allgemeine Angst und Depressivität hatten jeweils

13,6% bzw. 12,5%. Der Verdacht auf PTBS bestand bei 8,6%. 12 Monate nach ICD-Implantation zeigten sich keine bedeutsamen Veränderungen in der Lebensqualität, in der Ausprägung der allgemeinen Angst und der Depressivität. Allerdings war eine ICD-Implantation mit einer signifikanten Abnahme der allgemeinen Herzangst (p=.009), der Selbstaufmerksamkeit (p=.042) und der Furcht assoziiert (p=.007). Bei Unterteilung der Probanden in über- und unter 64-Jährige ergaben sich jedoch nur in der Gruppe der über 64-Jährigen signifikante Veränderungen. Selbstaufmerksamkeit (p=.004), Furcht (p=.012) und allgemeine Herzangst (p=.013) verringerten sich bei der älteren Patientengruppe. Während des Nachbeobachtungszeitraums erlitten 6 Patienten einen ICD-Schock, was nicht mit vermehrt auffälligen IES-R-Testergebnissen als Hinweis auf eine PTBS assoziiert war. **Schlussfolgerung:** Im Langzeitverlauf ließ sich keine negative Auswirkung der ICD-Implantation auf die Lebensqualität, allgemeine Ängste oder Depressivität der herzinsuffizienten Patienten nachweisen. Selbstaufmerksamkeit, allgemeine Herzangst sowie Furcht zeigten sich bei den über 64-Jährigen rückläufig. Die Anzahl der Patienten mit Verdacht auf PTBS erhöhte sich trotz Schockabgabe bei 6 Patienten nicht. Auffällig sind zudem Unterschiede in den Belastungswerten bei Frauen und Männern. Diese alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede sollen bei einer größeren Patientenzahl weiter untersucht werden.

### P221

#### Incidence and clinical profile of inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMi) among 24.275 consecutive patients: 5-years experience of a tertiary center

M. Ohlow<sup>1</sup>, T. Chen<sup>1</sup>, H. von Korn<sup>2</sup>, B. Lauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralklinik Bad Berka, Kardiologie, Bad Berka, Deutschland

<sup>2</sup>Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt/Weinstrasse, Deutschland

**Background:** Endomyocardial biopsy (EMB) is an important tool when patients with cardiomyopathy (DCM) are evaluated. **Methods:** We retrospectively analysed all patients presenting for DCM evaluation from January 2007 through December 2011. Aim of this study was to assess the incidence of DCMi and to compare the clinical profile of patients with and without DCMi. **Results:** Among 24.275 patients treated at our institution, 683 (2.8%) had clinical suspicion of DCMi and underwent EMB (median age 58, interquartile range [IQR]: 48-68; 74% males; median ejection fraction 37.5%, IQR: 27.5%-50%; and mean symptom duration 86±166 days). 473 (69.4%) were diagnosed to have DCMi on EMB. Virus genome was detected in 81% (383/473). The most frequent virus was Parvovirus B19 (63.7% (244/383) isolated, in 16.7% (64/383) combined with other viruses). Patients with DCMi had more frequently a history of previous infection (18.6% versus 11.4%; p=0.02), hemodynamic compromise (systolic/diastolic blood pressure 132/80 versus 138/82 mmHg; p=0.02), lower cardiac index (1.98±0.6 versus 2.15 L/min/m<sup>2</sup>; p=0.03), or cardiogenic shock (10.2% versus 2.4%; p<0.001). On echocardiographic evaluation the incidence of wall motion abnormalities (87.4% versus 81.3%; p=0.04) and right ventricular dilatation (62.7% versus 48.7%; p=0.04) was more frequent in the DCMi group. The right ventricular systolic pressure was lower in patients with DCMi (38.2 versus 40.4 mmHg; p<0.05). Patients with acute onset of symptoms (<14 days) had more frequently pulmonary edema (13.9% versus 4%; p<0.01), NYHA III/IV-class (39.6% versus 27.8%; p<0.05), lower systolic/diastolic blood pressure (130/78 versus 141/83 mmHg; p=0.02), left-ventricular (LV) ejection fraction of <35% (38.4% versus 17.8%), and higher LV end-diastolic volume indices on magnet resonance imaging (232±94 versus 146±12; p=0.01). **Conclusions:** The incidence of biopsy proven DCMi in our series was ~2%, the dominant virus among virus-positive patients was Parvo-B19. The clinical profile of the affected patients does not reliably confirm or omit the diagnosis of DCMi.

## P222

### Bioresorbierbare Gefäßstützen mit vergleichbaren Radialkräften - Wahrheit oder Legende?

D. Dalos<sup>1</sup>, C. Gangl<sup>1</sup>, C. Roth<sup>1</sup>, L. Krenn<sup>1</sup>, S. Scherzer<sup>1</sup>, M. Vertesich<sup>1</sup>, I. Lang<sup>1</sup>, T. Neunteufl<sup>1</sup>, R. Berger<sup>1</sup>, G. Delle-Karh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Wien, Kardiologie, Wien, Österreich

**Hintergrund:** Bioresorbierbare Gefäßstützen (ABSORB) sind eine Neuheit in der interventionellen Behandlung koronarer Läsionen. Angiographische Implantationsresultate wirken weitgehend zufriedenstellend, allerdings ist die Datenlage zur optimalen Expansion des ABSORB und seiner Radialkraft dünn. Ziel dieser Analyse war die Beurteilung der intravaskulären Anpassungsfähigkeit des ABSORB als möglichen Hinweis auf seine verfügbare Radialkraft.

**Methoden:** Das Implantationsresultat von 40 ABSORB-Stents wurde mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) analysiert und mit dem Ergebnis von 40 XIENCE-Stents verglichen. Der Bereich, an dem die Stent-Deformierung am Eindrucksvollsten erschien wurde bestimmt. Maximal- sowie Minimal-Durchmesser und Durchmesser-Verhältnis wurden berechnet und zwischen den Gruppen verglichen.

**Resultate:** Patienten aus der ABSORB-Gruppe waren jünger als Patienten mit XIENCE-Stents (54.0±11.2 versus 61.7±11.4 Jahre, p=0.012), die restlichen Baseline-Charakteristika waren vergleichbar zwischen den Gruppen. Läsionen, die mit ABSORBs behandelt wurden, wurden häufiger vordilatiert (n=34 versus n=23, p=0.006) und die Inflation dauerte signifikant länger (44.2±12.8 versus 25.6±8.4 Sekunden, p<0.001). Der maximale Inflationsdruck, sowie die Häufigkeit der Nachdilatation mittels eines NC (non-compliant) Ballons waren ähnlich. Weiters konnte auch kein Unterschied im Grad der Kalzifizierung der Läsionen gezeigt werden, ebenso waren sowohl der proximale, als auch der distale Referenzdurchmesser der behandelten Gefäße vergleichbar. Allerdings war das Verhältnis der Durchmesser, berechnet aus Maximal- dividiert durch Minimal-Durchmesser, in der ABSORB-Gruppe signifikant höher (1.46±0.20 versus 1.32±0.19, p=0.004). **Konklusion:** Bioresorbierbare Gefäßstützen sind charakterisiert durch ihre höhere Formanpassungsfähigkeit als vergleichbare, klassische DES (Drug Eluting Stents) wodurch die Stent-Streben in der Regel gut an der Gefäßwand anliegen. Nichts desto trotz, zeigen ABSORBs eine geringeres radiales Expansionsvermögen im Vergleich zu XIENCE-Stents.

## P223

### Einfluss der adaptiven Servoventilationstherapie auf das autonome Nervensystem und die Barorezeptorreflexsensitivität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und nächtlicher Cheyne-Stokes Atmung im Vergleich und gesunden Probanden

J. Spießhöfer<sup>1</sup>, J. Heinrich<sup>1</sup>, H. Fox<sup>1</sup>, T. Bitter<sup>1</sup>, R. Lehmann<sup>1</sup>, D. Horstkotte<sup>1</sup>, O. Oldenburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kardiologische Klinik, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

**Hintergrund:** Die adaptiver Servoventilation (ASV) wird zur Therapie der Cheyne-Stokes Atmung bei herzinsuffizienten Patienten eingesetzt und ist mit einem Anstieg des kardialen Schlagvolumens (SV) verbunden. Unklar ist, ob der Anstieg des SV auf einem vagusvermittelten Abfall der kardialen Nachlast und / oder auf einer Änderung der Barorezeptorreflexsensitivität beruht. **Methodik:** 12 männliche Patienten mit Herzinsuffizienz (70 ± 9 Jahre; NYHA ≥ II; EF ≤ 45% und Cheyne-Stokes Atmung) und 14 gesunde Probanden (13 männlich, 24 ± 4 Jahre, EF ≥ 60%, AHI < 5/h) wurden 1h lang mittels ASV (PaceWave™, ResMed) mit vergleichbaren Druckeinstellungen beatmet. Hämodynamische Auswirkungen wurden kontinuierlich nicht-invasiv aufgezeichnet (Task Force Monitor, CNSystems) und die erhobenen Werte von 30 min vor und nach ASV verglichen. **Ergebnisse:** Die Veränderung im SV unter ASV zwischen Probanden und Patienten waren signifikant unterschiedlich (+5 ± 8% bei Patienten vs. -4 ± 9% bei Probanden, p=0,01).

Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten einen signifikanten Anstieg parasymphatischer Surrogatparameter unter ASV (PNA; HFnuRRI, 56 ± 21% vor vs. 68±20% unter ASV; p=0,02), wohingegen die Probanden mit einem Anstieg von Surrogatparametern der sympathischen Aktivität (SNA, LFnudBP) reagierten (44 ± 12% vor vs. 48 ± 8% unter ASV; p=0,04). Bemerkenswerterweise resultierte dies weder bei den Patienten (22 ± 29 vor vs. 21 ± 23 unter vs. 18 ± 19 msec/mmHg nach ASV; p=0,5 für ANOVA) noch bei den Probanden (24 ± 7 vor vs. 26 ± 8 unter vs. 21 ± 7 msec/mmHg nach ASV; p=0,1 für ANOVA) in einer signifikanten Veränderung von Parametern der Barorezeptorenreflexsensitivität. **Schlussfolgerung:** Die beobachteten Veränderungen von Surrogatparametern der sympathischen bzw. parasymphatischen Aktivität lassen vermuten, dass die Zunahme des kardialen Schlagvolumens bei herzinsuffizienten Patienten unter ASV-Therapie auf einer vagal vermittelten Abnahme der kardialen Nachlast beruhen, die Barorezeptorreflexsensitivität aber weitgehend unbeeinflusst bleibt.

## P224

### Referenzwerte für und beeinflussende Faktoren der rechtsventrikulären Fläche bei gesunden Erwachsenen durch zweidimensionale Echokardiographie.

J. Biskupek<sup>1</sup>, A. D'Andrea<sup>2</sup>, N. Ehlken<sup>1</sup>, M. Lichtblau<sup>1</sup>, B. Egenlauf<sup>1</sup>, C. Nagel<sup>1</sup>, J. Weidenhammer<sup>1</sup>, P. Henn<sup>1</sup>, C. Fischer<sup>3</sup>, E. Bossone<sup>4</sup>, E. Grünig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg Thoraxklinik, Pulmonale Hypertonie, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Zweite Universität von Neapel, Monaldi Hospital Neapel, Italien, Neapel, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Humangenetik, Heidelberg, Deutschland

<sup>4</sup>“Cava de’ Tirreni and Amalfi Coast“ Hospital, Universität von Salerno.

Italien, Kardiologie, Lauro, Italien

**Hintergrund:** Die rechtsventrikuläre (RV) Fläche ist bedeutend für Screening, Diagnose und Prognose bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Ziel dieser Studie war es Referenzwerte für die RV Fläche bei gesunden Erwachsenen zu definieren und Einflussfaktoren zu bestimmen.

**Methoden:** Diese Studie besteht aus zwei Teilen: Im ersten Teil wurden 860 gesunde Probanden prospektiv mittels Echokardiographie untersucht. Im zweiten Teil wurden Referenzwerte aus der Literatur mittels Meta-Analyse untersucht, die alle Studien zwischen 1979 und 2012 einschloss, bei denen die RV Fläche bei gesunden Probanden und Ausdauer-Athleten (insgesamt n=3942) untersucht worden waren. Statistische Analysen beinhalteten die Berechnung der gewichteten Mittelwerte sowie Standardabweichungen. Als beeinflussende Faktoren der RV Fläche wurden Geschlecht, Ethnizität und Trainingsstatus mittels zweiseitigem t-test analysiert. Der Einfluss von Alter und Körperoberfläche wurde mittels Korrelationsanalyse untersucht. **Ergebnisse:** In der prospektiven Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren RV Fläche zwischen Nicht-Athleten und Ausdauersportlern (17cm<sup>2</sup>±2.0 Nichtathleten vs. 25cm<sup>2</sup>±2.0 Ausdauersportler, p<0.001). In der Meta-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied des gewichteten Mittelwerts bei unterschiedlichem Geschlecht als auch bei unterschiedlicher Ethnizität (Kaukasier: 17cm<sup>2</sup>±3.8 Männer vs. 14cm<sup>2</sup>±3.2 Frauen, p<0.05; Asiaten: 16cm<sup>2</sup>±3.8 Männer, 13cm<sup>2</sup>±3.0 Frauen; p<0.05). Die Fläche des rechten Ventrikels wurde zudem durch Alter und Körperoberfläche signifikant beeinflusst. **Schlussfolgerung:** Dies ist die bislang größte Studie zur Bestimmung der RV Fläche bei gesunden, erwachsenen Probanden (<50 Jahre). Die RV Fläche wurde von Körperoberfläche, Geschlecht, Alter und Ausdauersport beeinflusst. Weitere Studien mit Probanden >50 Jahre sowie Kindern und Patienten mit PAH sind notwendig.

## P225

**Langzeitverlauf der bicuspiden Aortenklappe (BiAoV)**

G. Mittelstraß<sup>1</sup>, U. Issa<sup>1</sup>, C. Dubau<sup>1</sup>, J. Syska<sup>1</sup>, U. Feldmann<sup>1</sup>, H. Stahlheber<sup>2</sup>, D. Stoevesandt<sup>2</sup>, R. Grabitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie, Halle/ Saale, Deutschland

<sup>2</sup>Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Diagnostische Radiologie, Halle/ Saale, Deutschland

**Einleitung:** Die bicuspidale Aortenklappe stellt die häufigste kongenitale kardiale Fehlbildung mit dem Risiko von Aortenklappenstenosen ( $V_{max} > 3,0\text{m/s}$ ), -insuffizienzen ( $> 1^\circ$ ) und Aneurysmata der Aorta (Aorta ascendens  $^3 4,5\text{cm}$ ) dar. Kohortenuntersuchungen zur Inzidenz und Verlauf von bicuspiden Aortenklappen ohne initial relevante Aortenklappenstenose, -insuffizienz und/ oder Aneurysmata fehlen. Methoden: Im Zeitraum 1972 - 2012 wurden auf Basis eines Single Center Kollektivs 435 konsekutive Patienten mit bicuspidaler Aortenklappe identifiziert. 239 hiervon zeigten initial keine Aortenklappenstenose, -insuffizienz oder Aneurysmata (männlich: 168, weiblich: 71, Durchschnittsalter 20,5 Jahre). Neben der retrospektiven Auswertung wurden prospektiv klinische, echokardiographische und MRT Befunde erhoben. Zudem fand eine ausführliche Patientenbefragung zu Lebensqualität, subjektivem Krankheitsgefühl und persönlichen Risikofaktoren mittels altersadaptierten Fragebögen statt. Ergebnisse: Bisher konnten 2384 Patientenjahre (Mittelwert 14,5 Jahre) ausgewertet werden. Es zeigte sich bei 3 Patienten (1,6%) bzw. 9 Patienten (4,8%) eine relevante Zunahme der Aortenklappenstenose oder -insuffizienz. Bei 34,4% ( $n=64$ ) der Untersuchten fand sich eine Erweiterung der Aorta, in 6 Fällen waren die Kriterien eines Aneurysma erfüllt. Bei 6 weiteren Patienten wurde eine operative Revision durchgeführt. Weitere erhobene Parameter (24-RR, Ergometrie, etc.) zeigen bisher keine Unterschiede zur alterskorrigierten Normalpopulation. Diskussion: Bei 6 Patienten wurde eine operative Revision durchgeführt. Offensichtlich bedürfen Patienten mit isolierter bicuspidaler Aortenklappe auch ohne initiale Aortenklappenstenose, -insuffizienz oder Aneurysma einer konsequenten Verlaufsuntersuchung, Alter, Geschlecht oder individueller Lebensstil sind keine Prädiktoren für die Entwicklung der genannten Endpunkte. Zur Identifizierung von Risikogruppen ist die alleinige anamnestiche und klinische Einschätzung nicht geeignet. Möglicherweise kann die Zuordnung von genetischen oder epigenetischen Markern Risikogruppen identifizieren.

## P226

**Effekte einer sympathischen Nierenarteriendenerivation auf Herzfrequenz, Extrasystolen und Herzfrequenzvariabilität.**

T. Seidel<sup>1</sup>, F. Mahfoud<sup>1</sup>, D. Linz<sup>1</sup>, B. Cremers<sup>1</sup>, M. Böhm<sup>1</sup>, H. Neuberger<sup>1</sup>, C. Ukena<sup>1</sup>

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

**Hintergrund:** Eine interventionelle sympathische Nierenarteriendenerivation (RDN) mittels Radiofrequenzablation führt zu einer Abnahme der sympathischen Aktivität und des Blutdrucks bei Patienten mit resistenter Hypertonie. Ziel der Studie war die Analyse der chronischen Effekte einer RDN auf die Herzfrequenz, Häufigkeit von Extrasystolen sowie der Herzfrequenzvariabilität (HRV). **Methoden:** Bei insgesamt 87 Patienten im Alter von  $64 \pm 9$  Jahren (58% männlich, RR  $169 \pm 22/ 89 \pm 14$  mmHg) mit resistenter arterieller Hypertonie und Sinusrhythmus wurde eine bilaterale RDN durchgeführt. Vor Intervention als auch 6 ( $n=78$ ) bzw. 12 Monate ( $n=65$ ) danach erfolgten ambulante Langzeit-EKG-Messungen über 24 Stunden. Analysiert wurden Herzfrequenzprofile sowie die Häufigkeit atrialer (AES) und ventrikulärer Extrasystolen (VES) pro Stunde und die zeit- und spektralanalyse-abhängige HRV. Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung bzw. Median (Interquartilsabstand) angegeben. **Ergebnisse:** Vor RDN betrug die mittlere Herzfrequenz im 24-h

EKG  $64,5 \pm 9,4$  min<sup>-1</sup>, während im Median 1,2 (0,3 – 6,1) AES/h bzw. 0,9 (0,1-12) VES/h auftraten. Parameter der HRV lagen im Mittel im Normbereich (SDNN  $120 \pm 39$  ms, rMSSD  $33 \pm 22$  ms, LF/HF  $2,8 \pm 1,8$ ). Bei 24 Patienten (28%) wurde eine SDNN  $< 100$  ms als mögliches Zeichen einer autonomen Imbalance gemessen. Sechs (6M) und zwölf Monate (12M) nach RDN nahm der Blutdruck um  $22/8$  mmHg bzw.  $22/9$  mmHg ab (jeweils  $p < 0,001$ ). Im Gesamtkollektiv zeigten sich keine signifikanten Änderungen der mittleren Herzfrequenz ( $-0,8$  min<sup>-1</sup> nach 6M;  $p=0,094$ ;  $0,1$  min<sup>-1</sup> nach 12M;  $p=0,386$ ). Wurden allerdings Patienten mit niedriger Herzfrequenz vor RDN ( $< 64$  min<sup>-1</sup>, 1. Quartil) ausgeschlossen, war die Herzfrequenz nach RDN reduziert. Hinsichtlich des Auftretens von AES oder VES zeigte sich nur bei Patienten mit relativ häufigen AES vor RDN (4. Quartil,  $> 6,1$  AES/h) eine signifikante Abnahme von  $14,9$  ( $4,9 - 37,4$ ) AES/h nach 6 Monaten ( $p=0,001$ ). Es bestand keine Korrelation zwischen der Änderung des systolischen Blutdrucks und Änderung der AES Häufigkeit (6M:  $r=0,389$ ;  $p=0,122$ ) oder der Herzfrequenz (6M:  $r=-0,016$ ;  $p=0,893$ ). In der Gesamtpopulation nach RDN keine signifikanten Änderungen der HRV Parameter beobachtet werden ( $\Delta$ SDNN  $-0,3$ ;  $p=0,766$ ;  $\Delta$ rMSSD  $0,2$ ;  $p=0,65$ ;  $\Delta$ LF/HF  $0,1$ ;  $p=0,334$ ). Nur Patienten mit SDNN  $< 100$  ms vor RDN zeigten eine Zunahme des SDNN um  $9,2$  ms nach 12 Monaten ( $p=0,032$ ). Initial erniedrigte HRV Parameter waren nicht mit einer stärkeren Blutdruckreduktion nach RDN verbunden. **Zusammenfassung:** Eine RDN bei Patienten mit resistenter Hypertonie ist bei initial höherer Herzfrequenz und vermehrter atrialer Extrasystolie mit einer Herzfrequenzreduktion sowie mit einer Abnahme der Häufigkeit von AES verbunden. Dies gilt unabhängig von der erzielten Blutdrucksenkung. Effekte auf die HRV sind bei diesen Patienten nur schwach ausgeprägt.

## P227

**Catheter-based Renal Denervation with the Vessix System: a comparison Kathetergestützte Renale Denervierung mit dem Vessix System: ein Vergleich**

U. Jost<sup>1</sup>, S. Bertog<sup>1</sup>, S. Gafoor<sup>1</sup>, J. Kulow<sup>1</sup>, L. Vaskelyte<sup>1</sup>, I. Hoffmann<sup>1</sup>, A. Ziegler<sup>1</sup>, H. Sievert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CardioVasculäres Centrum Frankfurt, Kardiologie, Frankfurt, Deutschland

**Background:** Catheter-based Renal Denervation has become an acknowledged treatment option for therapy-resistant hypertension. New denervation devices such as the Vessix V2 System use a balloon catheter with integrated electrodes. Aim of this study was to compare the Vessix V2 System with the established Symplicity System regarding systolic blood pressure (BP) reduction as well as the safety and effectiveness of the new device. **Methods:** 15 consecutive patients denervated with the Vessix V2 System and 28 consecutive patients who participated in the Symplicity HTN 1 and HTN 2 trials were included. Primary endpoint was the office systolic BP reduction at 3- and 6 months and the ambulatory systolic BP at 6 months. **Results:**

Group	Mean Age [years]	Male [%]	Diabetes mellitus [%]	Number of antihypertensives
Vessix	62.4 $\pm$ 8	60	40	5.4 $\pm$ 1.6
Symplicity	67.9 $\pm$ 9	64	33	5.8 $\pm$ 1.5

**Vessix group:** Ablations averaged  $1.7 \pm 0.5$  on each side. The baseline office BP decreased from  $172/90$  mmHg to  $154/91$  mmHg at 3- ( $p=0,0057$  for systolic BP difference) and  $156/89$  mmHg at 6- month follow-up ( $p=0,0094$ ). The ambulatory BP decreased from  $156/86$  mmHg at baseline to  $145/82$  mmHg at 6- month follow-up ( $p=0,133$ ;  $n=14$ ). Symplicity group: Mean number of ablations was  $6 \pm 1.3$  on the right side and  $5.4 \pm 1.3$  on the left side. Office BP changed from baseline  $166/85$  mmHg to  $150/80$  mmHg ( $p=0,0002$ ) at 3-month and  $150/79$  mmHg at 6- month follow-up ( $p < 0,0001$ ). Ambulatory BP was  $152/81$

mmHg at baseline and 151/82 mmHg at 6-month follow-up ( $p=0.698$ ). There was no significant differences in 3- and 6-month office BP reductions at follow-up between both groups ( $p=0.430$  after 3 months and  $p=0.352$  after 6 months). There was a tendency towards a more pronounced reduction in ambulatory BP for the Vessix group ( $p=0.196$ ). **Conclusion:** The office BP reduction was comparable for both systems after 6 months. We can see a tendency to a more pronounced ambulatory BP reduction in the Vessix group. This observation may be related to the devices used or the difference in baseline BP.

## P228

### Ambulante 24h-Blutdruckmessung (ABDM) unter primärer anti-hypertensiver Fixkombination mit Perindopril/ Indapamid in der täglichen ärztlichen Praxis – Analysen der PREVENION Studie

S. Lüders<sup>1</sup>, J. Schrader<sup>1</sup>, H. Haller<sup>2</sup>, B. Weger<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Josefs Krankenhaus, Medizinische Klinik, Cloppenburg, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt.

Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Servier Deutschland GmbH, Med.-Wiss., München, Deutschland

**Einleitung:** In der PREVENION-Studie (prospektiv, multizentrisch, nicht interventionell) wurde über 1 Jahr der Einfluss der initialen Fixkombination Perindopril/Indapamid (PER/IND) auf Blutdruck und ESC-Score gezeigt (1). Da die Praxisblutdruckmessung (PBM) oft zu Fehleinschätzungen führt, wurde in einer Subgruppe ausgewertet, inwieweit Klassifizierung von PBM und ABDM-Blutdruck übereinstimmen. (1) Lüders S et al., Clin Res Cardiol 102, Suppl 2, 2013. **Methoden:** Neben PBM wurde bei 20,7% der Pat. ABDM zur Aufnahme und/oder im Verlauf durchgeführt. Risikofaktoren zur Berechnung des ESC-Scores, Begleittherapie und Laborparameter wurden über 12 Monate dokumentiert. Von 65,4% der ABDM-Pat. lagen ABDM-Kontrollen nach 1 Jahr vor. Als Responder wurden Pat. mit einer relevanten Senkung des PBM  $< 140/90$  mmHg oder um mind. 15 mmHg syst. bzw. 10 mmHg diast. definiert; ABDM-Tagesmittelwerte  $< 135/85$  mmHg oder  $-10$  mmHg syst bzw.  $-5$  mmHg diast. **Ergebnisse:** Bei 1291 Pat. (58,9  $\pm$  8,3 Jahre, 54,2% männl., Hyperlipidämie 67,2%, LVH 24,7%, Diab. mellitus 23,3%, mittl. ESC-Score 7,5) wurde eine signifikante Senkung des Praxisblutdrucks von 162,8/93,2 mmHg auf 136,0/81,3 mmHg ( $-26,8 \pm 15,9 / -11,9 \pm 10,4$  mmHg) erreicht. Die größte Blutdrucksenkung wurde während der ersten 3 Monate erzielt. Nach 12 Monaten wurden 46,3 der Pat. mit PER/IND 2/0,625 mg und 53,7% mit PER/IND 4/1,25mg behandelt. 67,3% erhielten mindestens eine weitere AH Substanz. 707 Pat (54,8%) waren nach 12 Monaten nach PBM normoton, Responder waren 1183 Pat. (91,6%). 267 Patienten, deren Blutdruck zusätzlich mittels ABDM überprüft wurde, unterschieden sich nicht bzgl. Alter, Risikofaktoren und Praxisblutdruck zu Beginn der Studie. In der Subgruppe der ABDM-Pat. mit Aufnahme und 1-Jahres-Kontrolle ( $n=77$ ) waren 81,8% Responder (33,8% normoton). Bei Studieneinschluss bestand eine sehr hohe Rate (95,2%) an übereinstimmender Einstufung („hyperton“) zwischen ABDM und PBM, lediglich 8 Pat (3,8%) wiesen formal eine Praxishypertonie auf. Die ABDM-Klassifizierung im Verlauf der Studie wies deutlich häufiger einen Unterschied zur PBM auf. (8,8% Praxishypertonie, 20,6% Praxis-„Normotonie“). **Schlussfolgerung:** Die antihypertensive Behandlung auf der Basis von PER/IND führte über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Pat. mit erhöhtem ESC-Risiko-Score bei einer sehr hohen Patientenzahl zu einer signifikanten Senkung des Praxisblutdrucks. Die Effekte ließen sich auch mittels ABDM bestätigen. Im Studienverlauf bestand häufiger eine diskrepante Klassifizierung zwischen ABDM und Praxis-Blutdruck als zu Beginn. Es ist anzunehmen, dass vor Therapiebeginn gezielt Patienten mit Praxishypertonie ausgeschlossen werden konnten. Da Effekte wie Praxishypertonie – bzw. Praxisnormotonie jedoch auch unter laufender Therapie auftreten können, sind sowohl unter Studien- als auch unter Routinebedingungen der klinischen Praxis daher Verlaufskontrollen mittels ABDM zur Therapiekontrolle notwendig.

## Kardiologie 5

### P229

#### The heart in arterial hypertension Staging of disease and its impact on long term prognosis

P. Gaudron<sup>1</sup>, M. Niemann<sup>2</sup>, S. Herrmann<sup>1</sup>, K. Hu<sup>1</sup>, S. Frantz<sup>3</sup>, G. Ertl<sup>4</sup>, F. Weidemann<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uniklinik Würzburg, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik I, Zentrum für Innere Medizin, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

<sup>5</sup>Universität Würzburg, Medizinische Klinik I, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

**Background:** Patients with hypertensive heart disease are at risk for decompensation and premature death. Thus, a disease adapted staging would be important for clinical management and risk stratification. **Methods:** In this prospective study, 72 consecutive-patients (67 $\pm$ 8 years) with isolated arterial hypertension underwent comprehensive clinical work-up, echocardiographic examination including 2D speckle-tracking strain analysis and 24-hour blood pressure measurement. Markers for cardiac fibrosis (TIMP-1, MMP-9, PIIINP, PIP, C1TP) were analyzed. Patients were grouped as follows: Early group=posterior left ventricular wall thickness (LVPWd)  $< 12$ mm and ejection fraction (EF)  $> 55\%$  ( $n=41$ ); intermediate group=LVPWd  $\geq 12$ mm and EF  $> 55\%$  ( $n=15$ ) and severe group=EF  $< 55\%$  ( $n=16$ ). Clinical outcome of all patients under optimal anti-hypertensive treatment was assessed after 5.7 $\pm$ 0.6 years. **Result:** Systolic global longitudinal, radial and longitudinal strain significantly deteriorated from early to the severe group (radial-strain: early=53 $\pm$ 15%; intermediate=43 $\pm$ 15%; severe=23 $\pm$ 12%,  $p<0.001$ ). Serum MMP-9-level and PIP/C1TP-ratio showed a tendency to decrease and PIIINP and TIMP-1 to increase from early to severe group. A prominent hypertrophy of the basal septal wall (basal-septal thickness minus mid-septal thickness  $\geq 2$ mm) was a common finding in early (61.5%) and intermediate (46.7%) group, while less often in the severe group (20%). Mortality rate was significantly higher in severe ( $n=11$ , 68%) than in the intermediate (0%) and early ( $n=2$ , 4.8%) group ( $p<0.001$ ). During follow-up significant difference in hospitalization rate could be presented for comparison of intermediate (40%) and severe (75%) group ( $p<0.05$ ). Global longitudinal strain was the best prognostic parameter for cardiac hospitalization (HR:0.66;wald:4.83; $p<0.003$ ). The best predictor for mortality was longitudinal lateral strain of the left ventricle (HR:0.82;wald:11.62; $p<0.001$ ) **Conclusion:** The present study suggests that the proposed staging of hypertensive heart disease is associated with functional abnormalities (strain-analysis) and provide relevant prognostic information on hospitalization and mortality.

**P230**

**Untersuchungen zum Zusammenhang von Copeptin-Spiegeln mit klinischen Merkmalen und Prognose bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz**

D. Berliner<sup>1</sup>, G. Güder<sup>2</sup>, N. Deubner<sup>3</sup>, W. Fenske<sup>2</sup>, S. Brenner<sup>2</sup>, B. Alolio<sup>2</sup>, J. Bauersachs<sup>1</sup>, G. Ertl<sup>2</sup>, C. Angermann<sup>2</sup>, S. Störk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinik Würzburg, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg, Deutschland

<sup>3</sup>Kerckhoff Klinik, Zentrum für Herz-, Thorax- und Rheumaerkrankungen - Kardiologie, Bad Nauheim, Deutschland

**Tabelle:** Assoziationen mit Copeptin-Spiegeln (Median (Interquartilbereich) oder Prozent)

	CT-proAVP (pmol/l)				P für Trend
	≤ 10,10	10,11 - 20,35	20,36 - 40,60	>40,61	
Alter	63 (53; 72)	69 (57; 76)	71 (64; 77)	76 (69; 80)	<0,01
NYHA-Stadium III/IV	28	41	49	61	<0,01
Ischämische Genese der Herzinsuffizienz	48	46	51	56	0,06
Natrium (mmol/l)	139 (137; 142)	140 (138; 142)	139 (137; 142)	140 (138; 142)	0,06
Glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min	12	28	48	78	<0,01
Diabetes mellitus	25	34	37	43	<0,01
Anämie	20	25	32	48	<0,01
NT-proBNP (pg/ml)	1401 (465; 3222)	2166 (898; 4724)	4187 (1784; 8096)	7864 (2841; 18243)	<0,01
hs-CRP (mg/l)	7 (2; 17)	7 (3; 20)	10 (3; 27)	16 (5; 43)	<0,01
LVEF (%)	31 (27; 38)	33 (26; 37)	30 (23; 35)	30 (25; 35)	<0,01
3-Jahres-Mortalität	10	12	19	39	<0,01

**Hintergrund:** Vasopressin (AVP) spielt in der Regulation von Natrium- und Wasserhomöostase und Nierenfunktion eine zentrale Rolle. Während die direkte Messung von AVP in der klinischen Routine sehr schwierig und aufwändig ist, ist das C-terminale Fragment des Propeptides (CT-proAVP=Copeptin) sehr stabil. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass die Diagnosestellung eines Myokardinfarktes durch die Messung von Copeptin verbessert werden kann. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, mit welchen klinischen und laborchemischen Parametern die Höhe von Copeptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert ist und welche Aussagekraft die Höhe des Copeptin-Spiegels im Hinblick auf die Mortalität ermöglicht. **Methoden:** 926 Teilnehmer der INH- (Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz) Studie konnten analysiert werden. In diese Studie wurden kardiale dekompensierte Patienten mit einer systolischen LV-Funktion (LVEF) ≤40% nach bestmöglicher Rekompensation eingeschlossen. Neben einer detaillierten klinischen und apparativen Untersuchung erfolgte eine ausführliche Analyse von Biomarkern. Die Analyse der Copeptin-Spiegel resultierte nach Aufteilung in Quartilen. Follow-up Untersuchungen wurden in 6-Monatsintervallen durchgeführt (Gesamt-Follow-up 36 Monate). **Ergebnisse:** Das mittlere Alter der Patienten lag bei 68±13 Jahre, 71% waren männlich, 44% in NYHA-Klasse III/IV, die mittlere LVEF bei 30±8%. Der Median der Copeptin-Spiegel lag bei 20,4 pmol/l (Quartile: 10,1; 40,6 pmol/l), 30% der Werte lagen im Normbereich (<12 pmol/l). Relevante Unterschiede in Abhängigkeit vom Copeptin-Spiegel sind in der Tabelle dargestellt. Patienten in der höchsten Quartile wiesen eine Verdopp-

lung des Mortalitätsrisikos (HR 2,2, 95%CI 1,3-3,8; adjustiert für Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse und Nierenfkt.) auf.

**Schlussfolgerung:** Eine Erhöhung des Copeptin-Spiegels ist häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz und assoziiert mit Faktoren, die die Prognose dieser Patienten negativ beeinflussen. Das Mortalitätsrisiko steigt mit höheren Plasma-Spiegeln deutlich an.

**P231**

**The Septal Bulge - an Early Sign of Hypertensive Heart Disease**

F. Scholz<sup>1</sup>, P. Gaudron<sup>1</sup>, K. Hu<sup>1</sup>, D. Liu<sup>2</sup>, C. Florescu<sup>3</sup>, S. Herrmann<sup>4</sup>, B. Bijnens<sup>5</sup>, G. Ertl<sup>6</sup>, S. Störk<sup>7</sup>, F. Weidemann<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik I der Uni Würzburg, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinik Würzburg, Med. Klinik und Poliklinik I, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

<sup>4</sup>Zentrum Innere Medizin Universität Würzburg, Medizinische Klinik I (Kardiologie), Würzburg, Deutschland

<sup>5</sup>University Pompeu Fabra, ICREA, Barcelona, Spanien

<sup>6</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

<sup>7</sup>Universität Würzburg, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg, Deutschland

<sup>8</sup>Universität Würzburg, Medizinischeklinik I, Kardiologie, Würzburg, Deutschland

**Purpose:** Patients in the early stage of hypertensive heart disease tend to have normal echocardiographic findings. The aim of this study was to investigate whether pathology-specific echocardiographic morphological and functional parameters can help to detect subclinical hypertensive heart disease. **Methods:** 120 consecutive patients without a history of, or medication for, arterial hypertension (AH) or other cardiac disease and with normal echocardiographic function and wall thickness were included in this prospective study. In all patients, standard echocardiography and two-dimensional speckle tracking imaging was performed and specific pressure overload induced remodeling was evaluated by measuring end-diastolic wall thickness of the basal septum in relation to the mid septum and by comparing basal septal strain to the other segments. Patients in whom the basal septum was 2 or more millimeters thicker than the mid were assigned to the “septal bulge” group. All others were included in the “no septal bulge” group. At the same day blood pressure (BP) was measured at rest and during a bicycle stress test and a 24 hour BP measurement was performed. Using these tests every patient was evaluated for AH by established guidelines. **Results:** Sixty-three out of 120 patients were found to have a septal bulge (basal septal thickness in septal bulge group 12±1mm vs. the no septal bulge group 8±2mm; p<0.001). In 51 (81%) of these septal bulge patients, AH could be confirmed. In contrast, none (0%) of the patients of the no septal bulge group had AH. Patients in the septal bulge group were significantly older (septal bulge group 56±13 y vs. no septal bulge group 46±15y p <0.001) and had a higher systolic blood pressure (septal bulge group 132±13mmHg vs. no septal bulge group 121±7mmHg p<0.001) and diastolic blood pressure both at rest and during a bicycle stress test. In addition, regional myocardial deformation of the basal septum assessed by longitudinal systolic strain was significantly lower in the septal bulge group compared to the no septal bulge group (septal bulge group: 15±4% vs. no septal bulge group 17±3%; p=0.027). **Conclusions:** The septal bulge can be recognized as an early and specific echocardiographic sign for hypertensive heart disease. Furthermore, in patients with an accidental finding of a septal bulge during echocardiography, a sophisticated clinical assessment for arterial hypertension should be performed.

P232

**Klinische Charakteristika, Morbidität und prognostischer Wert einer begleitenden koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie**

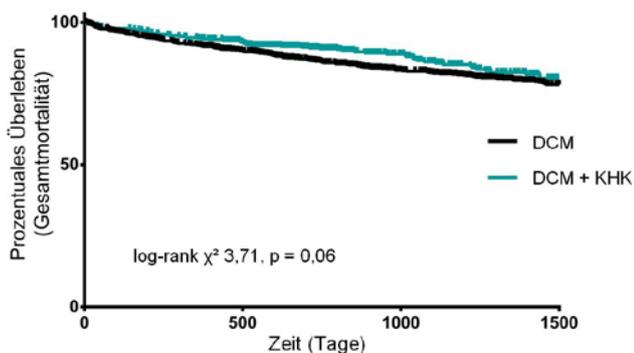
H. Fröhlich<sup>1</sup>, T. Täger<sup>1</sup>, R. Cebola<sup>1</sup>, H. Hees<sup>1</sup>, C. Zugck<sup>2</sup>, A. Dösch<sup>1</sup>, H. Katus<sup>1</sup>, L. Frankenstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinikum Heidelberg, Med III, Abteilung Kardiologie, Angiologie, Pulmologie, Heidelberg, Deutschland

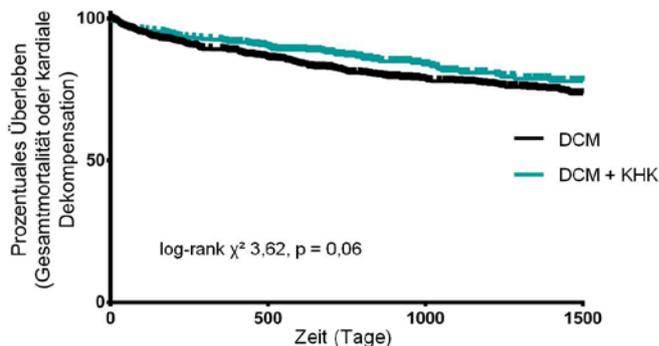
<sup>2</sup>Internistische Gemeinschaftspraxis Huber, Langer-Huber, Daller, Baier, Zugck, Straubing, Deutschland

**Einleitung:** Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Prognose von Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie. Patienten mit einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (DCM) können jedoch eine begleitende koronare Herzerkrankung (KHK) aufweisen, der Verlauf einer solchen kombinierten Erkrankung ist unbekannt. Wir untersuchten daher die klinischen Charakteristika und den prognostischen Wert einer begleitenden KHK bei Patienten mit DCM sowie den möglichen Einfluss des Geschlechts hierauf in einer großen Kohorte von Patienten der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Universitätsklinik Heidelberg. **Methodik:** Aus der Spezialambulanz für Herzinsuffizienz des Universitätsklinikums Heidelberg wurden 1263 Patienten mit einer chronischen systolischen Herzinsuffizienz als Folge einer idiopathischen DCM in diese Studie eingeschlossen. Neben der Anamnese, den Co-Morbiditäten, dem klinischen Untersuchungsbefund und der aktuellen Medikation wurden auch Laborparameter, echokardiographische und funktionelle Untersuchungsergebnisse erfasst. Das Vorliegen einer begleitenden KHK wurde mittels Koronarangiographie evaluiert. Der prospektive Nachbeobachtungszeitraum betrug 36,3 (20,8 – 65,0) Monate, entsprechend 5168 Patiententagen. Der primäre Endpunkt der Studie wurde als Gesamtmortalität definiert, sekundäre Endpunkte waren kardiale Dekompensation mit Notwendigkeit einer Hospitalisation sowie die Kombination aus Gesamtmortalität und kardialer Dekompensation. **Ergebnisse:** Eine begleitenden KHK fand sich bei 32,9 % der Patienten mit DCM (n = 416). Das Rauchverhalten (aktiver Raucher: OR 2,68, 95 % KI 1,61–4,46; p <0,001; ehemaliger Raucher: OR 2,52, 95 % KI 1,40–4,52; p <0,005; jeweils vs. Nichtraucher), Vorliegen einer Dyslipidämie (OR 3,46, 95 % KI 2,23–5,35; p <0,001), Alter (OR 1,06, 95 % KI 1,04–1,08; p <0,001) und weibliches Geschlecht (OR 0,49, 95 % KI 0,29–0,81; p =0,005) waren unabhängige Risikofaktoren für das Vorliegen einer KHK. Eine begleitende KHK stellte keinen signifikanten Prädiktor für die Gesamtmortalität (bereinigte HR 0,74, 95 % KI 0,36–1,54; p =0,42) (Abbildung 1), Morbidität (bereinigte HR 1,48, 95 % KI 0,55–3,99; p =0,44) oder den kombinierten Endpunkt (HR 0,65, 95 % KI 0,24–1,78; p =0,40) (Abbildung 2) dar.

**Abbildung 1:** Kaplan-Meier für den primären Endpunkt (Gesamts-erblichkeit)



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier für den sekundären kombinierten Endpunkt (Gesamtsterblichkeit oder kardiale Dekompensation)



**Diskussion:** Bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz aufgrund einer DCM besteht häufig eine begleitende KHK. Die klinischen Prädiktoren hierfür entsprechen im Wesentlichen den klassischen Risikofaktoren für das Vorliegen einer KHK in der Allgemeinbevölkerung. Eine begleitende KHK scheint bei Patienten mit einer DCM jedoch nicht mit einer schlechteren Prognose bezüglich Mortalität oder Morbidität assoziiert zu sein.

P233

**Patientenkarrieren in der interventionellen Kardiologie: eine longitudinale, retrospektive Studie zu wiederholten Koronarprozeduren und den damit assoziierten Strahlenexpositionen**

B. Weltermann<sup>1</sup>, T. Rock<sup>1</sup>, G. Brix<sup>2</sup>, A. Schegerer<sup>2</sup>, P. Berndt<sup>1</sup>, S. Gesenhues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Allgemeinmedizin, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Bundesamt für Strahlenschutz, Abteilung Medizinischer und beruflicher Strahlenschutz, Neuherberg, Deutschland

**Einleitung** Für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) haben Studien Diskrepanzen zwischen den Leitlinienempfehlungen und der klinischen Praxis dokumentiert. Während die Rolle des Kardiologen und geographische Unterschiede analysiert wurden, ist wenig über individuelle Patientenkarrieren und die Strahlenexposition durch wiederholte Herzkatheter mit und ohne perkutane Koronarinterventionen (PCI) bekannt. **Methodik** Diese retrospektive Studie analysiert alle Patienten mit KHK einer akademischen Hausarztpraxis, bei denen in den Jahren 2003 bis 2009 mindestens ein Herzkatheter mit oder ohne PCI durchgeführt wurde. Für jeden Patienten wurden alle jemals durchgeführten Koronarangiographien analysiert: drei Ärzte klassifizierten die Indikationen aller Koronarprozeduren nach kardiologischen Leitlinien. Zusätzlich wurde untersucht, welche Patientencharakteristika die Rate der Prozeduren beeinflussen. Mit Hilfe von Expositionsdaten aus der medizinischen Literatur wurde die individuelle Strahlenexposition abgeschätzt. **Ergebnisse:** Zwischen 1981 und 2009 wurden 440 Koronarprozeduren bei 147 Patienten durchgeführt (Durchschnitt: 3, Spanne: 1-19). Nach kardiologischen Leitlinien zeigten sich folgende Indikationsbewertungen: 55.3% "high appropriateness", 15.7% "intermediate appropriateness", 27.7% "low or no appropriateness". Das logistische Regressionsmodell ergab, dass die Vorgeschichte einer koronaren Bypass-Operation und die Durchführung des ersten Herzkatheters in einem kardiologischen Tertiärzentrum signifikante Prädiktoren für ein oder mehr Koronarprozeduren mit „low/no appropriateness“ waren. Die geschätzte kumulative Exposition pro Patient reichte von 6 bis 213 mSv. Maßnahmen, die als „low or no appropriateness“ eingestuft wurden, gingen mit einer potentiell unnötigen kumulativen Exposition von bis zu 186 mSv für einzelne Patienten einher.

**Schlussfolgerungen** Unsere Analyse zeigt, dass wiederholte Koronarprozeduren zu einer substantiellen Strahlenexposition von Patienten mit KHK führten, insbesondere wenn wiederholt als unnötige klassifizierte Maßnahmen durchgeführt wurden. Es ist sinnvoll, dass Ärzte bei ihrer Entscheidungsfindung für koronardiagnostische und -therapeutische Eingriffe nicht nur die einzelne Maßnahme, sondern auch die langfristigen Konsequenzen wiederholter Koronarprozeduren in Betracht ziehen.

#### P234

##### **Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in elderly patients (= 75 years) with stable angina pectoris: age-related results from the ADDITIONS study**

U. Müller-Werdan<sup>1</sup>, G. Stöckl<sup>2</sup>, H. Ebel<sup>1</sup>, S. Nuding<sup>1</sup>, F. Höpfner<sup>1</sup>, K. Werdan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Servier Deutschland GmbH, Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung, München, Deutschland

**Introduction:** Several clinical trials have demonstrated the anti-anginal and anti-ischemic efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker (BB) in patients with stable angina pectoris (AP). The ADDITIONS study evaluated the effectiveness and tolerability of ivabradine added to BB, and its effect on angina symptoms and quality of life in routine clinical practice. **Methods:** This non-interventional, multicenter, prospective study included 2,330 patients with stable AP of different age groups treated with a flexible dose of ivabradine twice daily in addition to BB for 4 months. The parameters recorded included heart rate (HR), number of angina attacks, nitrate consumption, tolerability, and quality of life (QoL). A subgroup analysis was performed, focusing on the age group  $\geq 75$  years. **Results:** Of 2330 patients (intention to treat, mean age  $65.9 \pm 10.7$  years, 59% male) with chronic stable AP analyzed, 36% had a history of myocardial infarction. All patients in the study population received BB and also concomitant standard medication (e.g. aspirin 80%, statins 73%, ACEI/ARB 79%, long acting nitrates 14%, calcium antagonists 18%). 21% (n=479) of patients in the total cohort were elderly patients with at least 75 years of age. Patients of this elderly subgroup received BB treatment at baseline as follows: Metoprolol 43%, mean daily dose (mdd) 101.4 mg; Bisoprolol 35%, mdd 6.5 mg; Nebivolol 14%, mdd 4.6 mg; Carvedilol 7%, mdd 27.5 mg. At baseline, mean HR was  $84.6 \pm 12.2$  bpm in elderly patients. Average number of angina attacks per week was  $2.0 \pm 2.2$  and the average consumption of short-acting nitrates per week reached  $2.8 \pm 3.6$  units. 77% of patients were classified CCS grades II and III, 22% were CCS grade I. EQ-5D QoL index was  $0.57 \pm 0.28$ . After 4 months of treatment, ivabradine (mean dose  $11.60 \pm 3.18$  mg per day) reduced HR by  $19.2 \pm 11.6$  bpm to  $65.4 \pm 8.3$  bpm in the elderly patients subgroup. The average number of angina attacks per week was decreased by  $1.6 \pm 1.8$  to  $0.4 \pm 1.3$  and the average consumption of short-acting nitrates per week dropped by  $2.2 \pm 3.2$  to  $0.6 \pm 1.8$  units. At the end of the treatment period, a pronounced shift in CCS grade distribution could be seen. Most patients (57%) were now classified CCS grade I, 42% were in CCS grades II and III. This was also accompanied by an improvement in EQ-5D QoL index to  $0.75 \pm 0.22$ . No increases in beta-blocker dosages could be detected during the study period. Tolerability of ivabradine treatment was rated by the physicians „very good/good“ for 72%/28% of elderly patients. **Conclusion:** In this study over 4 months in daily clinical practice, ivabradine in combination with BB was effective in reducing HR, angina attacks and nitrate consumption in a cohort of elderly patients ( $\geq 75$  years) with stable AP. In addition, treatment with ivabradine markedly improved CCS symptom scores and quality of life in these patients. Treatment was generally very well tolerated.

#### P235

##### **Reversibler AV-Block III° bei einem 52-jährigen Patienten durch akute Borreliose**

A. Mühlinghaus<sup>1</sup>, P. Nordmeyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Johannes Hospital Varel, Innere Medizin, Varel, Deutschland

**Anamnese:** Der 52-jährige Patient stellte sich aufgrund von seit dem Vortag neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen mit unregelmäßigem Herzschlag in der Notaufnahme vor. Seit einigen Tagen bestünden zudem Belastungsdyspnoe und Schwindel. Er sei zuletzt mehrmals von Zecken gestochen worden. Keine weiterer Erkrankungen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Ex-Nikotinabusus (15py), positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod. **Körperlicher Untersuchungsbefund:** Pat. in normalem AZ und EZ, RR 90/50 mmHg, HF 39/min, Körpertemperatur  $36,6^\circ\text{C}$ , Größe 189 cm, Gewicht 92,3 kg. Keine pulmonalen und abdominellen Pathologika, keine pathologischen Herzgeräusche, neurologisch unauffällige Untersuchung. Keine peripheren Ödeme, Haut ohne Erythema chronicum migrans. **Klinische Chemie:** Initial normwertige Leukozyten mit marginaler Erhöhung im Verlauf. CRP durchgehend normwertig. Herzenzyme und TSH unauffällig. ELISA mit erhöhtem IgM-/IgG-Titer für Borrelia burgdorferi, IgM-/IgG-Immunoblot positiv. Nach einem Monat ELISA mit rückläufigem IgM-Titer (initial 81 U/ml auf  $40,8$  U/ml, Normbereich  $<18$  U/ml) und IgG-Titer (initial  $240,0$  U/ml auf  $234,2$  U/ml, Normbereich  $<10$  U/ml), Immunoblot weiter positiv. **Weitere Untersuchungen:** Im Ruhe-EKG bei Aufnahme AV-Block II°, Typ Mobitz. Am Folgetag intermittierender AV-Block III° in den wiederholten Ruhe-EKG-Untersuchungen. In der Echokardiographie bei Aufnahme sowie Kontrollen (Tag 5, 14): Normale linksventrikuläre Pumpfunktion, keine Hypertrophie, normal dimensionierte Herzhöhlen, keine hämodynamisch relevanten Vitien, kein Perikarderguss, keine Thromben. **Verlauf und Therapie:** Bei anamnestisch mehrmals stattgehabten Zeckenstichen sowie klinisch bestehender höhergradiger AV-Blockierung wurde die Verdachtsdiagnose einer akuten Borreliose gestellt und 2 Tage nach Aufnahme des Patienten eine empirische antibiotische Therapie mit Ceftriaxon ( $1 \times 2\text{g/d i.v.}$ ) eingeleitet. Diese wurde unter kontinuierlicher telemetrischer Überwachung und täglicher mehrfacher Ruhe-EKG-Kontrolle über 14 Tage fortgeführt. Die Diagnose einer akuten Borreliose wurde 3 Tage nach Beginn der antibiotischen Therapie laborchemisch durch entsprechend erhöhten IgM- sowie IgG-Titer im ELISA sowie positiven Immunoblot bestätigt. Unter antibiotischer Therapie fand sich im Verlauf eine rückläufige AV-Blockierung bis zum AV-Block I°, der zuletzt durchgehend vorlag und regredient war. 2,5 Wochen nach Beginn der antibiotischen Therapie zeigte sich nahezu eine normale AV-Überleitung (PQ-Zeit 204ms) im Ruhe-EKG. **Schlussfolgerung:** Eine AV-Blockierung als einzige Manifestation einer Borreliose tritt selten auf (1% der Fälle). Unter antibiotischer Therapie zeigt sich meist eine vollständige Regredienz der AV-Blockierung und gute Langzeitprognose. Zur Vermeidung nicht indizierter Schrittmacheranlagen bei höhergradiger AV-Blockierung ist eine gründliche Anamnese sowie frühzeitige Diagnostik bei möglichem Vorliegen einer Borreliose von Bedeutung.

## P236

### Diagnose eines Marfan Syndroms bei Koronaraneurysma

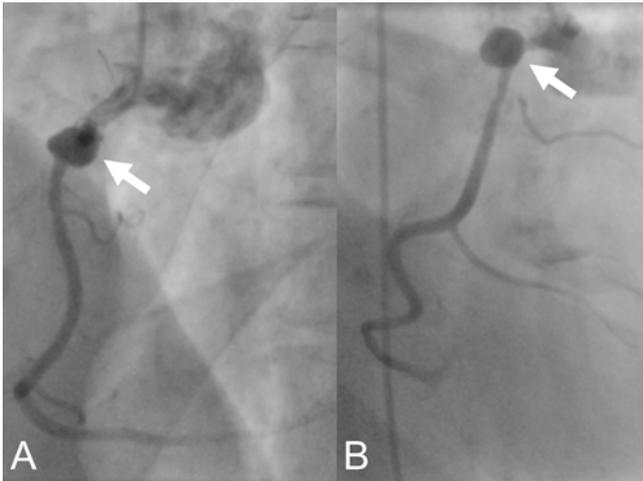
N. Abanador-Kamper<sup>1</sup>, L. Kamper<sup>2</sup>, M. Vorpahl<sup>1</sup>, K. Tiroch<sup>1</sup>, P. Haage<sup>2</sup>, M. Seyfarth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HELIOS Klinikum Wuppertal, Medizinische Klinik <sup>3</sup>(Kardiologie), Wuppertal, Deutschland

<sup>2</sup>Helios Klinikum Wuppertal, Diagn. und intervent. Radiologie, Wuppertal, Deutschland

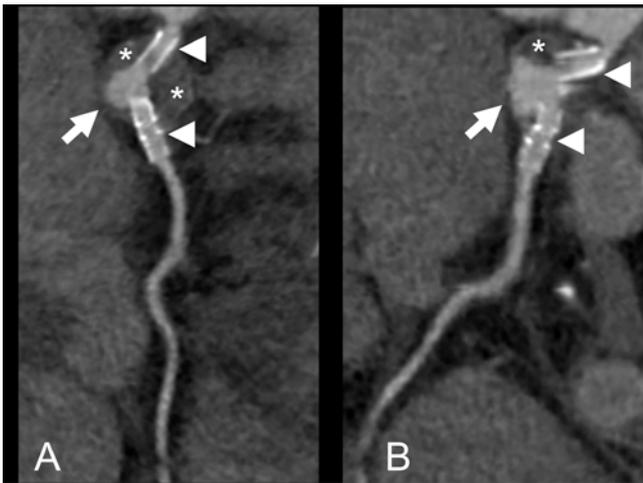
Ein 50 Jahre alter Pat. stellte sich zur Verlaufskontrollenach erfolgreicher RCA-PCI mit zweifacher Stentimplantation (bare metal stent) im Rahmen eines akuten Hinterwandinfarktes vor. In der aktuellen Koronarangiografie zeigte sich ein Koronaraneurysma im Bereich der Stents (Abbildung 1).

#### Abbildung 1



Eine Koronar-Multislice Computertomografie (SOMATOM Definition Flash, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) demonstrierte eine Stentdislokation und stellte das partiell thrombotische Koronaraneurysma dar (Abbildung 2).

#### Abbildung 2



Zusätzlich zeigte sich ein Aneurysma der Aorta ascendens mit 45mm. Bei klinisch auffälliger Konstitution mit Trichterbrust und Hochwuchs, sowie auffälligem Verhältnis von Ober- zu Unterlänge, wurde der Verdacht auf eine Bindegewebserkrankung gestellt. Eine genetische Analyse bestätigte eine Mutation des Intron 8 im

Fibrillin-1 Gen. Damit wurden die Kriterien nach Genter Nosologie erfüllt und die Diagnose eines Marfan-Syndroms wurde gestellt. Wir empfehlen eine optimierte antihypertensive Therapie mit Betablockern, sowie regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen. Marfan Syndrom stellt eine hereditäre Erkrankung des Bindegewebes und deren Funktion dar. Die Inzidenz liegt bei ungefähr 1 zu 5000. Die häufigsten klinischen Manifestationen zeigen sich im kardiovaskulären, okkulären und im Skelett-System. Mutationen des FBN-1 Gens kommen ursächlich in Frage. Eine kausale Therapie besteht bislang nicht. Betablocker zeigen einen positiven Effekt auf die aortale Dilatation, erste Daten belegen den positiven Effekt von AT-II-Antagonisten. Koronararterien-Aneurysmen sind sehr selten, sie werden mit einer Inzidenz von 0.02 bis 0.04% in der Bevölkerung beschrieben. Koronararterien-Aneurysmen im Rahmen eines Marfan Syndroms sind noch seltener beschrieben. Wir präsentieren hier einen Fall mit Koronaraneurysma bei Stentdislokation, der zu der Diagnose eines bislang unbekanntes Marfan Syndroms geführt hat. Weitere Fallberichte und Studien sind notwendig, um dieser seltenen Patienten-Gruppe eine optimale Therapie zu empfehlen.

## P237

### Beeinflussung der Blutdruckregulation in Ruhe und während eines Stresstests durch hochintensives Intervalltraining

S. Ketelhut<sup>1</sup>, F. Milatz<sup>2</sup>, R. Ketelhut<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut für Sportwissenschaft, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>Sportmedizin, Humboldt Universität, Berlin, Berlin, Deutschland

**Fragestellung:** Bekanntermaßen kann durch regelmäßige sportliche Aktivität auf Dauer der Blutdruck (BD) sowohl in Ruhe als auch während verschiedener Belastungstests gesenkt werden. Bereits eine einmalige submaximale Ausdauerbelastung (AT) kann, wie in eigenen Untersuchungen gezeigt, eine länger anhaltende Blutdrucksenkung hervorrufen. Ob jedoch auch ein hochintensives Intervalltraining (HIIT) einen günstigen Einfluss auf das Blutdruckverhalten hat, und daher bei regelmäßiger Durchführung möglicherweise auch auf Dauer eine BD-Senkung bewirkt, sollte anhand des Blutdruckverhaltens nach der Belastung sowie der Blutdruckreaktion während eines Stresstests untersucht werden. **Methode:** Bei 30 gesunden Männern (Alter 34±8 Jahre, BMI 24±2) wurden der periphere und zentrale Blutdruck nichtinvasiv in Ruhe vor sowie am Ende eines 2minütigen Cold Pressor Tests (CPT) mittels Mobil-O-Graph (24h PWA Monitor, IEM) registriert. Nach einem anschließenden hochintensiven Intervalltraining (HIIT) (6 x 1 Minute mit 98% der zuvor ermittelten maximalen Wattleistung, 4 Minuten Pause zwischen den Intervallen) wurde der BD in der Erholungsphase sowie während eines erneuten CPT gemessen und die Ergebnisse mit denen vor dem Intervalltraining verglichen. **Ergebnisse:** Ähnlich wie bei AT zeigte sich auch nach HIIT noch in der 60. Erholungsminute eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Senkung des peripheren wie auch des zentralen BD von  $127 \pm 9 / 81 \pm 8$  mmHg auf  $124 \pm 10 / 80 \pm 7$  mmHg und  $116 \pm 7 / 83 \pm 8$  mmHg auf  $114 \pm 10 / 81 \pm 7$  mmHg. Der periphere und zentrale BD am Ende der 2. Minute des CPT vor HIIT betragen  $144 \pm 14 / 95 \pm 12$  mmHg bzw.  $131 \pm 14 / 97 \pm 12$  mmHg. Beim CPT nach HIIT fanden sich mit  $138 \pm 10 / 93 \pm 10$  mmHg und  $126 \pm 9 / 94 \pm 10$  mmHg eine signifikante Abnahme des systolischen Drucks ( $p < 0.05$ ) und des Pulsdrucks. **Schlussfolgerung:** Auch nach HIIT kann noch eine Stunde nach Beendigung der Belastung eine BD-Senkung nachgewiesen werden. Zugleich zeigen die Messungen ebenfalls noch lange nach Beendigung eines HIIT reduzierte periphere und zentrale Drücke auch während eines CPT als Hinweis auf eine abgeschwächte hämodynamische Antwort auf eine Stressbelastung.

## P238

**Senkung des peripheren und zentralen Blutdrucks in Ruhe sowie während eines Stresstests nach einer Ausdauerbelastung**F. Milatz<sup>1</sup>, S. Ketelhut<sup>1</sup>, R. Ketelhut<sup>2</sup><sup>1</sup>Institut für Sportwissenschaft, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland<sup>2</sup>Medical Center Berlin (MCB), Berlin, Deutschland

**Fragestellung:** Regelmäßige sportliche Aktivität hat bekanntermaßen einen günstigen Einfluss auf das Blutdruckverhalten und kann eine dauerhafte Blutdrucksenkung bewirken. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluss ein akutes Ausdauertraining auf den peripheren und zentralen Blutdrucks während eines Stresstests hat. **Methode:** Bei 30 gesunden Männern (33,2±7,2 Jahre, BMI 24±2,4 kg/m<sup>2</sup>) wurden der periphere und zentrale Blutdruck (BD) in Ruhe vor und nach einem 2minütigen Cold Pressor Test (CPT) nichtinvasiv mittels Mobil-O-Graph (24h PWA Monitor, IEM) registriert. Nach einem 60minütigen Ausdauertraining auf einem Fahrradergometer mit 65% der bei einer Spiroergometrie ermittelten maximalen Herzfrequenz wurde ein erneuter CPT durchgeführt und die Ergebnisse mit denen des CPT vor der Ausdauerbelastung verglichen. **Ergebnisse:** In der Erholungsphase nach der 60minütigen Ausdauerbelastung fand sich noch nach 60 Minuten mit 122±8/80±6 mmHg eine im Vergleich zur Ruhemessung vor der Belastung (129±9/83±7 mmHg) signifikante Senkung des peripheren systolischen ( $p = 0,00$ ) sowie diastolischen ( $p = 0,02$ ) Blutdrucks in Ruhe. Der zentrale Druck war dabei noch von zuvor 118±10/85±7 auf 112±8/81±6 mmHg reduziert und zeigte sowohl systolisch ( $p = 0,00$ ) als auch diastolisch ( $p = 0,01$ ) eine signifikante Senkung. Für den CPT nach der Ausdauerbelastung ergaben die durchgeführten Unterschiedstests einen signifikanten Abfall des peripheren ( $p = 0,02$ ) sowie zentralen ( $p = 0,02$ ) systolischen Blutdrucks (142±13 mmHg zu 137±12 mmHg; 129±13 mmHg zu 125±12 mmHg). Für die diastolischen Drücke lagen hingegen keine signifikanten Unterschiede vor, wenngleich jedoch reduzierte Mittelwerte registriert wurden (peripher 95±13 mmHg zu 93±11 mmHg; zentral 97±13 mmHg zu 95±11 mmHg). **Schlussfolgerung:** Die präsentierten Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass ein akutes Ausdauertraining nicht nur den Blutdruck in der nachfolgenden Erholungsphase senkt, sondern zugleich auch einen günstigen Einfluss auf die Blutdruckreaktion während eines nachfolgenden Stresstests ausübt.

## Nephrologie 1

## P239

**PKC alpha-deficiency abrogates epithelial- to-mesenchymal transition of mesothelial cells and prevents peritoneal damage in a mouse model of chronic peritoneal exposure to high glucose dialysate**L. Wang<sup>1</sup>, H. Haller<sup>1</sup>, N. Shushakova<sup>1</sup><sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

During peritoneal dialysis (PD) peritoneal membrane damage occurs due to inflammatory response and an epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of mesothelial cells (MC). Protein kinase C-alpha (PKC $\alpha$ ) is involved into pro-inflammatory mediator release as well as into transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ 1) signalling, both processes leading to fibrosis development and to ultrafiltration failure of peritoneal membrane (PM). In this study we investigate the role of PKC $\alpha$  in the effects of glucose-based peritoneal dialysis fluid (PDF) on mouse PM using a mouse model of chronic peritoneal exposure to PDF and on MC in vitro. We demonstrate that chronic exposure to PDF induces the loss of ultrafiltration capacity of PM in WT mice but this effect was much less pro-

nounced in PKC $\alpha$  -/- mice. Histological analysis revealed denudation of MC, thickness and fibrosis in PM of WT mice. We detect cytokeratin- and alpha-smooth muscle actin-positive mesothelial cells in submesothelial space in WT mice exposed to PDF indicating EMT of these cells. All these effects of PDF were strongly decreased or completely abrogated in PKC $\alpha$  -/- mice. Moreover, the release of pro-inflammatory mediator such as TNF $\alpha$ , MCP-1 and IL-6 was strongly reduced in PKC $\alpha$  -/- mice compared to WT controls after 5 weeks of chronic peritoneal exposure to PDF. In vitro, both high glucose and TGF $\beta$ 1 induced activation of PKC $\alpha$  in mouse MC in time dependent manner. Incubation of these cells with TGF $\beta$ 1 or with combination of TGF $\beta$ 1/IL-1 $\beta$  resulted in EMT as indicated by up-regulated expression of alpha-smooth muscle actin. Pre-incubation of MC with PKC $\alpha$  inhibitor Gö 6976 strongly reduced this effect. Data obtained suggest that blockade of PKC $\alpha$  may be a therapeutic approach to ameliorate PM damage during PD.

## P240

**The role of follicular T-helper-cells in ANCA-associated vasculitis**A. Brinkhoff<sup>1</sup>, B. Wilde<sup>2</sup>, S. Dolff<sup>1</sup>, A. Bienholz<sup>1</sup>, C. Specker<sup>3</sup>, U. Eisenberger<sup>1</sup>, J. Cohen Tervaert<sup>4</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, O. Witzke<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Nephrology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland<sup>2</sup>Department of Nephrology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen and Department of Internal Medicine, Division of Clinical & Experimental Immunology, Maastricht University, Essen / Maastricht, Deutschland<sup>3</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kliniken Essen-Süd, Essen, Deutschland<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Division of Clinical & Experimental Immunology, Maastricht University, Maastricht, Niederlande

**Introduction:** ANCA-associated vasculitis (AAV) is an autoimmune, necrotizing-granulomatous small-vessel-vasculitis characterized by the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The cellular and the humoral immune system are involved in disease pathogenesis. Recently, follicular T-helper-cells (Tfh) have been defined as a CXCR-5 (CXC-Chemokine-receptor type 5) expressing T-helper-cell subset promoting humoral immunity via PD-1/PDL-1 and OX40/OX40L axis. Furthermore, Tfh enhance B-cell maturation and promote antibody production. It is the aim of this study to assess the role of Tfh in AAV patients with low disease activity. **Patients and methods:** 31 AAV patients (AAV) with a Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] of 1.10 (range 0-5) and 18 healthy controls (HC) were enrolled. Whole blood was stained for T-cells expressing CXCR5 (Tfh), CD20+B-cells expressing OX40/PDL-1 and plasmablasts defined as CD19+/CD27 hi/CD38hi. Furthermore, the cytokine profile of Tfh was assessed by flow cytometry after stimulation with mitogens. Moreover the serum levels of Interleukin-21 (IL-21) were determined by ELISA in 18 AAV patients and 17 HC. **Results:** The CXCR5 expression on CD4+T-cells was not altered between AAV patients and HC (17.95 ±7.86% vs. 18.36 ±5.33%,  $p = 0.82$ ), comparable results were found between ANCA-positive and -negative patients (18.04 ±5.92% vs. 19.57 ±7.80%,  $p = 0.59$ ). Neither OX40 (5.54 ±8.76% vs. 3.64 ±2.37%,  $p = 0.94$ ) nor PDL-1 (6.72 ±6.56% vs. 4.54 ±3.89%,  $p = 0.46$ ) expression on B-cells was significantly increased comparing AAV patients and HC. Plasmablasts were not significantly increased in AAV patients compared to HC. The fraction of Tfh cells producing IL-4, IL-17A or IFN $\gamma$  was comparable in AAV patients and HC (IL-4: 6.13 ±6.91% vs. 4.14 ±2.86%,  $p = 0.90$ ; IL-17A: 3.40 ±2.20% vs. 2.92 ±1.59%,  $p = 0.70$ ; IFN $\gamma$ : 10.24 ±5.36% vs. 10.82 ±1.60%,  $p = 0.32$ ). The serum levels of IL-21 showed no significant differences between AAV patients and HC. **Conclusions:** Tfh are not expanded in AAV patients with low disease activity. The cytokine profile of Tfh is similar in AAV and HC. There is a need to perform further studies in AAV patients with active disease.

## P241

### T-cells licence IL-10+ regulatory B-cells to produce cytotoxic Granzyme B

B. Wilde<sup>1</sup>, S. Dolff<sup>1</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, J. Cohen Tervaert<sup>2</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Maastricht University, Immunology, Maastricht, Niederlande

**Objective:** Breg have recently been identified as a cell population with immunoregulatory capacity similar to regulatory T-cells. Breg maintain immune tolerance to prevent autoimmunity or rejection in case of organ transplantation. Breg suppress pro-inflammatory T-cell responses but the exact mechanisms of Breg mediated T-cell inhibition are unknown. The aim of this study was to investigate possible mechanisms of Breg mediated immune regulation. **Methods:** B-cells from 20 healthy blood donors were purified by magnetic bead isolation. Purified B-cells were then stimulated with CpG in presence of varying cytokines (without any exogenous cytokines, +IL-2, +IL-6, +IL-7, +IL-15, +IL-17A, +IFN $\gamma$ ). In some conditions, B-cells were co-cultured with autologous CD3+ T-cells. After 24-72 hours of culture, B-cells were analyzed for IL-10, granzyme A/B (GrA, GrB) and perforin (Per) expression. **Results:** CpG stimulation without any additional exogenous cytokines induced IL-10 production in B-cells (B-cells: %IL-10+ 14.4  $\pm$  1.2%). IL-10+ Breg and IL-10neg B-cells did not produce cytotoxic GrA/GrB or Per. In contrast, CpG stimulation of B-cells in presence of IL-2, IL-15 or IFN $\gamma$  induced an additional, separate GrB+IL-10neg B-cell subset (B-cells: %GrB+ 7.2  $\pm$  0.8%, 7.0  $\pm$  0.9%, 5.1  $\pm$  1.5%). In these conditions, IL-10+ Breg were lacking GrA/GrB or Per. However, IL-10+ Breg acquired the ability to produce cytotoxic GrB upon coculture with autologous CD3+ T-cells (IL-10+ Breg: %GrB+ 35  $\pm$  9%). **Conclusion:** Depending on the cytokine environment, a separate GrB producing B-cell population can be induced. GrB confers cytotoxic capacity to B-cells and may allow of target immune cells. Thus, GrB+ B-cells can be regarded as an additional Breg subpopulation. IL-10+ Breg usually lack GrB but convert into GrB+IL-10pos B-cells upon coculture with T-cells. Thus, autologous T-cells promote the development of IL-10+GrB+ Breg and enhance the suppressive capacity of IL-10+ Breg.

## P242

### Role of up-regulated HLA-E expression in renal allografts during acute cellular rejection

H. Guberina<sup>1</sup>, V. Rebmann<sup>2</sup>, P. Dziallas<sup>2</sup>, S. Dolff<sup>1</sup>, J. Wohlschlaeger<sup>3</sup>, F. Heinemann<sup>2</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>, Y. Zoet<sup>4</sup>, F. Claas<sup>4</sup>, P. Horn<sup>2</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, I. Doxiadis<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Department of Nephrology, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Institute for Transfusion Medicine, Essen, Deutschland

<sup>3</sup>University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Institute for Pathology and Neuropathology, Essen, Deutschland

<sup>4</sup>Leiden University Medical Centre, Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden/The Netherlands, Deutschland

**Background:** The non-classical Human Leukocyte Antigen (HLA)-E molecules execute diametrically opposed immune functions ranging from inhibiting natural killer cell activity to the presentation of allo-antigens to cytotoxic T-lymphocytes. On the cell surface, HLA-E presents peptides that mostly consist of signal peptides derived from other HLA proteins or certain viruses (especially CMV). Unlike to the classical HLA class I molecules, HLA-E displays only a limited polymorphism and a restricted pattern of protein expression. Under physiological conditions HLA-E molecules are mainly expressed on endothelial cells, which represent the primary target in solid allograft rejection. Thus, the question emerges whether HLA-E plays a role as an alloantigen in renal transplantation. The objective of this

study was to investigate the expression of HLA-E expression and the distribution of infiltrating CD8+ T-cells in renal biopsy specimens obtained from renal transplant recipients. **Methods:** A total of 25 HLA-E renal transplant patients were enrolled in this study. According to pathological results patients were divided in two groups: 12 patients with acute cellular rejection and 13 patients with interstitial fibrosis/tubular atrophy. HLA-E surface expression as well as the distribution of CD8+ T-cells was examined in renal transplant biopsies taken for clinical indications. HLA-E typing of all donors and recipients was performed in parallel. **Results** of HLA-E and CD8+ staining were compared between the two patient groups and associated with clinical data (e.g. biopsy-proven rejection, deterioration in graft function, numbers of HLA-mismatches, etc.). Results: HLA-E surface expression was observed in all renal transplant specimens. Higher HLA-E expression intensities were found in biopsies obtained from grafts with acute rejection ( $p < 0.001$ , t-test). Mean CD8+ infiltrating cell counts per 10 HPF were higher in renal allografts experiencing acute cellular rejection ( $p < 0.001$ , t-test). The HLA-E surface expression intensities correlated with the mean amount of CD8+ T cell counts per 10 HPF ( $r = 0.58$ ,  $p < 0.0001$ ) as well as with the deterioration in renal graft function until last follow-up ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.03$ ). The HLA-E surface expression was independent of donor HLA-E phenotype and numbers of HLA-A, HLA-B, HLA-DR or HLA-E mismatches, or other clinical parameters. **Conclusions:** The strong HLA-E expression during acute rejection and the high correlation of HLA-E expression with numbers of CD8+ infiltrating T cells may indicate that immune reactivity towards HLA-E plays an important role in renal transplantation.

## P243

### Non-immunological effects of immunosuppressive agents (CSA, FK506 & MMF) on cytoskeletal stability of human podocytes

S. Karaterzi<sup>1</sup>, S. Jeruschke<sup>1</sup>, H. Rekas<sup>1</sup>, M. Saleem<sup>2</sup>, P. Hoyer<sup>1</sup>, P. Nalbant<sup>3</sup>, S. Weber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Children's Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>University of Bristol, Academic Renal Unit, Bristol, United Kingdom

<sup>3</sup>University of Duisburg-Essen, Molecular Cell Biology, Essen, Deutschland

**Objectives:** Podocytes are highly specialized epithelial cells forming interdigitating foot-processes covering the glomerular capillaries in the kidney. Here, they constitute a major component of the glomerular filtration barrier. Dynamic regulation of the podocyte actin cytoskeleton is essential in maintaining the glomerular filtration barrier. Alterations of the podocyte cytoskeleton play a key role in the pathogenesis of human proteinuric disorders. The therapy is based on immunosuppressive agents, whose beneficial effect seems also related to the stabilization of the podocyte actin cytoskeleton. **Methods:** In the present study, we analyzed intracellular mechanisms of non-immunological effects of the immunosuppressive agents cyclosporine A (CSA), tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil (MMF) on cytoskeletal stability in human podocytes. For this, we used a puromycin (PAN) in vitro-model of proteinuric disease and studied cell-size, actin cytoskeleton organization and apoptosis in differentiated human podocytes after treatment with PAN, CSA, FK506, MMF or in combination. To identify signaling pathways affected by the immunosuppressants we performed Q-PCR analysis. **Results:** Treatment with PAN induces morphological and cytoskeletal damage of the podocyte. In contrast to MMF, parallel treatment with CSA and FK506 demonstrated relevant cytoprotective effects by reestablishing actin stress fibers (PAN vs. PAN-CSA/FK506/MMF:  $p < 0.0001$ ) and enhancing cell size (PAN vs. PAN-CSA/FK506:  $p < 0.005$ ; PAN vs. PAN-MMF: not significant). Subsequent experiments (Q-PCR, Western blot analysis and immunohistochemistry) are focused on the regulation of intracellular cytoskeletal components after podocyte damage and rescue by CSA and FK506. First results point to a significant role of proteins involved in the modification of the actin cytoskeleton by

the actin binding protein Synaptopodin. Conclusions: Together, our data establish an outstanding role of the calcineurin inhibitors CSA and FK506 in podocytes, remodeling and affecting directly the actin cytoskeleton. Differential gene expression data points to additional cytoskeletal-associated genes, regulated by CSA, FK506 and MMF.

#### P244

##### Proteinkinase C Isoformen beim hypoxisch induzierten chronischen Nierenversagen

R. Chen<sup>1</sup>, F. Güler<sup>1</sup>, K. Hüper<sup>2</sup>, M. Jang<sup>1</sup>, M. Meier<sup>3</sup>, H. Haller<sup>4</sup>, S. Rong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Zentrum Innere Medizin, Abteilung Radiologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Versuchstierkunde, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

Einschweresakutes Nierenversagen (acute kidney injury, AKI) wie es bei prolongierter Hypoxie im Rahmen großer herzchirurgischer Eingriffe vorkommt, kann zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen. Proteinkinase C Isoformen sind in eine Vielzahl von Signalmechanismen involviert, die Migration, Proliferation und Fibrose beeinflussen. Der Einfluss von PKC alpha und zeta Defizienz auf das chronische Nierenversagen nach AKI wurde in dieser Studie im Mausmodell untersucht. Durch passageres Klippen des rechten Nierengefäßstiels für 45min wurde in PKC knock out und Wildtyp (WT) Mäusen ein AKI induziert und der Krankheitsverlauf mit Hilfe von kontrastmittelfreiem MRT (renaler Blutfluß) über 4 Wochen untersucht. Kreatinin und Harnstoff Clearance Messungen, sowie Proteinuriebestimmungen wurden mittels 16h Sammelurinmessungen durchgeführt. Histologische Untersuchungen zu renaler Morphologie, Einwanderung von Entzündungszellen (Makrophagen, Neutrophile, T-Lymphozyten) und Fibrosebildung (Sirius rot Färbung) erfolgte nach 4 Wochen. Darüber hinaus wurde per Westernblot die Hochregulation von CTGF untersucht. PKC alpha und zeta defiziente Mäuse hatten eine signifikant größere Urinausscheidung und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als WT Tiere. Die Nierendurchblutung wurde in knock out Tieren weniger beeinflusst als in WT Tieren. Histologisch zeigte sich vor allem bei PKC zeta defizienten Tieren eine signifikant geringere Fibrosebildung in der Niere. PKC zeta Inhibition könnte einen attraktiven therapeutischen Ansatz zur Hemmung der progressiven Nierenfibrose darstellen.

#### P245

##### Natural antibodies against phosphorylcholine are diminished in ANCA-associated vasculitis

B. Wilde<sup>1</sup>, P. van Paassen<sup>2</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>, J. Cohen Tervaert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Maastricht University, Department of Internal Medicine, Division of Clinical and Experimental Immunology, Maastricht, Niederlande

<sup>3</sup>Maastricht University, Immunology, Maastricht, Niederlande

**Background/Aim:** ANCA-associated (AAV) vasculitis is an autoimmune small-vessel-vasculitis. Patients with AAV suffer from accelerated atherosclerosis leading to an increased cardiovascular morbidity and mortality. Inflammatory immune processes contribute to the development and progression of atherosclerosis. Natural (IgM) antibodies against oxidized lipoproteins (OxLDL) and phosphorylcholine (Pc) are protective factors against atherogenesis. We hypothesize that these protective factors may be altered in AAV. **Methods:** 39 patients with AAV and 44 age-matched HC were enrolled. Serum was analysed by ELISA for the presence of IgM anti-Pc and anti-OxLDL antibodies. Intima-media thickness of the carotides and the pulse-wave-velocity of the arteria femoralis were determined and subsequently correlated with antibody-levels. **Results:** IgM antibodies with specificity for Pc

and OxLDL were significantly reduced in AAV as compared to HC. IMT thickness was negatively associated with serum levels of anti-Pc IgM in HC but not in AAV patients (HC:  $r=-0.31$ ,  $p<0.05$  and AAV:  $r=0.31$ ,  $p>0.05$ ). Likewise, pulse-wave-velocity of the arteria femoralis correlated negatively with anti-Pc IgM and anti-OxLDL IgM antibodies in HC only (HC anti-Pc IgM:  $r=-0.5$ ,  $p=0.001$  and HC: anti-OxLDL IgM:  $r=-0.34$ ,  $p=0.06$ ). **Conclusion:** In HC, atherosclerotic vascular changes may be inhibited by natural anti-Pc/OxLDL antibodies which correlated negatively with surrogate markers of atherosclerosis. These antibodies are significantly reduced in AAV possibly explaining the increased cardiovascular morbidity and mortality usually observed in vasculitis patients.

#### P246

##### Moderne Dialysemembranen eliminieren ein Gramm Aminosäuren pro Behandlungsstunde in der Behandlung kritisch kranker Patienten

J. Schmidt<sup>1</sup>, C. Hafer<sup>1</sup>, C. Clajus<sup>1</sup>, J. Hadem<sup>2</sup>, B. Schmidt<sup>3</sup>, J. Kielstein<sup>4</sup>

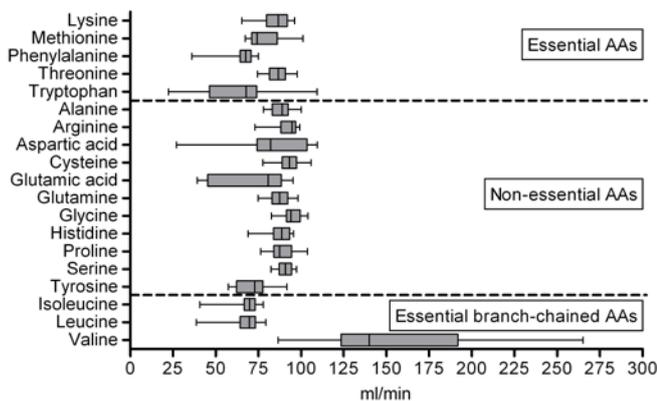
<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Nieren und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die akute Nierenschädigung auf der Intensivstation geht mit einem erhöhten Proteinkatabolismus und einer negativen Stickstoffbalance einher. Nierenersatzverfahren können diese Effekte durch die Elimination von Aminosäuren verstärken. So besteht für kritisch kranke Patienten während einer Nierenersatztherapie eine erhöhte Gefahr ein protein wasting syndrome zu entwickeln. In dieser Studie untersuchen wir die Elimination von Aminosäuren während der Therapie einer verlängerten täglichen Dialyse über die errechneten Dialysatorclearance und die absolute Masse der Aminosäuren im Dialysat nach Abschluss der Behandlung. **Methoden:** In dieser prospektiven Studie wurden fünf kritisch kranke Patienten unserer Intensivstation je zwei Dialysebehandlungen unterzogen. Die Behandlungen wurden entweder mit dem EMiC2 oder dem AV 1000S Dialysator durchgeführt. Alle Dialysen erfolgten über 10 Stunden mit einem Blut- und Dialysatfluss von 150 ml/min. Wir verwendeten das GENIUS 90 Dialysesystem (FMC Deutschland). Zu Beginn und am Ende jeder Dialyse, sowie nach 5 Stunden wurden Aminosäurespiegel bestimmt, des Weiteren bestimmten wir die Dialysatorclearance sowie die absolute eliminierte Masse an Aminosäuren. **Ergebnisse:** Es zeigte sich keine signifikante Reduktion des Aminosäureplasmaspiegels nach Abschluss der Dialysebehandlungen. Insgesamt wurden ca. 10 g Aminosäuren pro 10 Stunden Dialysezeit entfernt. Die Dialysatorclearance der verwendeten Membranen lag zwischen 59,1 ml/min bzw. 67,8 ml/min (Tryptophan) und 93,7 ml/min bzw. 96,2 ml/min (Arginin) (Grafik 1). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Dialysatorclearance von Glutamin (AV 1000S: 83,3 ml/min vs. EMiC2: 92 ml/min,  $p=0,02$ ) und Serin (88,8 ml/min vs. 91,8 ml/min,  $p=0,005$ ). Die absolute entfernte Masse an Aminosäuren war für beide Membranen gleich groß (AV 1000S: 10,04g vs. EMiC2: 10,36g). **Diskussion:** Diese Arbeit zeigt, dass moderne Dialysemembranen eine beträchtliche Masse an Aminosäuren eliminieren. Besonders die Elimination von Glutamin könnte aufgrund seiner Funktion in der Zellregeneration zu negativen Auswirkungen führen.



**Grafik 1**

**P247**

**Posttranslationale Modifikationen des Y-box bindenden Proteins-1 als gemeinsames Merkmal bei Dialysepatienten mit Diabetes mellitus**

L. Ewert<sup>1</sup>, U. Königsmark<sup>1</sup>, F. Scurt<sup>1</sup>, A. Schreiter<sup>1</sup>, J. Lindquist<sup>1</sup>, S. Brandt<sup>1</sup>, P. Mertens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

**Fragestellung:** Das ubiquitär exprimierte Kälteschockprotein YB-1 orchestriert die Gentranskription, Spleißvorgänge und mRNA Translation zur Förderung der Zellproliferation in Tumor- sowie Entzündungszellen. In Monozyten wird die YB-1 Expression im Rahmen von Differenzierungsvorgängen biphasisch hoch- und herunterreguliert, wobei posttranslationale Modifikationen eintreten (Phosphorylierung, Acetylierung, Proteolyse). Wir sind der Frage nachgegangen, ob posttranslationale Modifikationen mit klinischen Diagnosen (Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Atherosklerose) korrelieren. **Methodik:** In Dialysepatienten (n=63; 63+/-17 Jahre; m 41; w 22) und in gesunden Kontrollen (n=100; 43+/-11 Jahre; m 59; w 41) wurden die monozytären Phänotypen Mo1/Mo2/Mo3 mittels der Oberflächenrezeptoren LPS (CD14) und Fcγ (CD16) im FACS bestimmt und nach Permeabilisierung der intrazelluläre YB-1 Gehalt gemessen. Klinische und laborchemische Daten der Dialysepatienten lagen vor und wurden einer multivariaten Korrelationsanalyse unterzogen. **Ergebnisse:** Eine Analyse des YB-1 Gehalts in den Monozytensubpopulationen zeigte, dass bei Dialysepatienten signifikant weniger YB-1 in allen drei Subpopulationen Mo1 bis Mo3 als bei gesunden Kontrollen vorlag (Kontrollgruppe: MFI 18000; Dialysepatienten: MFI 12000, p<0,001). Hinsichtlich posttranslationaler Modifikationen konnte über polyklonalen affinitätsgereinigten Antikörper acetyliertes YB-1(Lys301/304) und phosphoryliertes YB-1(Tyr90) unterschieden werden. In allen Monozytensubpopulationen lag bei Dialysepatienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant mehr acetyliertes (Kontrollgruppe: MFI 4850; Dialysepatienten: MFI 6700; p<0,001) und phosphoryliertes YB-1 (Kontrollgruppe: MFI 10000; Dialysepatienten: MFI 13000; p<0,001) vor. In einer weiteren Analyse wurden Dialysepatienten in zwei Gruppen eingeteilt, solche mit (n=20) und ohne (n=43) Diabetes mellitus. Die absoluten Monozytenzahlen und die prozentualen Anteile der Subpopulationen unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. In den Monozytensubpopulationen der beiden Gruppen lagen ähnliche Konzentrationen an YB-1 und YB-1acetyl-Lys301/301 und YB-1Tyr90 vor. Nach Stimulation mit Lipopolysaccharid (5 ng/ml) traten hochsignifikante Unterschiede auf: Bei den Monozyten der diabetischen Gruppe stieg der YB-1acetyl Gehalt an, während er bei Nicht-Diabetikern in allen Monozyten-Subpopulationen abnahm.

**Schlussfolgerung:** Die hochgradig signifikante Korrelation von posttranslationalen Modifikationen des Kälteschockproteins YB-1 (Phosphorylierung Tyr90 und Acetylierung Lys301/304) bei Dialysepatienten mit Diabetes/Bluthochdruck/Atherosklerose weisen auf Aktivierungen von gemeinsamen Signalwegen hin. YB-1 kann hiermit als Zielstruktur dieser Signalwege identifiziert werden, die am ehesten proinflammatorische Effekte vermittelt.

**P248**

**Serum proteins and their effects on circulating plasmablasts as carrier of the humoral immune response in ANCA-associated vasculitis**

A. Brinkhoff<sup>1</sup>, B. Wilde<sup>1</sup>, S. Dolff<sup>1</sup>, A. Bienholz<sup>1</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Nephrology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen; Germany, Essen, Deutschland

**Introduction:** ANCA-associated vasculitis (AAV) is an autoimmune, necrotizing-granulomatous small-vessel-vasculitis characterized by the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The cellular and the humoral immune system are involved in disease pathogenesis. The soluble factors of humoral immune response: B cell-activating factor from the tumor necrosis factor family (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL) and C-X-C motif ligand 13 (CXCL13) play a crucial role in B cell differentiation into plasmablasts and antibody production. Additionally the number of circulating plasmablasts were measured and correlated with disease activity scored by the Birmingham vasculitis activity score (BVAS). **Patients and methods:** 49 AAV patients and 17 age-matched healthy controls (HC) were enrolled. Serum levels of APRIL, BAFF and CXCL13 were determined by ELISA. Additionally whole blood was stained for circulating plasmablasts defined as CD19+/CD20-/CD27+/CD38hi and assessed by flow cytometry. Absolute number of plasmablasts was measured by counting beads. **Results:** The serum levels of APRIL were not significantly altered between AAV patients (n=27) and HC (n=13) (6.04ng/ml ±9.51ng/ml vs. 10.63ng/ml ±18.63ng/ml, p=0.37). The serological level of BAFF showed no significant differences between AAV patients (n=27) and HC (n=13) (1768ng/ml ±1504ng/ml vs. 1046ng/ml ±461ng/ml, p=0.28). The level of CXCL13 in serum was significantly expanded (155,6pg/ml ±162,4pg/ml vs. 43,2pg/ml ±7,0pg/ml, p=0,0005) comparing AAV patients (n=22) and HC (n=13). Neither the relative amount of circulating plasmablasts was significantly increased (% of lymphocytes: 0,05 ±0,08% vs. 0,13 ±0,04%; p=0,13), nor the absolute amount was altered (plasmablasts/ml: 1,03 ±1,98% vs. 1,00 ±1,28%; p=0,38) in AAV patients (n=9) with a BVAS of 1,3 ±1,7 (range:0-4) compared to HC (n=3). The comparisons of the relative and absolute amount of plasmablasts were not related to disease activity (r= 0,28, p=0,50; r= 0,54, p=0,26). **Conclusions:** The humoral immune response factor CXCL13 is expanded in sera of AAV patients, whereas BAFF and APRIL levels are similar between HC and AAV patients. The amount of circulating plasmablasts in AAV patients with low disease activity was not elevated. There is a need to perform further studies in AAV patients with active disease and in different compartments like granuloma or lymphoid tissue to ensure the role of dysregulated B cells and plasmablasts in AAV.

## Nephrologie 2

## P249

**IL-22 PRODUCING T-HELPER-CELLS ARE EXPANDED IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS**B. Wilde<sup>1</sup>, P. van Paassen<sup>2</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>, J. Cohen Tervaert<sup>3</sup><sup>1</sup>Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland<sup>2</sup>Maastricht University, Department of Internal Medicine, Division of Clinical and Experimental Immunology, Maastricht, Niederlande<sup>3</sup>Maastricht University, Immunology, Maastricht, Niederlande

**Background:** IL-22 producing T-helper-cells are pro-inflammatory T-cells which are pivotal in autoimmunity and in inflammation at epithelial interfaces. T-cells have an important role in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis (AAV) and drive autoantibody production, tissue inflammation and granuloma formation. Little is known about IL-22 producing T-helper-cells in ANCA-associated vasculitis (AAV). Therefore, it was the aim of this study to investigate this T-cell subset and its clinical implications in AAV. **Methods:** 32 AAV patients in remission (AAV-r), 8 with active vasculitis and 11 healthy controls (HC) were enrolled. PBMC were isolated by ficoll gradient centrifugation and cytokine-producing T-helper-cells were detected by intracellular FACS. Data is given as mean  $\pm$ SD percentage of total T-helper-cells. Th22 cells were defined as T-helper-cells producing IL-22 but not IL-17A (IL-22+/IL-17neg), IL-22+ Th17 cells were defined as IL-22+ T-helper-cells co-expressing IL-17A. **Results:** IL-22+/IL-17A+ double positive T-helper-cells (IL-22+ Th17 cells) and IL-22+/IL-17Aneg (Th22 cells) were both increased in AAV-r as compared to HC (0.44  $\pm$ 0.41% vs. 0.12  $\pm$ 0.08%,  $p=0.003$  and 1.88  $\pm$ 1.65% vs. 0.83  $\pm$ 0.85%,  $p=0.01$ ). Stratifying AAV-r according to immunosuppressive treatment revealed that patients with immunosuppressants had an expansion of IL-22+ Th17 cells whereas Th22 cells were comparable to HC. Conversely, in untreated AAV-r both IL-22+ Th17 cells and Th22 cells were expanded as compared to HC. Serum creatinine levels correlated positively with IL-22+ T-helper-cells in patients with renal involvement ( $r=0.6$ ,  $p<0.05$ ). In patients with active vasculitis, the percentage of IL-22+ Th17 cells and Th22 cells was comparable to HC (0.34  $\pm$ 0.29% vs. 0.12  $\pm$ 0.08%,  $p=0.07$  and 1.43  $\pm$ 1.01% vs. 0.83  $\pm$ 0.85%,  $p=0.2$ ). **Conclusion:** Th22 cells and IL-22+ Th17 cells are expanded in quiescent but not in active AAV. Immunosuppressive treatment does not reverse the expansion of IL-22+ Th17 cells in AAV. Th22 cells and IL-22+ Th17 cells may have role in the pathogenesis of AAV.

## P250

**Neutrophil gelatinase-associated lipocalin plasma concentration (NGAL) and diagnostic findings in simultaneously performed kidney biopsies**R. van Erp<sup>1</sup>, B. Hagemann<sup>2</sup>, J. Reins<sup>1</sup>, F. Keller<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum, Innere Medizin <sup>1</sup>, Nephrologie, Ulm, Deutschland<sup>2</sup>Institut für Virologie, Ulm, Deutschland

**Background** – Urinary and plasma biomarkers such as NGAL have been proposed for instance in acute kidney injury or transplant rejection to show earlier than creatinine a impairment of kidney function. **Methods** – Using the ELISA test system, we determined the NGAL concentration in plasma of all patients where a kidney biopsy was performed. The 90 % percentile for normal NGAL measurements is 142 – 182 ng/ml. The kidney biopsies were evaluated by pathology experts from outside (Pathology, Hannover Medical School, or Pathology, DKFZ Heidelberg). **Results** – A total of 46 patients were included. The mean age was 53 years (SD 16). In 10 patients a kidney transplant was biopsied and in 36 the orthotopic kidney. The mean serum creatinine was 303  $\mu$ mol/l (SD 207) and the mean NGAL was high

at 645 ng/ml (SD 442). The histology revealed a glomerular or vascular disease in 30 biopsies, but a primary tubulo-interstitial disease in 15 biopsies. The mean NGAL in patients with glomerular disease was significantly higher than in patients with primary tubulo-interstitial changes (775  $\mu$ mol/l SD 473 vs 496  $\mu$ mol/l SD 289,  $p = 0.0308$ ). **Conclusion** – NGAL is a marker of tubular damage not only in acute kidney injury but also in glomerular diseases (acute and chronic).

## P251

**Charakterisierung von regulatorischen B-Zellen bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses**K. Heinemann<sup>1</sup>, B. Wilde<sup>1</sup>, A. Hoerning<sup>2</sup>, B. Tebbe<sup>2</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>, S. Dolff<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland<sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen Klinik für Pädiatrie II, Essen, Deutschland

**Einleitung:** Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die sich durch eine B-Zell-abhängige Autoantikörperproduktion auszeichnet. Erst kürzlich wurde die Existenz von B-Zellen mit regulatorischen Eigenschaften in verschiedenen Mäusemodellen nachgewiesen. Diese B-Zellen hatten, vor allem über die Produktion von IL-10, einen immunsuppressiven Effekt. Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen welche Rolle IL-10 produzierenden und CD19+CD38+++CD24+++B-Zellen bei Patienten mit systemische Lupus erythematoses spielen und ob ein Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollen existiert. **Patienten und Methoden:** Analysiert wurden isolierte periphere mononukleäre Zellen (PBMC) von insgesamt 29 Patienten mit SLE, die alle mindestens 4 ACR-Kriterien erfüllten und 15 gesunden Kontrollen. Die Zellen wurden mit folgenden Antikörpern (CD19 (PB), CD38 (FITC) und CD24 (PC5)) inkubiert und mit Hilfe der Durchflusszytometrie gemessen. CD19+CD24+++CD38+++ exprimierende Zellen wurden als regulatorische B-Zellen definiert (Bregs). Zur Evaluation der IL-10 Produktion wurden isolierte mononukleäre Zellen für 72 Stunden mit CPG (TLR9-Ligand) stimuliert und für die letzten 6 Stunden ein Stimulationscocktail aus PMA, Ionomycin und Brefeldin A hinzugefügt. Die Patienten wurden eingeteilt in Patienten mit und ohne biopsiesichere Lupusnephritis (LN). Die Krankheitsaktivität wurde mit Hilfe des systemic lupus erythematosus activity index (SLEDAI) ermittelt. Ein SLEDAI  $>4$  wurde als aktives, SLEDAI =4 als inaktives Krankheitsstadium definiert. **Ergebnisse:** Der Anteil an CD19+CD24+++CD38+++B-Zellen im peripheren Blut ist bei Patienten mit SLE und gesunden Kontrollen sehr niedrig. Es zeigt sich ein tendenziell niedrigerer Prozentanteil an Bregs in Patienten mit SLE im Vergleich zu gesunden Kontrollen (1.0  $\pm$ 1.2 % vs. 1.3  $\pm$ 0.8 %,  $p=0.13$ ) Der Anteil an CD19+ IL-10 produzierenden B-Zellen bei Patienten mit SLE ist signifikant erniedrigt im Vergleich zu den Kontrollen (6.4  $\pm$ 5.0% vs. 16.00  $\pm$ 7.4% ( $p=0.0008$ )) Die Daten zeigen keine Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil an Bregs und der Krankheitsaktivität. Es fand sich auch kein proportionaler Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Lupusnephritis. **Zusammenfassung:** Es konnte gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil an regulatorischen B Zellen bei SLE Patienten tendenziell vermindert ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Zudem ist die IL-10 Produktionen der CD19+ B Zellen bei SLE Patienten signifikant reduziert. Sowohl der verminderte Anteil an Bregs als auch die eingeschränkten IL-10 Produktionen könnten für die B-Zell abhängige Autoantikörperproduktion verantwortlich sein.

## P252

### Low-dose cidofovir and/or reduced immunosuppression in polyomavirus nephropathy after kidney transplantation

J. Korth<sup>1</sup>, F. Keller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Ulm, Sektion Nephrologie Abteilung Innere Medizin I, Ulm, Deutschland

**BACKGROUND:** The polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) affects up to 10% of kidney transplant patients and involves a 50% risk of transplant failure. No consensus guideline exists how to treat the PVAN. Cidofovir has long been proposed but it has an unknown antiviral effect in PVAN. **METHODS:** We report on 7 Patients (age 40 to 65 years) with biopsy proven PVAN 5 month to 2 years after kidney transplantation. All patients received different immunosuppressive drugs after kidney transplantation; common to all cases was either a T-cell antibody induction therapy or a high dose steroid rejection therapy. Six of the 7 patients were treated with low dose cidofovir (1.00 – 0.25 mg/kg). No probenecid was given to increase the antiviral effect in tubule cells. One of the 7 patients was treated with reduced immunosuppressive regimen alone and switched from tacrolimus to everolimus. The serum creatinine was taken as measure of the transplant function and the blood viral load was measured for treatment monitoring. **RESULTS:** In 4 of the 6 cidofovir treated patients the quantified viral load decreased in serum (median from 2.64 E+05 to 8.75E-02 log copies/ml). In one of the other patients polyoma virus completely disappeared in urine and one cidofovir patient had a negative control biopsy. In the last patient with reduction of immunosuppression alone and switching to everolimus the viral load decreased without rejection. The mean serum creatinine increased after cidofovir treatment (from 309 +/- 59 to 470 +/- 166 mcmol/L) and repetitive transplant biopsy disclosed tubular fibrosis and signs of nephrotoxicity in three cases. Three patients lost their transplant function, but in four cases the transplant function could be preserved. Two of the cidofovir treated patients had signs of myelotoxicity. Two of the patients had an increase of the viral load after termination of the cidofovir treatment; after reduction of immunosuppression, however, they had a beneficial outcome. **CONCLUSION:** We conclude that cidofovir has a clear antiviral effect but cidofovir use is associated with the risk of nephrotoxicity and myelotoxicity. Withholding probenecid might increase the risk of myelotoxicity. Future patients with Polyomavirus associated transplant nephropathy could benefit from even lower dose cidofovir with concurrent reduction of immunosuppression.

## P253

### Simultaner Knockout der direkten Interaktionspartner Crk2 und CrkL im Podozyten führt zur Proteinurie.

C. Dlugos<sup>1</sup>, H. Pavenstädt<sup>1</sup>, L. Holzman<sup>2</sup>, B. George<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik D, Münster, Deutschland

<sup>2</sup>Renal, Electrolyte and Hypertension Division, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

**Zielstellung (Purpose):** Das Schlitzmembranprotein Nephtrin reguliert das podozytäre Aktinzytoskelett und induziert Phosphatidylinositol-3 Kinase (PI-3 Kinase), FocalAdhesionKinase (FAK), Cas und Crk1/2-abhängig die Bildung von Lamellipodien in der Podozytenzellkultur. Mäuse mit einer Podozyten-spezifischen Crk1/2 Defizienz zeigen eine normale Nierenfunktion, sind aber in Podozytenschädigungsmodellen vor einer Verschmelzung der Podozytenfußfortsätze geschützt. Proteine des Crk-Komplexes sind in Podozyten von Patienten mit Membranöser Glomerulonephritis und Minimal Change Disease im Gegensatz zu Gesunden vermehrt aktiviert. Das Ziel unserer Studien ist ein besseres Verständnis der Funktion der zytoskelettalen Adaptorproteine Crk1/2 und CrkL im Podozyten. **Methoden**

**(Methods):** Hierfür generierten wir Mausmodelle mit Podozyten-spezifischem Knockout von CrkL oder Crk1/2 und CrkL. Zur Charakterisierung der Funktion der Nephtrin - CrkL und Crk1/2 - CrkL - Interaktion setzten wir zellbiologische, molekularbiologische und biochemische Methoden ein. **Ergebnisse (Results):** Der Podozyten-spezifische CrkL Knockout in der Maus führt zu einem normalen Phänotyp und wirkt wie der Podozyten-spezifische Crk1/2 Knockout in der Maus protektiv vor einer Protaminsulfat-induzierten Podozytenschädigung. Podozyten-spezifische Crk1/2/L Doppelknockout-Mäuse weisen eine progrediente Albuminurie und gestörte Podozytenfortsatzarchitektur auf. In der Podozytenkultur wird CrkL zu aktiviertem Nephtrin rekrutiert. Durch in vitro Bindungsstudien konnten wir eine direkte Interaktion von Crk2 und CrkL demonstrieren. Zudem sind Crk2 und CrkL in der Zellkultur für die Nephtrin-induzierte Lamellipodienbildung notwendig und können sich hierbei funktionell partiell komplementieren. **Schlussfolgerung (Conclusion):** Unsere in vitro und in vivo Studien legen nahe, dass Crk1/2 und CrkL sich gegenseitig funktionell im Podozyten komplementieren können.

## P254

### Untersuchung von Resveratrol im Ischämie-induzierten akuten Nierenversagen der Ratte

R. Pang<sup>1</sup>, T. Hinkeldein<sup>1</sup>, B. Niewski-Kühl<sup>1</sup>, H. de Groot<sup>2</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>,

A. Bienholz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Physiologische Chemie, Essen, Deutschland

**Einleitung:** Das akute Nierenversagen (ANV), welches mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, ist die häufigste Nierenerkrankung des Krankenhauspatienten. Die Schädigung durch Ischämie und Reperfusion stellt eine Hauptursache für die Entwicklung des ANV dar. Für das pflanzliche Polyphenol Resveratrol konnte in verschiedenen Geweben eine Reduktion der durch Ischämie/Reperfusion ausgelösten Schäden nachgewiesen werden. Daher haben wir die Wirkung von Resveratrol im Rahmen des Ischämie-induzierten akuten Nierenversagens der Ratte untersucht. **Methoden:** Durch bilaterales Abklemmen (45 min) des Nierengefäßstils mit nachfolgender Reperfusion (3 h) wurde in männlichen Sprague-Dawley Ratten ein ANV induziert. Resveratrol wurde kontinuierlich in zwei verschiedenen Konzentrationen (0,056mg/kg/h und 0,28 mg/kg/h) mit Beginn 30 min vor Ischämieeinleitung infundiert. Die Normoxie- und Ischämie-Kontrollgruppe erhielten isovolämische Konzentrationen NaCl 0,9%. Die Wirkung von Resveratrol wurde durch ein extensives Biomonitoring, Blut- und Plasmaparameter sowie Histologie und ATP-Gehalt im Gewebe evaluiert. **Ergebnisse:** Nach 3 h Reperfusion zeigte sich in der Ischämie-Kontrollgruppe, im Vergleich zur Normoxie-Kontrollgruppe, ein signifikanter Anstieg der Kalium- ( $6,2 \pm 0,3$  vs.  $4,4 \pm 0,3$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) und Chlorid-Konzentrationen ( $119 \pm 4$  vs.  $112 \pm 3$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) im Blut, ein Absinken des Base Excess ( $-7,0 \pm 1,5$  vs.  $-2,6 \pm 1,6$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) und des ATP-Gehalts ( $3,26 \pm 0,39$  vs.  $7,96 \pm 0,95$  nmol/mg Protein), sowie ein Anstieg der LDH ( $3192,3 \pm 1132,3$  vs.  $137,4 \pm 91,3$  U/l;  $p < 0,05$ ) und des Serum-Creatinins ( $1,24 \pm 0,22$  vs.  $0,43 \pm 0,06$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). Weiter ergab sich, dass alle Tiere, bei denen eine Ischämie induziert wurde, eine geringere Urinproduktion ( $0,90 \pm 0,62$  vs.  $27,27 \pm 15,77$  µl/min;  $p < 0,05$ ) aufwiesen, als die Tiere der Normoxie-Gruppen. In der Normoxie-Resveratrol-Gruppe zeigten sich keinerlei signifikante Veränderungen sämtlicher Parameter im Vergleich zur Normoxie-Kontrollgruppe. Die Ischämie-RSV-Gruppen unterschieden sich in keinem der untersuchten Blut- und Plasmaparameter signifikant von denen der Ischämie-Kontrollgruppe. Die Tiere der Ischämie-RSV-Gruppe erhielten während der Ischämie signifikant mehr Boli ( $9,63 \pm 5,04$  bzw.  $8,50 \pm 6,21$  vs.  $3,88 \pm 6,08$  und  $9,63 \pm 5,04$  bzw.  $8,50 \pm 6,21$  vs.  $5,13 \pm 3,44$  ml), als die Tiere der Normoxie- und Ischämie-Kontrollgruppen. Die histologische Auswertung konnte in allen

Tieren, bei denen eine Ischämie induziert wurde, eine vergleichbare Nierenschädigung nachgewiesen werden. **Schlussfolgerung:** Es konnte keine schützende Wirkung von Resveratrol im Modell des Ischämie-induzierten akuten Nierenversagens der Ratte gezeigt werden. Möglicherweise liegt ein Zusammenhang zwischen Resveratrol und einer erhöhten Blutdruckinstabilität vor.

#### P255

##### Protective Effects of Citrate on Renal and Cardiovascular Function in a Rat Model of Ischemic Acute Kidney Injury

J. Reis<sup>1</sup>, F. Petrat<sup>2</sup>, H. de Groot<sup>2</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, T. Feldkamp<sup>3</sup>, A. Bienholz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Essen, Institut für Physiologische Chemie, Essen, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Kiel, Deutschland

**Purpose:** Acute kidney injury (AKI) is the most common kidney disease in hospitalized patients accompanied by high mortality. Ischemia and reperfusion (I/R) is one of the major causes of AKI. Like other citric acid cycle metabolites, citrate can reverse the fatty acid-mediated mitochondrial energetic deficit impairing recovery of isolated proximal tubules subjected to hypoxia/reoxygenation at concentrations reached during clinical use as an anticoagulant for renal replacement therapy. Therefore, in the present study a rat model of ischemia-induced AKI accompanied by intensive biomonitring was utilized to examine whether citrate provides direct renal protection in vivo.

**Methods:** I was induced in male Sprague-Dawley rats by bilateral clamping (40 min) followed by R (3 h). Citrate was infused at three different concentrations (in mmol/(kg\*h): 0.3; 0.6 and 1.0) continuously for 60 min before and 45 min after I. Normoxic and I/R control group received 0.9% NaCl. Ionized plasma calcium concentrations were kept stable by infusion of calciumgluconate. Effects were evaluated by biomonitring, blood and plasma parameters and renal ATP content. Results are given as mean  $\pm$  SEM of six animals per experimental group. **Results:** Bilateral renal I led to a drop in mean arterial blood pressure (end of I:  $62 \pm 3$  vs.  $85 \pm 2$  mmHg;  $p < 0.01$ ), a progressive rise in creatinine (end of R:  $1.29 \pm 0.08$  vs.  $0.49 \pm 0.04$  mg/dl;  $p < 0.001$ ) and a decrease in ATP (end of R:  $4.51 \pm 0.12$  vs.  $8.99 \pm 0.37$  nmol/mg protein;  $p < 0.001$ ) in comparison to the normoxic control group. Pre-ischemic infusion of citrate stabilized blood pressure during I in a concentration dependent manner reaching statistical significance in the 1.0 mmol/(kg\*h) citrate group. Serum osmolarity and ionized calcium were not changed during the experiment. Infusion of 1.0 mmol/(kg\*h) citrate lowered creatinine ( $1.04 \pm 0.04$  vs.  $1.29 \pm 0.08$  mg/dl;  $p < 0.05$ ) and increased ATP ( $5.82 \pm 0.21$  vs.  $4.51 \pm 0.12$  nmol/mg protein;  $p < 0.05$ ) after 3 h of R compared to the I/R control group. **Conclusion:** Citrate has protective effects in ischemia-induced AKI, possibly by directly limiting the mitochondrial energetic deficit in kidneys as well as by beneficial cardiovascular effects. These data provide further rationale favoring the use of citrate in renal replacement therapy and encourages us to pursue citrate infusion with maintenance of stable calcium levels as a therapeutic treatment for AKI.

#### P256

##### Das Kälteschockprotein YB-1 und monozytäre Phänotypen in der Niereninsuffizienz

L. Ewert<sup>1</sup>, U. Königsmark<sup>1</sup>, F. Scurt<sup>1</sup>, A. Schreiter<sup>1</sup>, S. Brandt<sup>1</sup>, J. Lindquist<sup>1</sup>, P. Mertens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

**Fragestellung:** Das Kälteschockprotein YB-1 reguliert die Proliferation (Transkription/Translation) und Signaltransduktion in Tumor- und proinflammatorischen Zellen. Abhängig von dem monozytären Phänotyp ist die YB-1 Expression reguliert. Wir sind der Frage nachgegangen, wie sich die YB-1 Expression und dessen Modifizierung in Monozyten in einem in vitro Modell und in Dialysepatienten ohne bzw. mit einem inflammatorischen Stimulus verändern. **Methodik:** In dem in vitro Experiment wurden mittels FACS, Immunfluoreszenz und Western Blot die YB-1 und YB-1acetyl-Lys301/304 Expression in monozytären Leukämiezellen THP-1 mit bzw. ohne LPS (5 ng/ml) Stimulus untersucht. In der klinischen Studie wurden die Monozytensubpopulationen Mo1-Mo3 von Dialysepatienten (n=63) und einer gesunden Kontrollkohorte (n=100) mittels der Oberflächenrezeptoren LPS (CD16) und Fcg (CD16) im FACS analysiert. **Ergebnisse:** In THP-1 Zellen wurde eine hohe YB-1 und YB-1acetyl-Lys301/304 Konzentration mittels intrazellulärer Färbung und FACS detektiert. LPS Stimulation führte zu einem verminderten YB-1 Gehalt in den Zellen, was mit einer YB-1 Sekretion einherging. Eine Analyse der isolierten THP-1 Zellkerne zeigte eine vorübergehenden Anstieg und anschließenden Abnahme der YB-1 Konzentration nach LPS Stimulation. Zwischen den Kohorten (Dialysepatienten n=63; 63+/-17 Jahre; m 41; w 22; gesunde Kontrollen n=100; 43+/-11 Jahre; m 59; w 41) lag bei direktem Vergleich kein signifikanter Unterschied der Gesamtleukozyten- und Monozytenzahlen vor. Die Differenzierung nach den Oberflächenmarkern zeigte, dass bei Dialysepatienten signifikant mehr proinflammatorische Mo2-/Mo3-Subpopulationen vorlagen. Stimulation mit LPS (5 ng/ml) führte bei den Dialysepatienten zu zwei unterschiedlichen Reaktionen: Eine Gruppe zeigte eine Abnahme, die andere Gruppe eine Zunahme der proinflammatorischen Subpopulation Mo2. Eine Analyse des YB-1 Gehalts in den Monozytensubpopulationen zeigte, dass bei Dialysepatienten signifikant weniger YB-1 in allen drei Subpopulationen Mo1 bis Mo3 als bei gesunden Kontrollen vorlag (Kontrollgruppe: MFI 18000; Dialysepatienten: MFI 12000,  $p < 0.001$ ). **Schlussfolgerung:** In vitro kann durch LPS Toxizität eine Änderung des monozytären YB-1 Gehalts induziert werden, wobei eine nukleäre Translokation und Sekretion beobachtet wird. Dies könnte Änderungen der Genregulation und Stimulation von Rezeptor-vermittelter Entzündung bedingen. In vivo sind Unterschiede in den Monozytenphänotypen bei Dialysepatienten im Vergleich zu Kontrollen nachweisbar, die mit unterschiedlichen Gehalten an YB-1 einhergehen.

## P257

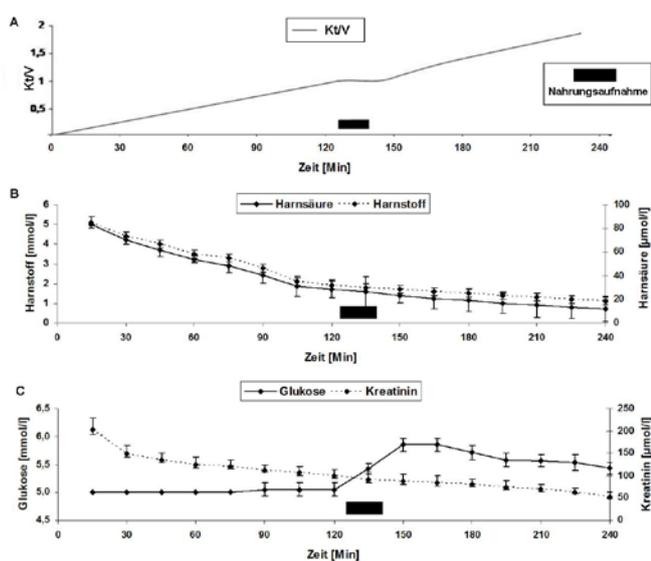
### Online-Kt/V bei Hämodialysepatienten: Einfluss intradialytischer Nahrungsaufnahme

J. Müller-Deile<sup>1</sup>, R. Lichtinghagen<sup>2</sup>, H. Haller<sup>1</sup>, R. Schmitt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Institut für klinische Chemie, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Eine optimale Hämodialyседosis mit ausreichender Clearance harnpflichtiger Substanzen ist entscheidend für Langzeitüberleben und Lebensqualität von Dialysepatienten. Die am häufigsten eingesetzte Formel zur Quantifizierung der Dialyseeffektivität ist das Kt/V. Es berechnet sich aus der Harnstoffclearance (K) multipliziert mit der Dialysezeit (t) geteilt durch das Harnstoffverteilungsvolumen (V). Neue Techniken ermöglichen die Online-Kalkulation von Kt/V basierend auf Messungen der Ionenleitfähigkeit (OCM) oder durch UV-Absorptionsmessung im Dialysat (ADIMEA). Ziel dieser Studie war zu analysieren, ob eine intradialytische Nahrungsaufnahme Einfluss auf das so gemessene Online-Kt/V hat. **Methoden:** 40 chronische Hämodialysepatienten wurden mithilfe von Online-Kt/V Messung basierend auf ADIMEA oder OCM untersucht. Dabei wurden Änderungen der Messwerte, während intradialytischer Nahrungsaufnahme analysiert. Zur Kontrolle der Online-Messungen wurden Harnstoff-, Harnsäure-, Kreatinin- und Glukosekonzentrationen longitudinal im ablaufenden Dialysat gemessen. **Ergebnisse:** Nahrungsaufnahme während der Hämodialyse war mit einer signifikanten Abnahme des relativen Kt/V assoziiert, wenn diese mittels UV-Absorption ermittelt wurde (Abb. A). Diese Abnahme war unabhängig von Veränderungen im Blutdruck oder der Körperposition. Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied im Kt/V, wenn die Ionenleitfähigkeitsbestimmung zur Online-Kt/V-Aufzeichnung verwendet wurde. Die kontinuierliche Abnahme von Kreatinin-, Harnstoff- und Harnsäurekonzentration im ablaufenden Dialysat zeigte, dass die scheinbare Verschlechterung der UV-absorptionsbasierten Online-Kt/V keiner echten Änderungen der Clearance entsprach. Im Gegensatz dazu kam es bei der Glukosekonzentration im Dialysat zu einem signifikanten und rapiden Anstieg während der Nahrungsaufnahme (Abb. B und C). zeitlicher Verlauf von mittels UV-Absorption kalkulierte Kt/V (A) und Stoffkonzentrationen im verbrauchten Dialysat (B, C).



**Schlussfolgerung:** Der kurze Abfall des Online-Kt/V während der Nahrungsaufnahme in der UV-absorptionsbasierten Messung scheint keine wahre Veränderung der Clearanceleistung darzustellen, sondern methodenbedingt zu sein. Unsere Daten deuten darauf hin, dass hierbei zwischenzeitlich steigende Konzentrationen von UV-absorbierenden Substanzen im Dialysat eine entscheidende Rolle spielen. Exemplarisch zeigte Glukose einen nahrungsaufnahmeabhängigen Anstieg, jedoch kann Glukose wegen seines UV-Absorptionspektrums nicht für die Veränderung im Kt/V verantwortlich sein. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die UV-absorbierenden Stoffe zu identifizieren, welche die beobachteten Messvariationen während der Nahrungsaufnahme verursachen. Ein besseres Verständnis der neuen Online-Kt/V Methodik wird helfen, Fehlinterpretationen zu verhindern und die klinische Anwendung zu optimieren.

## P258

### Detektion von anti-Phospholipase A2 Rezeptor Antikörpern: Ein Vergleich dreier Immunoassays

A. Behnert<sup>1</sup>, L. Beck<sup>2</sup>, M. Fritzler<sup>3</sup>, M. Mahler<sup>4</sup>, M. Schiffer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Med. Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Boston University of Medicine, Boston, USA

<sup>3</sup>University of Calgary, Calgary, Kanada

<sup>4</sup>INOVA Diagnostics Inc., San Diego, USA

**Hintergrund:** Die Detektion von anti-PLA2R Antikörpern in membranöser Glomerulonephritis (iMGN), einer häufigen Ursache des nephrotischen Syndroms bei Erwachsenen, hilft bei Differenzierung zwischen primärer (idiopathischer) und sekundärer MGN. Darüber hinaus dient der Biomarker bei der Beurteilung, ob eine immunsuppressive Therapie notwendig ist, und wird genutzt um Patienten unter Therapie zu überwachen. In der folgenden Studie haben wir drei Immunoassays zur Detektion von anti-PLA2R Antikörpern verglichen: den bis vor kurzem einzig kommerziell-erwerblichen, auf indirekter Immunfluoreszenz basierenden Test (CBA-IIF) von Euroimmun, sowie den von uns entwickelten high-throughput ALBIA (addressable laser bead immunoassay) und den kürzlich erschienenen ELISA (Euroimmun). Methoden: Serumproben von 162 Patienten mit iMGN wurden auf anti-PLA2R Antikörper mit Hilfe des CBA-IIF und des ELISAs gemäß dem Herstellerprotokoll untersucht. Der ALBIA wurde durchgeführt wie in Behnert et al beschrieben (Behnert et al., 2013). Ergebnisse: Der ALBIA cut-off Wert wurde anhand einer ROC Kurve ermittelt. Für ELISA und CBA-IIF wurden die vom Hersteller empfohlenen cut-off Werte angewandt. Die endgültige qualitative Übereinstimmung betrug 78.8% für CBA-IIF vs. ELISA, 91.4% für CBA-IIF vs. ALBIA und 75.5% für ELISA vs. ALBIA. Die Spearman rho Werte waren wie folgt: 0.69 für ALBIA vs. ELISA, 0.74 für ELISA vs. CBA-IIF und 0.85 für ALBIA vs. CBA-IIF. Diskussion und Zusammenfassung: Interessanterweise korrelierte der von uns entwickelte ALBIA besser mit dem Euroimmun CBA-IIF als der ebenfalls von Euroimmun stammende ELISA. Dies kann damit erklärt werden, dass es sich um verschiedene Plattformen der Antigenpräsentation handelt in denen die als Antigen wirkenden Epitope sehr unterschiedlich exponiert werden. In dem ALBIA wird das Antigen an einen sphärischen Bead gebunden, wodurch eine erleichterte Bindung an ein räumlich besser zugängliches Antigen erlaubt wird.

## Nephrologie 3

## P259

**Führt der Vergleich renaler und lienaler Widerstandindices zu einer zuverlässigeren Aussage über die Progression der chronischen Nierenerkrankung als die alleinige Bestimmung des RRI?**

C. Lennartz<sup>1</sup>, S. Seiler<sup>2</sup>, K. Rogacev<sup>3</sup>, K. Untersteller<sup>1</sup>, I. Emrich<sup>4</sup>, D. Fliser<sup>5</sup>, J. Pickering<sup>6</sup>, G. Heine<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes / Gebäude 40, Gebäude 6, Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV; Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

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

<sup>6</sup>Christchurch Kidney Research Group, Christchurch, New Zealand

<sup>7</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV - Nephrologie, Homburg, Deutschland

**Hintergrund:** Zur Vorhersage der Progression der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) wird die Verwendung sonographisch bestimmbarer intrarenaler Widerstandindices („resistive indices“; RI) diskutiert. Allerdings spiegeln intrarenale RIs (RRI) neben lokal-renaler Schädigung auch systemische Gefäßveränderungen wider. Daher wurde von unserer Arbeitsgruppe die DI-RISK („difference of resistive indices of spleen and kidney“) als neuer sonographischer Parameter mit dem Ziel entwickelt, systemische Störvariablen des RI zu eliminieren. In der CARE FOR HOME Studie soll nun überprüft werden, ob sich die DI-RISK gegenüber den renalen RI als Prädiktoren der CKD Progression überlegen erweist. **Methoden:** Die CARE FOR HOME Studie schloss 444 CKD Patienten in den GFR Kategorien G2 bis G4 ein. Bei 370 Patienten erfolgte eine duplexsonographische RI-Messung in drei Interlobararterien an der Rinden-Mark-Grenze in Ober-, Mittel- und Unterpol beider Nieren sowie in drei Segmentarterien der Milz. Durch Subtraktion lienaler RIs von renalen RIs erhält man die DI-RISK. Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden durch standardisierte Fragebögen erfasst. Als kombinierter renaler Endpunkt wurde eine eGFR Reduktion um > 50%, Dialysepflichtigkeit und / oder Todesfälle jeder Genese definiert. **Ergebnisse:** In univariablen Kaplan-Meier Analysen erweisen sich sowohl RRI>80 (Log-Rank Test p = 0,002) als auch eine DI-RISK>10 (Log-Rank-Test p = 0,004) als Prädiktoren des renalen Endpunktes. Nach Korrektur für die Störvariablen Alter, Geschlecht, eGFR („estimated GFR“), Albuminurie, Herzfrequenz und Pulsdruck bleibt der RRI (Exp(B) 1,088; [p=0,002]), nicht aber die DI-RISK (Exp(B) 1,047 [p=0,109]) unabhängiger Prädiktor des renalen Überlebens. **Schlussfolgerung:** Entgegen unserer Hypothese erweist sich der unkorrigierte RRI dem korrigierten DI-RISK als Prädiktor des renalen Überlebens bei CKD Patienten als überlegen.

## P260

**Coxibe, Milch-Alkali-Syndrom und Immobilisation als Ursachen einer akuten Nephrokalzinose**

R. Hameister<sup>1</sup>, A. Dittrich<sup>1</sup>, H. Gröne<sup>2</sup>, E. Gröne<sup>3</sup>, A. Heller<sup>4</sup>, P. Mertens<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>2</sup>German Cancer Research Center, Cellular & Molecular Pathology, Heidelberg, Deutschland

<sup>3</sup>Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung für zelluläre und molekulare Pathologie, Heidelberg, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinik Magdeburg, Nephrologie / Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>5</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten & Bereich Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

Der laborchemische Befund eines akuten Nierenversagens (Kreatinin 1238 µmol/l, GFR 4 ml/min) bei einem 51-jährigen laryngektomierten Patienten führte zur stationären Abklärung. Ein Hypopharynxkarzinom war ein Jahr zuvor erstdiagnostiziert und mittels adjuvanter Radiochemotherapie sowie beidseitiger neck dissection und partieller Pharyngektomie behandelt worden. Die Nieren waren beidseits nicht verkleinert (12 x 7 cm re, 12 x 5 cm li), fielen jedoch sonomorphologisch mit einem homogen deutlich echoreichen Parenchym ohne Nachweis von Konkrementen und Zysten auf. Nach Ausschluss prä- und postrenaler Ursachen für eine akute Nierenschädigung sowie Bestimmung eines unauffälligen (auto-) immunologischen Status erfolgte trotz geringer Proteinurie (169 mg/24h) bei nicht nephritischem Sediment (eumorphe Erythrozyten 3/GF) eine Nierenbiopsie. Der histologische Befund wies die Diagnose einer schweren Nephrokalzinose mit diffusem, akuten, potentiell reversiblen Tubulusschaden aus. Kalziumpräzipitate konnten intratubulär in großer Zahl nachgewiesen werden, fokal waren die tubulären Basalmembranen rupturiert und es fand sich Kalk im Interstitium. Die glomerulären Strukturen waren unauffällig und ohne Ablagerung von Immunglobulinen/Komplement. Eine differentialdiagnostische Aufarbeitung und Ursachenabklärung ergab, dass zum Vorstellungszeitpunkt keine systemische Hyperkalziämie (Gesamt-Ca: 2.21 mmol/l, ionisiertes Ca: 1.12 mmol/l) vorlag, das Phosphat gering erhöht war (2.71 mmol/l). Als Ursache für die Nephrokalzinose konnten Sarkoidose (1,25(OH)D3: 9.6 pg/ml), Vitamin-D Exzess (25(OH)D3: 11.2 ng/ml) sowie primärer Hyperparathyreoidismus (PTH 59 pg/ml, Ref.: 12-65 pg/ml) ausgeschlossen werden. Auf gezielte Nachfrage gab der Patient an, seit 8 Wochen Coxibe (90mg 1x/Tag) nach Luxationsfraktur des Sprunggelenkes eingenommen zu haben, immobilisiert gewesen zu sein und eine breiige Monodiät in Form von Milchgrießbrei wegen Provoxfistelinsuffizienz eingehalten zu haben. Zu diesem Zeitpunkt war eine normale Nierenfunktion nachweisbar. Die kombinierten Schädigungsmechanismen einer Prostaglandinsynthesehemmung und vermutlich transient bestehenden Hyperkalziämie bei Milch-Alkali-Syndrom und Immobilisation hatten demnach zu einer Kalziumpräzipitatbildung geführt. **Schlussfolgerung:** Der Fall demonstriert, dass eine kombinierte Schädigung in relativ kurzer Zeit von 2 Monaten eine schwere akute Nephrokalzinose verursachen kann. Im Verlauf war das Nierenversagen nicht reversibel und erforderte eine Nierenersatztherapie.

## P261

### Einfluss von Komplementfaktoren auf das hypoxisch induzierte akute und chronische Nierenversagen (CKD)

A. Thorenz<sup>1</sup>, M. Jang<sup>1</sup>, S. Rong<sup>1</sup>, R. Greite<sup>1</sup>, R. Chen<sup>1</sup>, H. Haller<sup>2</sup>, F. Güler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt.

Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

Das akute Nierenversagen ist eine wichtige Komplikation nach großen kardiovaskulären Eingriffen und tritt auch bei mehr als 50% der Patienten nach Organtransplantationen auf. Die Komplementaktivierung ist eine der frühesten Signalkaskaden, die dabei aktiviert werden. In dieser Studie wurde der Einfluss von Komplement Defizienz auf das hypoxische Nierenversagen im Mausmodell untersucht. Durch 45min unilaterales Abklemmen des Gefäßstiels wurde ein akutes Nierenversagen induziert, das innerhalb von 4 Wochen zu einer chronischen Niereninsuffizienz mit tubuloinerstitieller Fibrose führte. C5aR, C5L2 und C3 knock out Mäuse wurden mit C57Bl/6 Wildtyp (WT) Mäusen in diesem Modell verglichen. Mittels Inulin Clearance wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der geschädigten Niere nach 4 Wochen nach Nephrektomie der gesunden kontralateralen Niere untersucht. Außerdem wurde histologisch das Ausmaß von Tubulusschaden, Tubulusatrophie, Inflammation und Fibrose untersucht. Es zeigte sich, dass C5aR defiziente Nieren eine bessere Funktion nach 4 Wochen als WT Nieren aufwiesen und dass die Tubulusatrophie signifikant niedriger war. Ebenso waren Fibrose und Inflammation geringer ausgeprägt. Auch C3 und C5L2 defiziente Mäuse hatten einen geringeren chronischen Schaden als die WT Tiere. Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass die Blockade von C5a Rezeptor und ebenfalls die Blockierung von C3 einen gewissen Schutz vor der Ausbildung einer Nierenfibrose als Folge eines hypoxischen Nierenschadens bewirken und somit interessante therapeutische Optionen zur Behandlung des AKI darstellen.

## P262

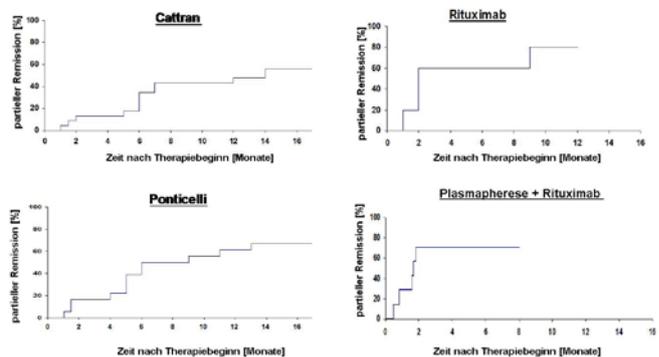
### Partielle Remission unter der Kombination aus Plasmapherese und Rituximab bei idiopathischer membranöser Glomerulonephritis: Ein Vergleich mit anderen immunsuppressiven Therapieschemata

J. Müller-Deile<sup>1</sup>, M. Schiffer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt.

Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Obwohl die idiopathische membranöse Glomerulonephritis (iMGN) eine häufige glomeruläre Erkrankung ist, bleibt ihre spezifische immunsuppressive Therapie bis heute umstritten. Wir haben ein neues Therapieschema mit Plasmapherese (PE) und Rituximab und Cellcept-Erhaltungstherapie für therapierefraktäre iMGN entwickelt und es in einer retrospektiven Studie mit etablierten immunsuppressiven Therapieprotokollen an unserer Klinik verglichen. **Methode:** 57 nephrotische iMGN-Patienten unserer Klinik wurden in die Studie eingeschlossen. 23 Patienten unter dem Cattran-Schema (Ciclosporin + Prednisolon), 18 Patienten unter dem Ponticelli-Schema (monatlich alternierend Cortisonstoß mit oralem tapering und Cyclophosphamid p.o.), 8 Patienten unter Rituximab (1x375mg<sup>2</sup>) und 8 Patienten unter einer Kombinationstherapie aus vier PE und Rituximab (1x375mg<sup>2</sup>) wurden hinsichtlich der Zeit bis zum Erreichen einer partiellen Remission (Reduktion der Proteinurie um 50%) verglichen. Die Proteinurie und das Serum-Kreatinin der verschiedenen Gruppen waren vor Therapiebeginn vergleichbar. **Ergebnisse:** Nach 16 Monaten erreichten 62% der Patienten unter dem Ponticelli-Schema und 58% der Patienten unter dem Cattran-Schema eine partielle Remission. Im Gegensatz dazu trat die partielle Remission unter Rituximab deutlich früher ein und höhere Ansprechraten auf die Therapie wurden erreicht. 78% der Patienten waren 10 Monate nach der Rituximabgabe in partieller Remission. Unter dem von uns etablierten neuen Rescue-Schema mit PE, Rituximab und Cellcept-Erhaltungstherapie befanden sich 86% der Patienten nach 2 Monaten in partieller Remission (Abb.1). Nennenswerten Nebenwirkungen traten nicht auf.



**Abb.1:** partielle Remission unter den verschiedenen Therapieschemata bei iMGN

**Schlussfolgerung:** Eine von uns erstmalig bei iMGN eingesetzte B-Zell depletierende Therapie bestehend aus PE mit folgender Rituximabgabe und Erhaltungstherapie mit Cellcept scheint eine gute und sichere Therapieoption für bislang refraktäre nephrotische iMGN zu sein. Langzeitdaten zu diesem Therapieprotokoll stehen noch aus.

P263

**Korrelation von Antikörpern gegen den Phospholipase A2-Rezeptor mit der Proteinurie bei idiopathischer membranöser Glomerulonephritis**

J. Müller-Deile<sup>1</sup>, A. Behnert<sup>1</sup>, M. Schiffer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

**Einleitung:** Antikörper gegen den Phospholipase A2-Rezeptor (PLA2-R-AK) scheinen eine entscheidende Rolle bei der idiopathischen membranösen Glomerulonephritis (iMGN) zu spielen. Neuerdings werden kommerziell erhältliche ELISA zur Detektion von PLA2-R-AK bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle der iMGN eingesetzt. **Methode:** Wir untersuchten die Korrelation des PLA2-R-AK und der Proteinurie bei 163 Patienten mit iMGN. Der PLA2-R-AK-Titer wurde semiquantitativ mithilfe eines immunfluoreszenz- und zell-basierter ELISA (EURO Immun) gemessen und die Proteinurie als Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPC-Ratio) quantifiziert. Außerdem wurde die Beziehung beider Parameter im zeitlichen Verlauf von einzelnen Patienten betrachtet. **Ergebnisse:** Zwischen dem PLA2-R-AK und der Proteinurie zeigte sich nur eine schwach positive Korrelation (Abb.1). Im zeitlichen Verlauf gab es sowohl Patienten, wo sich die Proteinurie und der PLA2-R-AK-Titer parallel verhielten als auch Patienten, bei denen beide Parameter entgegengesetzt verliefen. Wieder andere Patienten zeigten keine erkennbare Beziehung zwischen dem Titer des PLA2-R-AKs und der Proteinurie.

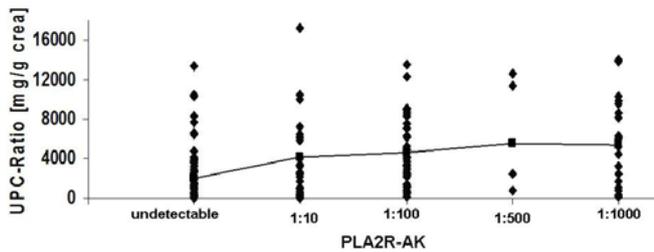


Abb.1: Korrelation des PLA2-R-AKs mit der Proteinurie bei iMGN

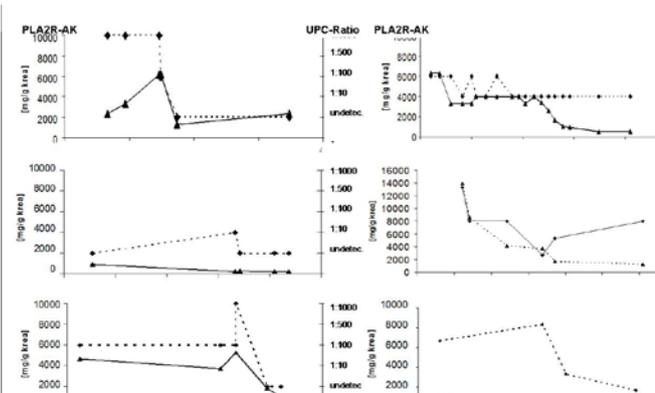


Abb.2: Verläufe von Proteinurie und PLA2-R-AK bei iMGN

**Schlussfolgerung:** Der PLA2-R-AK alleine eignet sich nicht zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes bei iMGN. Gründe für die unterschiedlichen Beziehungen von PLA2-R-AK und Proteinurie können in der semiquantitativen Methode des PLA2-R-AK-Nachweises liegen, die nur ein subjektives Ablesen von Titerstufen und keine kontinuierlichen Werte ermöglicht. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit anderer Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe, wo wir unterschiedliche Epitope des PLA2-R-AKs mit unterschiedlicher Bindungsaffinität an den PLA2-R fanden.

P264

**Prevalence and Control of High Blood Pressure in a German Cohort with Chronic Kidney Disease: Cross-Sectional Data from the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study**

K. Paul<sup>1</sup>, K. Hilgers<sup>2</sup>, M. Schmid<sup>3</sup>, S. Hübner<sup>2</sup>, D. Seitz<sup>2</sup>, M. Busch<sup>1</sup>, H. Haller<sup>4</sup>, A. Köttgen<sup>5</sup>, F. Kronenberg<sup>6</sup>, S. Baid Agrawal<sup>7</sup>, G. Schlieper<sup>8</sup>, T. Sitter<sup>9</sup>, C. Sommerer<sup>10</sup>, S. Titze<sup>2</sup>, C. Wanner<sup>11</sup>, K. Eckardt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin III, Nephrologie, Jena, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Universitätsklinik IV, Erlangen, Deutschland

<sup>3</sup>University of Erlangen-Nürnberg, Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Erlangen, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

<sup>5</sup>University Hospital Freiburg, Department of Medicine IV, Freiburg, Deutschland

<sup>6</sup>Universität Innsbruck, Genetische Epidemiologie, Innsbruck, Österreich

<sup>7</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Berlin, Deutschland

<sup>8</sup>Universitätsklinikum Aachen, Medizinische Klinik II - Nephrologie und Klinische Immunologie, Aachen, Deutschland

<sup>9</sup>Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV - Standort Pettenkoferstrasse, München, Deutschland

<sup>10</sup>Medizinische Klinik, Innere Medizin I, Nephrologie, Heidelberg, Deutschland

<sup>11</sup>Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität / Schwerpunkt Nephrologie, Würzburg, Deutschland

**Background:** We assessed blood pressure control in a large german cohort of chronic kidney disease (CKD) patients in nephrology specialist care. **Methods:** The German Chronic Kidney Disease (GCKD) study is a prospective observational cohort study which enrolled 5217 german patients with CKD of various aetiologies, who are under nephrology specialist care. Inclusion criteria were an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 30-60 mL/min $\times$ 1.73 m<sup>2</sup> or overt proteinuria in the presence of an eGFR >60 mL/min $\times$ 1.73 m<sup>2</sup>. Office blood pressure measured according to WHO criteria by trained study nurses was available from 5181 participants. Hypertension was defined as systolic > 140 mm Hg or diastolic > 90 mm Hg or intake of antihypertensive medications. Blood pressure was considered as controlled if systolic  $\leq$  140 and diastolic  $\leq$  90 mm Hg. **Results:** Office blood pressure (mean $\pm$ SD) of 5181 participants was 139.5  $\pm$  20.4 / 79.3  $\pm$  11.7 mm Hg; no less than 4958 (95 %) of the patients were hypertensive. The prevalence of hypertension was only slightly lower in patients included because of proteinuria (94 %) than in patients included because of the eGFR criterion (95 %). Of all hypertensive patients, only 2410 (49 %) exhibited a sufficient control of blood pressure; the remaining 51 % exhibited a blood pressure of 156.3  $\pm$  15.3 / 85.3  $\pm$  11.7 mm Hg. Among patients with diabetes (35 % of the cohort), office blood pressure was 142.1  $\pm$  21.4 / 76.3  $\pm$  11.9 mm, 98 % were hypertensive, and 52 % of the latter were controlled. Blood pressure in uncontrolled diabetic patients was 158.2  $\pm$  15.3 / 81.6  $\pm$  11.6 mm Hg. **Conclusions:** Blood pressure control of CKD patients in Germany is less than optimal, even in the setting of nephrology specialist care. Identifying potential reasons will require further analyses of e.g. medication patterns. Improving blood pressure control provides an opportunity to ameliorate progression of CKD and prevent some of its complications.

## P265

### Veränderung der Zusammensetzung der Lipoproteine bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne Hinweis auf eine Zunahme kleiner dichter LDL - Ergebnisse aus der LURIC Studie

G. Delgado<sup>1</sup>, M. Kleber<sup>1</sup>, R. Siekmeier<sup>2</sup>, T. Grammer<sup>1</sup>, W. März<sup>3</sup>, H. Scharnagl<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, V. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup>Pharmazeutisches Institut, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Drug Regulatory Affairs, Bonn, Deutschland

<sup>3</sup>synlab Akademie, synlab Services GmbH, Mannheim, Deutschland

<sup>4</sup>Klinisches Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz, Deutschland

**Grundlagen:** Die chronische Nierenerkrankung geht mit einem massiv erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer Dyslipidämie einher. Diese ist durch hohe Werte für Triglyceride (TG) und niedrige Werte des HDL-Cholesterins charakterisiert. Man nimmt darüber hinaus an, dass auch die Konzentration der stark atherogen wirkenden kleinen dichten LDL-Partikel (small dense LDL, sdLDL) zunimmt. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Lipidstatus bei Patienten der Ludwigshafener RISC and Cardiovascular Health (LURIC) Studie mit eingeschränkter Nierenfunktion.

**Methodik:** Die Lipoproteinpartikel wurden mittels Ultrazentrifugation aufgetrennt und deren Zusammensetzung bestimmt. Anhand dieser Daten erfolgte die Berechnung der durchschnittlichen Partikelgröße nach der von Baumstark et al. beschriebenen Methode. Die eGFR wurde mittels der CKD-EPI-Formel berechnet. Darauf basierend wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: G1: eGFR  $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (n=1209), G2: eGFR 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (n=1642) und G3: eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (n=456). Größe und Zusammensetzung der Lipoproteinpartikel wurden auf das Vorliegen einer Assoziation mit der Nierenfunktion untersucht. **Ergebnisse:** Patienten mit verminderter Nierenfunktion wiesen gegenüber solchen mit normaler Nierenfunktion geringere Werte des HDL-C (G1 vs G3:  $39.1 \pm 10.7$  vs  $36.8 \pm 11.0$  mg/dl;  $P < 0.001$ ), sowie erhöhte Werte der TG (G1 vs G3:  $144.0 (107.3-200.0)$  vs  $159.00 (118.3-209.0)$  mg/dl;  $P = 0.005$ ) auf. Gleichzeitig war der mittlere Durchmesser der LDL-Partikel erhöht (G1 vs G3:  $8.25 \pm 0.21$  vs  $8.33 \pm 0.24$  nm;  $P < 0.001$ ). Der Anteil an TG nahm bei LDL- und HDL-Partikeln zu. Der Quotient von LDL-TG zu LDL-ApoB erhöhte sich von  $0.36 \pm 0.12$  in G1 auf  $0.44 \pm 0.14$  in G3 ( $P < 0.001$ ). Das Verhältnis von LDL-C zu LDL-TG nahm von 4.03 (3.21-5.04) in G1 auf 3.14 (2.58-3.99) in G3 ab ( $P < 0.001$ ). Bei Apolipoprotein C3 war ebenfalls ein Anstieg zu beobachten (G1 vs G3:  $14.44 \pm 5.36$  vs  $15.3 \pm 5.37$  mg/dl;  $P < 0.001$ ). Die Ergebnisse waren bei der Subgruppe von Patienten ohne Lipidsenker (51.7%) tendenziell vergleichbar.

**Schlussfolgerungen:** Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zeigten im Vergleich zu Nierengesunden niedrigere Werte des HDL-C und höhere Werte der TG. Gleichzeitig ging die Abnahme der Nierenfunktion mit einer Zunahme des mittleren LDL-Partikeldurchmessers und einer zunehmenden Anreicherung der LDL-Partikel mit TG einher. Zusammen mit dem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachteten Anstieg des ApoC3, welches sowohl die Lipoprotein Lipase wie auch die Hepatische Lipase und damit die Aufnahme triglyceridreicher lipoproteinpartikel in die Leber hemmt, weist dies darauf hin, daß bei den betroffenen Patienten der Abbau der Remnants TG-reicher Lipoproteine verzögert ist. Hinweise auf eine bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgende Akkumulation von sdLDL fanden sich nicht.

## P266

### Detaillierte Analyse der Todesursachen von EHEC-HUS Erkrankten im Rahmen der Epidemie mit E.coli O104:H4 des Jahres 2011

G. Beutel<sup>1</sup>, R. Brunkhorst<sup>2</sup>, J. Kielstein<sup>1</sup>, . Studiengruppe<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

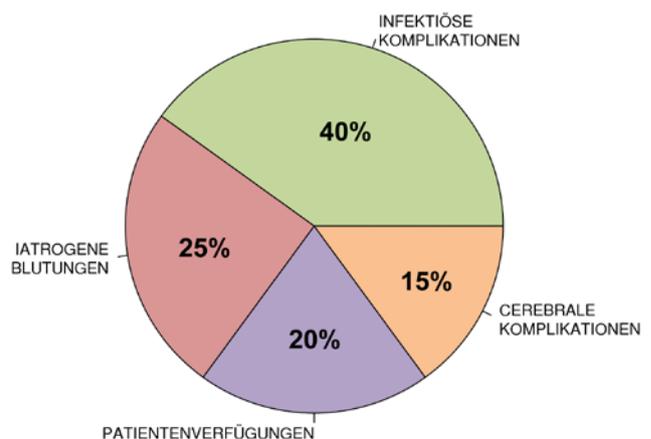
<sup>2</sup>Deutsches Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Berlin, Deutschland

<sup>3</sup>für das EHEC-HUS Register der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Deutschland

**Hintergrund:** Im Zeitraum zwischen Mai und Juli 2011 kam es zum größten Ausbruch von Erkrankungsfällen durch Infektion mit enterohämorrhagischem Escherichia coli (EHEC) des Serotyps O104:H4. Wesentliche Koordinaten der durchgeführten Therapien von 631 Patienten mit Hämolytisch Urämisches Syndrom (HUS) wurde im EHEC-HUS Register der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie erfasst.

**Methoden:** Von insgesamt 2.987 EHEC-Patienten (davon 733 mit HUS) wurden durch das beispiellose Engagement der Kolleginnen und Kollegen insgesamt 631 Patienten aus 74 Zentren im EHEC-HUS Register der DGfN dokumentiert. 491 der 631 Registerpatienten zeigten ein HUS, so dass durch das DGfN-Register 78% aller gesicherten HUS-Patienten erfasst werden konnten. Diese robuste Datengrundlage erlaubte eine Analyse der Todesursachen durch detaillierte Auswertung der Krankheitsverläufe derjenigen Patienten, die im Rahmen einer stationären Primärbehandlung verstarben. **Ergebnisse:** Ein letaler Verlauf wurde bei 20 Patienten identifiziert, so dass sich eine Gesamt mortalität von 4,1% ergibt, die unterhalb der Mortalitätsraten von O157:H7 EHEC-HUS Epidemien liegt. Verstorbene Patienten waren signifikant älter als überlebende (Mittelwert: 70 versus 45 Jahre,  $p < 0,001$ ). Weitere Unterschiede, z.B. demographische oder krankheitsspezifische Parameter, ergaben sich bei einem Vergleich der Gruppen nicht. Eine Kombinationstherapie aus Plasmaaustausch und Eculizumab ergab im Vergleich zur alleinigen Plasmapheresebehandlung keine signifikante Mortalitätsdifferenz (2,6% versus 3,7%). Eine formal höhere Mortalität (10,6%) zeigte die Gruppe der „best supportive care“-Patienten. Im Vergleich zu den Therapiegruppen muss hier relativierend das im Mittel 10 Jahre höhere Lebensalter und der höhere Anteil von Patienten mit Patientenverfügung und gewünschter Therapiebeschränkung/abbruch berücksichtigt werden. Führende Todesursache waren Infektionen (40%), gefolgt von Blutungen bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen (25%) und zerebralen Komplikationen (15%). Bei 20% Patienten wurde aufgrund Patientenverfügungen eine Therapiebegrenzung durchgeführt.

### LETALE KOMPLIKATIONEN BEI STEC-HUS PATIENTEN



**Zusammenfassung:** Als wesentlichster Risikofaktor im Rahmen der EHEC-HUS Epidemie zeigte sich das Patientenalter. Die hohe Rate an infektiösen Komplikationen unterstreicht, dass der gezielte Einsatz von Antibiotika bei bereits bestehendem HUS nicht zurückgehalten werden sollte. Zudem muss die hohe Frequenz an letalen Blutungskomplikationen (iatrogen) und Therapiebegrenzungen (Patient) als Haupttodesursachen wahrgenommen und adressiert werden.

**P267 Nephroprotective Effekte durch Barorezeptoraktivierungstherapie in chronisch niereninsuffizienten Patienten**

M. Wallbach<sup>1</sup>, L. Lehni<sup>1</sup>, C. Schroer<sup>1</sup>, H. Dihazi<sup>1</sup>, H. Helms<sup>1</sup>, G. Müller<sup>1</sup>, R. Wachter<sup>2</sup>, M. Koziol<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Deutschland  
<sup>2</sup>Georg-August-Universität Göttingen, Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland  
<sup>3</sup>Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

**Zielsetzung:** Arterielle Hypertonie und Nierenschädigung sind häufig miteinander assoziiert und stehen durch eine gemeinsame Sympathikusaktivierung in einer wechselseitigen pathophysiologischen Abhängigkeit. Eine pharmakologische Hemmung der Sympathikusaktivität übt einen präventiven Effekt auf die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effekte einer Sympathikushemmung durch die Barorezeptoraktivierungstherapie (BAT) auf die Nierenfunktion zu untersuchen.

**Methoden:** 30 Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie und arteriellem Blutdruck über dem Zielbereich wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Zur BAT wurde das Barostim neoTM-System der Firma CVRx mit individueller Adaptation der programmierten Parameter benutzt. Die exkretorische Nierenfunktion wurde durch Serumkreatinin, Cystatin C, MDRD Formel und Proteinurie vor Beginn sowie 6 Monate nach Beginn der BAT analysiert. **Ergebnisse:** Aktuell sind bereits 30 Patienten in die Studie eingeschlossen: 29 mit CKD, 16 mit hypertensiver Nephropathie, 11 mit diabetisch-hypertensiver Nephropathie und 2 mit IgA-Nephritis. 16 Patienten haben eine CKD Stadium 3 oder höher, darunter 3 mit einer terminalen Niereninsuffizienz Stadium 5D. Aktuell haben 16 Patienten die 6-Monats Visite beendet. Bis April 2014 werden alle 30 Patienten die Follow-up Visite durchlaufen haben. Der mittlere ambulante Blutdruck konnte durch die BAT signifikant von 122,9±16,3 auf 100,8±15,2 mmHg (p=0,05) gesenkt werden, während die Anzahl der eingesetzten Antihypertensiva von 6,5±1,5 auf 5,7±1,9 (p=0,05) reduziert werden konnte. Die Cystatin-C Werte tendierten zu niedrigeren Werten (1,54±0,65 mg/dl vs. 1,42±0,71mg/dl (p=0,24)), während die Werte für das Serumkreatinin sowie die eGFR (nach MDRD) stabil waren (1,34±0,75 vs. 1,40±0,95mg/dl (p=0,57), 65,67±31,3 vs. 64,60±32,1ml/min (p=0,76)). Die Proteinurie war ebenso wie die Albuminurie signifikant reduziert (Median 379,2 mg Protein/g Kreatinin (Q1 92,6mg Protein/g Kreatinin Q3 576,7mg Protein/g Kreatinin) vs. 157,9mg Protein/g Kreatinin (Q1 67,7; Q3 246,7); Median 88,1mg Albumin/g Kreatinin (Q1 20,8; Q3 354,0) vs. 46,0mg Albumin/g Kreatinin (Q1 24,3; Q3 104,7) (beide p<0,05)). **Schlussfolgerung:** Die BAT führt bei CKD-Patienten mit Proteinurie zu einer signifikanten Reduktion des peripheren arteriellen Blutdrucks. Obwohl man eine Abnahme innerhalb dieses Hochrisiko-Patientenkollektivs erwarten würde, wurde in der vorliegenden Studie ein Trend zur Verbesserung der exkretorischen Nierenfunktion sowie eine signifikante Reduktion der Proteinurie beobachtet. In Zukunft könnte die BAT eine additive therapeutische Option für CKD-Patienten mit Sympathikusüberaktivität darstellen.

**P268 Einfluss von Immunsuppressiva auf die Monozytenheterogenität bei nierentransplantierten Patienten**

J. Hundsdorfer<sup>1</sup>, K. Rogacev<sup>1</sup>, A. Zawada<sup>1</sup>, U. Sester<sup>1</sup>, D. Fliser<sup>1</sup>, G. Heine<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV; Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

Die häufigste Ursache für den Transplantatverlust bei allogenen nierentransplantierten Patienten stellt das Versterben des Empfängers mit funktionierendem Transplant dar. Kardiovaskuläre Ereignisse, welche durch eine beschleunigte Atherosklerose getriggert werden, sind die quantitativ führende Todesursache nierentransplantierten Patienten. Eine wichtige Rolle im Prozess der Atheroskleroseentstehung nierentransplantierten Patienten spielt eine Monozytendysfunktion, wobei das klassische (steroidbasierte) immunsuppressive Therapieregime eine Verschiebung der drei Monozytensubpopulationen - klassische CD14++CD16-, intermediäre CD14++CD16+ und nicht-klassische CD14+CD16++ Monozyten - bewirken. Vor allem den CD14++CD16+ Monozyten wird dabei eine proinflammatorische Rolle zugeschrieben. Inwieweit modernere Therapieregime, die auf Mykophenolatmofetil und mTOR-Inhibitoren fokussieren, mit Veränderungen der Monozytensubpopulationen einhergehen, sollte in der HOME ALONE Studie untersucht werden. HOME ALONE rekrutierte 159 nierentransplantierte Patienten, bei welchen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst und Monozytensubpopulationen durchflusszytometrisch bestimmt wurden. Von den 159 Patienten erhielten 27 Patienten mTOR-Inhibitoren, 107 Patienten Calcineurininhibitoren, 121 Patienten Mykophenolatmofetil / Mykophenolsäure, und 110 Patienten Steroide. Patienten unter Steroidtherapie weisen mehr Gesamtzahlen von Gesamtmonozyten, von klassischen und intermediären Monozyten auf, während die Zahl der nichtklassischen Monozyten vermindert ist (Tabelle). Die Einnahme von mTOR-Inhibitoren (Tabelle) und Mykophenolatmofetil / Mykophenolsäure (nicht dargestellt) beeinflusst weder die Gesamtzahl noch die Verteilung der Monozytensubpopulationen signifikant.

	Steroideinnahme (Mittelwert± Standardabweichung)	Keine Steroideinnahme (Mittelwert± Standardabweichung)	Signifikanz (p)
Gesamtmonozyten	735 ± 230	565 ± 214	p < 0,001
Klassische Monozyten	639 ± 202	461 ± 181	p < 0,001
Intermediäre Monozyten	37 ± 22	28 ± 16	p = 0,009
Nicht klassische Monozyten	58 ± 29	76 ± 41	p = 0,003
	mTOR- Inhibitoreinnahme (Mittelwert ± Standardabweichung)	Keine mTOR- Inhibitoreinnahme (Mittelwert ± Standardabweichung)	Signifikanz (p)
Gesamtmonozyten	705 ± 200	682 ± 245	p = 0,654
Klassische Monozyten	600 ± 174	586 ± 219	p = 0,761
Intermediäre Monozyten	38 ± 16	34 ± 22	p = 0,351
Nicht klassische Monozyten	67 ± 30	62 ± 34	p = 0,495

**Tab:** Vergleich der Monozytengesamtzahlen und der -subpopulationen mit Steroid- bzw. mTOR-Inhibitoreinnahme. Angegeben sind Absolutzahlen der Monozyten (Zellen/µl).

Die Daten der HOME ALONE Studie bestätigen zunächst, dass Steroide einen ausgeprägten Effekt auf die Verteilung der zirkulierenden Monozytensubpopulationen haben: unter Steroideinnahme kommt es zu einer signifikanten Zunahme der präsumptiv proatherosklerotischen intermediären Monozyten. Der Effekt von mTOR-Inhibitoren

auf die Monozytensubpopulationen hingegen erweist sich in therapeutischen Dosierungen als sehr gering. Eine longitudinale Nachbeobachtung der HOME ALONE Studienteilnehmer soll die klinische Relevanz dieser Ergebnisse überprüfen.

## Nephrologie 4

### P269

#### Einfluss von NSAIDs (Ibuprofen, Paracetamol und Diclofenac) auf die Nierenfunktion bei Hantavirus Nephritis

J. Schraut<sup>1</sup>, F. Keller<sup>2</sup>, T. Mertens<sup>3</sup>, J. duPrel<sup>4</sup>, O. Boy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum, Innere <sup>1</sup>, Nephrologie, Ulm, Deutschland

<sup>2</sup>Universität Ulm, Klinik Innere Medizin <sup>1</sup>, Nephrologie, Ulm, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Ulm, Institut für Virologie, Ulm, Deutschland

<sup>4</sup>Epidemiologie, Ulm, Deutschland

**Hintergrund:** Die Hantavirus Infektion verursacht neben algischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Myalgien, Lumbalgien auch eine Thrombopenie mit Makrohämaturie und konjunktivalen Einblutungen. Die Nephropathia Epidemica ist gekennzeichnet durch eine selbstlimitierte ödematöser interstitieller Nephritis. Durch den Gebrauch von Nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) könnte vermehrt ein Nierenversagen auftreten. **Patienten und Methoden:** Wir werteten explorativ über den Zeitraum von 2004 bis 2012 die Laborwerte, Anamnesebögen und Arztbriefe von 114 infizierten Patienten im Raum Schwäbische Alb aus. Es wurden alle Patienten erfasst bei denen eine Hantavirus Serologie angefordert und spezifische IgM-Antikörper als Hinweis auf eine akute Infektion nachgewiesen worden waren. **Ergebnisse:** In der multivariaten linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der verabreichten Menge an NSAIDs definiert als DDD (defined daily dose) und dem maximalen Kreatininwert (OR = 37,81; 95 % KI = 13,37-62,26; p = 0.003). Kein signifikanter Zusammenhang mit dem maximalen Kreatinin wurde jedoch, wie oftmals anders vermutet, mit der Viruslast, dem Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Thrombopenie, und der Laktatdehydrogenase gefunden. **Folgerung:** Bei Schmerzzuständen und Verdacht auf Hantavirus Infektion ist es von grosser Bedeutung nicht mit NSAIDs sondern mit anderen, nicht nephrotoxischen Analgetika wie beispielsweise Metamizol zu therapieren. Unser Ziel ist es auf diese in Endemiegebieten vermeidbare Bedrohung aufmerksam zu machen.

### P270

#### Fulminante Thrombembolie in die Transplantatnierenarterie aufgrund von Vorhofflimmern

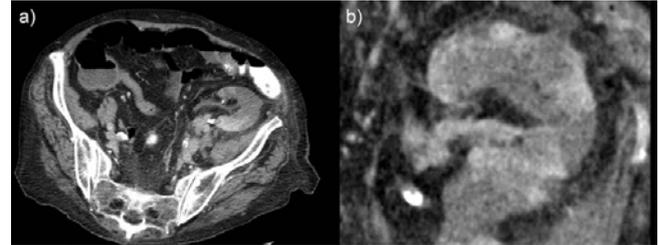
J. Müller-Deile<sup>1</sup>, A. Schwarz<sup>1</sup>, J. Menne<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Zentrale und periphere arterielle Thrombembolien sind bekannte Komplikationen bei Vorhofflimmern. Der Grund für die ungleiche Inzidenz der Thrombembolien in verschiedene Organe ist unbekannt. **Fallvorstellung:** Eine 79-jährige, 2001 nieren-transplantierte Patientin stellte sich mit abdominellen Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Oligurie vor. 3 Wochen zuvor war im Rahmen einer Cholezystektomie die zuvor aufgrund von Vorhofflimmern bestehende Antikoagulation mit Marcumar auf Aspirin umgestellt worden. Das Serum-Kreatinin der Patientin lag nach der Nieren-transplantation stabil um 130-150µmol/l (CKD G3b, A1). Am Aufnahme-tag der Patientin wurde ein Serum-Kreatinin von 304µmol/l gemessen. Des Weiteren bestand eine Leukozytose mit 17,5×10<sup>9</sup>/l, ein auf 33mg/l erhöhtes CRP und eine auf 1382U/l angestiegenes LDH. Eine antibiotische Therapie mit Ertapenem wurde begonnen

und ein Abdomen-CT durchgeführt. Hier zeigten sich multiple Infarkte der Transplantatnieren. Trotz der begonnenen Antikoagulation mit Heparin führte die Thrombembolie zu einem kompletten Funktionsverlust des Nierentransplantates mit der Notwendigkeit der Einleitung der Hämodialyse. Die Patientin verstarb einige Tage später.

**Abdomen-CT:** Transplantatniereninfarkt; axial (a); coronar (b)



**Schlussfolgerung:** Dies ist der erste Fallbericht einer fulminanten Thrombembolie in eine Transplantatnierenarterie aufgrund von Vorhofflimmern. Der Fall verdeutlicht, dass der Wechsel der Antikoagulation gravierende Folgen haben kann. Da sowohl die Nierentransplantationen als auch die Patientenzahlen mit Vorhofflimmern zunehmen, sollte bei abdominellen Schmerzen und Nierenfunktionsverschlechterung bei diesem Patientenkollektive eine Embolie in die Transplantatnierenarterie mit in die differenzialdiagnostische Überlegung einbezogen werden.

### P271

#### Manifestation eines Bartter-Syndroms im Erwachsenenalter als Ursache einer schweren hypokaliämischen Alkalose

T. Kuczera<sup>1</sup>, M. Gläß<sup>1</sup>, A. Heller<sup>1</sup>, R. Soldati<sup>1</sup>, P. Mertens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

**Kasuistik:** Eine 51 jährige Patientin (Größe 178 cm, Gewicht 87 kg) stellte sich mit Polyurie (6 l/Tag), Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust (-25 kg/3 Monaten) zur Abklärung im ambulanten Bereich vor. Laborchemisch fiel eine ausgeprägte Hypokaliämie von 2,5 mmol/l auf, die trotz oraler und intravenöser Kaliumsubstitution (bis zu 280 mmol/Tag) nicht korrigiert werden konnte. Die Abklärung in der Universitätsklinik ergab als klinische Befunde eine exsikkierte Patientin mit proximaler Muskelschwäche, die einen Hirsutismus bei late-onset Adrenogenetalem Syndrom aufwies. Laborchemische Befunde sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Parameter	Wert	Referenzbereich	Einheit	Parameter	Wert	Referenzbereich	Einheit
Serum				Sammelurin			
pH	7,48 +	7,35-7,43		Osmalalität	284	50- 1400	mmol/kg
pCO <sub>2</sub>	46,7	37,0 - 50,0	mmHg	Natrium	653 +	30-300	mmol/Zeit
BE	9,9 +	-2,0 - +3,0	mmol/l	Kalium	70	40-220	mmol/Zeit
Bikarbonat	33,4 +	21,0 - 26,0	mmol/l	Chlorid	553 +	110-250	mmol/Zeit
Natrium	135 -	135- 145	mmol/l	Calcium	14,03 +	2,50-7,50	mmol/Zeit
Kalium	2,9 -	3,50 - 5,10	mmol/l	Magnesium	12,15 +	2,50 - 8,50	mmol/Zeit
Chlorid	90 -	98- 107	mmol/l	Menge	7500		ml
Calcium	2,42	2,15 - 2,55	mmol/l	Sammelzeit	24		Std.
Magnesium	0,65 -	0,70-1,05	mmol/l				

Tabelle 1

**Laborwerte**

Als Differentialdiagnosen für eine Hypokaliämie konnten ein Diabetes insipidus (ADH im Serum normwertig, Urinosmolalität normwertig) Diuretikaabusus (Toxikologie negativ), chronisches Erbrechen (Chlorid im Sammelurin deutlich erhöht) sowie Gitelman Syndrom (Hypomagnesiämie, Calcium im Sammelurin deutlich erhöht) ausgeschlossen werden. Für eine Kalium-Verlust Niere ließ sich trotz ausführlicher Anamnese keine Schädigung eruieren, so dass die Diagnose eines Bartter-Syndroms gestellt wurde. Das Bartter Syndrom ist Folge einer Funktionsstörung der an der Natriumchlorid-Resorption beteiligten Ionen-Kanäle im proximalen Tubulussystem. Eine Unterteilung in Untertypen I bis V mit abweichender klinischer Präsentation erfolgte anhand der unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen. Die Konstellation einer hypokaliämischen Alkalose mit Hypomagnesiämie und Hypercalciurie ist mit einem Typ III Bartter Syndrom und Funktionsverlust der CIC-K2b Kanäle vereinbar. Diese autosomal rezessiv vererbte Erkrankung wird weitgehend durch Ausschluss anderer Ursachen diagnostiziert. Eine Therapie mit Prostaglandinsynthesehemmern (Indometacin, Coxibe), kaliumsparenden Diuretika (Spironolacton, Amilorid) und ACE-Inhibitoren kann eine funktionelle Besserung herbeiführen. Der therapeutische Erfolg nach Einleiten der Therapie (Indomethacin 25 mg 3x/Tag, Ramipril 2,5 mg 1x/Tag, Spironolacton 150 mg 1x/Tag) bestätigte die Diagnose, da Serumkaliumwerte innerhalb von zwei Tagen anstiegen und die Diurese auf ca. 2L/Tag abfiel. **Diskussion:** Eine erworbene Form des Bartter Syndroms ist nicht beschrieben, jedoch in dem vorliegenden Fall mit Manifestation im Erwachsenenalter wahrscheinlich. Mögliche Ursachen stellen eine Autoimmunreaktion mit Interferenz der CIC-K2b Kanalfunktion dar. In der Histologie fiel eine diffuse Anreicherung von Autoantikörpern in tubulärem Nierengewebe auf, was diese Hypothese unterstützt.

**P272****Translationales Mausmodell mit Glomerulosclerose und chronischem tubulointerstitiellen Schaden nach kurzzeitiger renaler Ischämie**

R. Greite<sup>1</sup>, S. Rong<sup>1</sup>, R. Chen<sup>1</sup>, A. Thorenz<sup>1</sup>, M. Jang<sup>1</sup>, H. Haller<sup>2</sup>, F. Güler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum Innere Medizin, Abteilung Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Innere Medizin, Abt. Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Hannover, Deutschland

Acute kidney injury (AKI) often occurs in context of sepsis, severe alterations in kidney perfusion during cardiovascular surgery and administration of nephrotoxic compounds and has an impact on morbidity, mortality and healthcare resources. Animal models can help elucidating complex pathophysiology of AKI to develop new therapeutic strategies. Common used models of ischemic AKI in mice show strain specific differences and vary in severity of injury. In this study we characterized acute and chronic kidney injury due to ischemia reperfusion injury (IRI) in the CD-1 outbred strain in comparison with the widely used C57Bl/6 mice. IRI was induced by transient clamping of the renal pedicle unilateral (left side) for 25, 35 and 45 minutes and bilateral for 25 and 35 minutes. Renal function parameters were measured at different timepoints (d1, d3, d7, d14, d21, d28). Glomerular filtration rate (GFR) and renal blood flow (RBF) were measured after 4 weeks by inulin/PAH-clearance prior to sacrifice. Kidney wet weight was measured and renal morphology was investigated using periodic acid schiff (PAS) and Masson Goldner staining. Expression of alpha smooth muscle actin (αSMA), fibronectin and collagen III was analyzed by immunohistochemistry (IHC). Lectin in vivo perfusion to visualize the peritubular capillary network was performed. AKI was clearly detected in CD-1 mice by 4 fold increase of serum-creatinine after 35 min at d1. Survival was 60% after 25 and 35min bilateral IRI of CD-1 mice and was higher than in C57Bl/6 mice with only 20% long term survival after 35 min of bilateral IRI. In the CD-1 mouse model kidney weight was reduced to 24 % of the contralateral

kidney after 35 min and 45 min unilateral IRI. Histologically, CD-1 mice after 35 and 45 min showed severe tubulointerstitial fibrosis but also glomerulosclerosis, as well as. In contrast C57Bl/6 mice showed only mild interstitial fibrosis, no tubular atrophy and no inflammation after 35min IRI. Only when prolonged IRI with 45min clipping time was installed severe tubulointerstitial fibrosis and substantial kidney volume loss occurred. By lectin in vivo perfusion we could show that peritubular capillary rarefaction correlated with tubular atrophy and fibrosis. **In conclusion:** CD-1 mice are very sensitive to hypoxic renal injury and develop glomerulosclerosis as well as progressive tubulointerstitial fibrosis already after short ischemia times. IRI in CD-1 mice is a promising animal model for investigating the relationship between AKI, CKD and hypertension.

**P273****Serologisches Profil von Patienten mit Idiopathischer Membranöser Glomerulonephritis**

A. Behnert<sup>1</sup>, B. Teng<sup>1</sup>, J. Müller-Deile<sup>1</sup>, A. Skoberne<sup>1</sup>, M. Fritzler<sup>2</sup>, M. Schiffer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Med. Hochschule Hannover, Nephrologie, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>University of Calgary, Calgary, Kanada

**Hintergrund:** Der Phospholipase A2 Rezeptor (PLA2R) wurde vor kurzem als Zielstruktur der Autoantikörpern von Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephritis (iMGN) entdeckt. Anti-PLA2R Antikörper sind sehr spezifisch für iMGN und werden nur zu einem kleinen Prozentsatz in Patienten mit sekundärer MGN gefunden. Die klinische Prognose von iMGN Patienten ist sehr unterschiedlich (spontane Remission vs chron. Nierenversagen vs persistierende Proteinurie ohne Progression). Wir ermittelten serologische Profile von 162 Patienten mit iMGN und verglichen die gefundenen Antikörperprofile mit denen normaler gesunder Individuen (NGI) um Faktoren zu identifizieren, die bei der Prognoseberechnung von Patienten mit iMGN helfen könnten. Methoden: Antikörper aus Serumproben von 162 iMGN Patienten wurden mit Hilfe von ELISA (DFS70,ACA,β2GPI), ALBIA (addressable laser bead immunoassay; Sm,U1RNP,SS-A,Ro52,SS-B,Scl-70,Jo-1,CENP-B,PMScl,PCNA) und C. lucilliae IIF (dsDNA) ermittelt. PLA2R Autoantikörper wurden mittels einem auf indirekte Immunfluoreszenz basierend Assays (CBA-IIF) von Euroimmun und einem hauseigenen ALBIA bestimmt. [Behnert et al., 2013] Ergebnisse: Die Frequenz von anti-PLA2R Antikörpern betrug 54%. Die Frequenz anderer Autoantikörper hingegen betrug einheitlich unter 2%. Lediglich anti-DFS70 Antikörper wurden mit einer Frequenz von 20% gefunden. Diskussion und Zusammenfassung: Die hier gefundene Prävalenz von anti-PLA2R Antikörpern entspricht der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit [Qin et al., 2011]. Die Frequenz der anderen Antikörper, einschließlich der anti-DFS70 Antikörper, ist vergleichbar mit dem, was aus NGI beschrieben ist. Folglich kommen diese Antikörper nicht als Biomarker in Betracht um einen Krankheitsverlauf vorherzusagen oder Subgruppen zu identifizieren. Im Vergleich zu systemisch Autoimmunerkrankten kommen anti-DFS70 Antikörper vermehrt in NGI vor, wohingegen anti-Ro52/TRIM21 Reaktivität als ein Marker für eine systemische Autoimmunerkrankung angesehen wird [Mahler et al., 2012]. Das Fehlen von anti-Ro52/TRIM21 und die hohe Prävalenz von anti-DFS70 Antikörpern bestätigt die Beobachtung, dass es sich bei iMGN um eine eher organspezifische Autoimmunerkrankung handelt.

**P274**

**Erfolgreiche Elimination von Amitriptylin und Tilidin durch High Cut-Off-Hämodialyse bei lebensbedrohlicher Mischintoxikation**

A. Bertram<sup>1</sup>, W. Kühn-Velten<sup>2</sup>, H. Suhling<sup>3</sup>, A. Schneider<sup>4</sup>, J. Kielstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

<sup>2</sup>Medizinisches Labor Bremen, Bremen, Deutschland

<sup>3</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie, Hannover, Deutschland

<sup>4</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

Das Antidepressivum Amitriptylin (Molekulargewicht 313 D, Proteinbindung 96%) und das Opioid Tilidin (Molekulargewicht 273 D, Proteinbindung 10%) gelten beide als nicht-dialysierbar. Neuere High Cut-Off Dialysefilter wurden bislang nicht zur Elimination dieser Substanzen genutzt. Im vorliegenden Fall einer Mischintoxikation mit Amitriptylin und Tilidin gelang uns die Elimination beider Substanzen mit einem High Cut-Off Filter. Eine 54-jährige Patientin wurde etwa 6 Stunden nach Einnahme einer unbekanntenen Menge an Amitriptylin und Tilidin in suizidaler Absicht stationär aufgenommen. Zum Aufnahmezeitpunkt war die Patientin komatös mit einem GCS von 5, es war kein Ansprechen auf Naloxon zu verzeichnen. Mit einem Blutdruck von 140/80 mmHg und einer Herzfrequenz von 94/min war die Patientin hämodynamisch stabil. Im EKG fand sich ein breiter QRS-Komplex (134 ms) und ein verlängertes QTc-Intervall (517 ms), was ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien darstellt. Aufgrund des klinischen Zustandes der Patientin begannen wir eine 5-stündige Hämodialyse mit einem High Cut-Off Ultraflux® EMIc2-Dialysefilter (Polysulfon; 1,8 m<sup>2</sup>) und einem Dialysat- und Blutfluss von 300 ml/min. Eine Slow extended Hämodialyse folgte unmittelbar danach. Plasmaspiegel beider Substanzen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt, zusätzlich wurden Proben vor und hinter dem Dialysefilter entnommen. Die erfolgreiche Elimination von Amitriptylin und Tilidin konnte auf drei Arten gezeigt werden: (a) die Dialysator-Clearance betrug 58 ml/min für Amitriptylin und 67 ml/min für Tilidin; (b) die Plasmaspiegel von Amitriptylin wurden durch die Behandlung um 41% und die von Tilidin um 27% gesenkt, während die entsprechenden Metabolite nach der Dialyse durch fortgesetzte Metabolisierung und Rückverteilung wieder deutlich anstiegen; (c) innerhalb von 6 Stunden nach Therapiebeginn erlangte die Patientin wieder das Bewusstsein und konnte nach 3 Tagen zur weiteren Therapie in eine Psychiatrie verlegt werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die High Cut-Off-Dialyse ein geeignetes Verfahren zur beschleunigten Giftelelimination in Fällen lebensbedrohlicher Intoxikationen mit Amitriptylin und/oder Tilidin darstellt, die nach bisherigem Kenntnisstand mittels konventioneller Hämodialyse nicht behandelbar sind.

**P275**

**Intraindividuelle Variabilität von Knochenbiopsien an drei verschiedenen Lokalisationen - Erlaubt die Beckenkammbiopsie eine Aussage zum osteoporotischen Frakturrisiko?**

M. Patecki<sup>1</sup>, G. Schramek<sup>2</sup>, C. Neunaber<sup>3</sup>, J. Kielstein<sup>1</sup>, H. Kielstein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Hannover, Deutschland

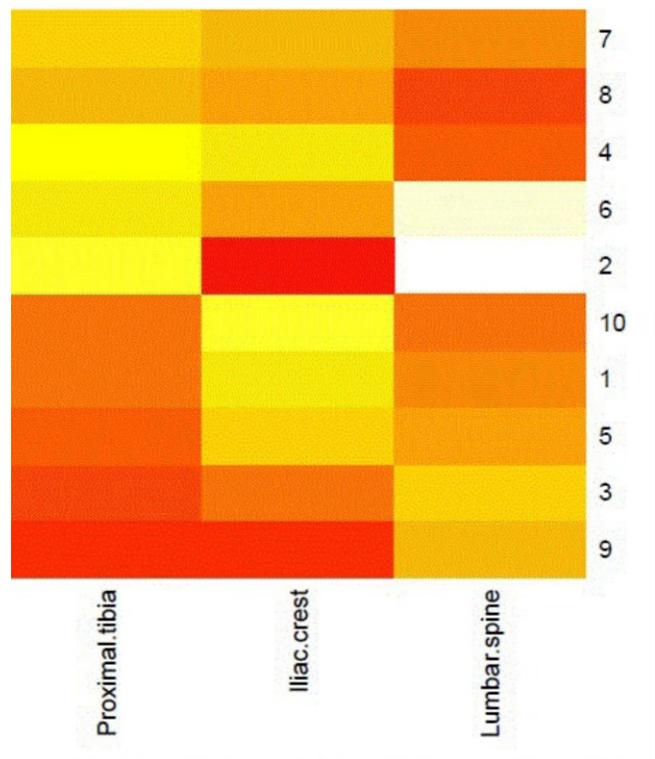
<sup>2</sup>Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Med. Fakultät, Halle (Saale), Deutschland

<sup>3</sup>Experimentelle Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

**Hintergrund:** Die Knochenbiopsie aus dem Beckenkamm ist der Goldstandard in der Diagnostik von Knochenstoffwechselerkrankungen bei chronischer Niereninsuffizienz. In der Knochenhistologie wird neben Knochenturnover und Mineralisation, das trabekuläre Knochenvolumen ermittelt, dessen Verminderung Kennzeichen

der Osteoporose ist und mit einem erhöhten Frakturrisiko korreliert. Ob die Knochenhistologie einer Beckenkammprobe mit der Histologie der Lendenwirbelsäule oder der langen Röhrenknochen korreliert, ist bisher nicht detailliert untersucht worden. **Methoden:** Von 12 Körperspendern wurden parallel drei Knochenstanzen am Beckenkamm (Spina iliaca posterior superior), an der Tibia, und einem Lendenwirbelkörper (LWK 4-5), entnommen. In jeder Knochenprobe wurden die Spongiosafläche (bone area = B.Ar), Gewebefläche (tissue area = T.Ar), sowie der Spongiosaumkreis (bone perimeter = B.Pm) mittels digitaler Mikroskopie gemessen und der Anteil an mineralisiertem Spongiosaknochen in Prozent (trabecular bone volume = BV/TV), entsprechend der Standardnomenklatur der Knochenhistomorphometrie errechnet. **Ergebnisse:** Die BV/TV - Mittelwerte der drei Körperregionen aller Körperspender waren vergleichbar und betragen am Beckenkamm 16,42 % (SD 8,31 %), an der proximalen Tibia 24,36 % (SD 17,14 %) und an der Lendenwirbelsäule 19,63 % (SD 12,36 %). Die Abbildung, in der BV/TV farbkodiert im Sinne einer „heat-map“ dargestellt ist, illustriert jedoch, dass es erhebliche intraindividuelle Unterschiede des Trabekelvolumens in den drei Knochenregionen gibt. **Fazit / Ausblick:** Die erheblichen Schwankungen des histomorphometrisch bestimmten Trabekelvolumens in Abhängigkeit von der Lokalisation der Knochenstanze lassen erklären, warum die Knochenhistologie des Beckenkamms patientennahe Endpunkte (Fraktur LWS / Schenkelhals) nicht zwingend voraussagt. Klinikern muss diese Limitation der etablierten Methode der Knochenstoffwechselfeldiagnostik bei chronischer Niereninsuffizienz bewusst sein, insbesondere, wenn aufgrund des Biopsiebefundes Osteoporosetherapien verordnet werden sollen.

*Wir planen die knochenhistologischen Befunde mit denen radiologischer Diagnostik (Knochendichtemessung) und mit Belastungsuntersuchungen (Frakturinduktion) zu überprüfen.*



## P276

**Vergleich von echokardiographischen und laborchemischen Parametern als Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse bei CKD**K. Untersteller<sup>1</sup>, S. Seiler<sup>1</sup>, K. Rogacev<sup>1</sup>, I. Emrich<sup>1</sup>, C. Lennartz<sup>1</sup>, D. Fliser<sup>1</sup>, G. Heine<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg/Saar, Deutschland

**Hintergrund:** Die chronische Nierenerkrankung (CKD: „chronic kidney disease“) ist ein weltweit zunehmendes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem mit einer geschätzten weltweiten Prävalenz von aktuell ca. 10%. Die CKD ist mit einer massiv erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert. Zur Vorhersage dieser kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei CKD Patienten konkurrieren laborchemische (NT-pro-BNP) und echokardiographische (linksatrialer Volumenindex und linksventrikulärer Massenindex) Prädiktoren. In der CARE for HOME Studie soll erstmals eruiert werden, ob laborchemische und echokardiographische Prädiktoren einen additiven Vorhersagewert haben. **Methoden:** Die CARE for HOME Studie rekrutierte bislang 402 CKD Patienten in den GFR Kategorien G2 – G4, bei denen neben traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren NT-pro-BNP im Plasma bestimmt und echokardiographisch der linksatriale Volumenindex (LAVI) und die linksventrikuläre Muskelmasse (LVMI) bestimmt wurden. Die Patienten wurden über  $2,5 \pm 1,3$  Jahre hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, Apoplex, koronare / zerebrovaskuläre / peripher-arterielle Revaskularisation; Todesfälle jedweder Genese) nachverfolgt. Mittels Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regression wurde die prognostische Bedeutung von Plasma-NT-pro-BNP und Echoparametern einerseits univariat, andererseits multivariat eruiert. **Ergebnisse:** Erwartungsgemäß war eine geringe eGFR sowohl mit NT-pro-BNP ( $r = -0,566$ ;  $p < 0,001$ ) als auch mit LAVI ( $r = -0,223$ ;  $p < 0,001$ ) und LVMI ( $r = -0,160$ ;  $p = 0,001$ ) assoziiert. In der Kaplan-Meier-Analyse waren nach Stratifizierung der CKD Patienten in Quartile sowohl ein erhöhtes Plasma-NT-pro-BNP (log rank  $p < 0,001$ ) als auch ein erhöhter LAVI ( $p = 0,003$ ) und LVMI ( $p < 0,001$ ) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein kardiovaskuläres Ereignis assoziiert. Bei der Cox-Regressionsanalyse blieb nach Adjustierung für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Nierenfunktion jedoch nur NT-pro-BNP (HR 4. vs 1. Quartile: 3,495,  $p = 0,011$ ), nicht jedoch LVMI (HR 4. vs 1. Quartile: 1,946;  $p = 0,128$ ) respektive LAVI (HR 4. vs 1. Quartile: 0,645;  $p = 0,311$ ) unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse. **Schlussfolgerung:** In einer großen Kohorte chronisch nierenkranker Menschen erbringt die routinemäßige Bestimmung von echokardiographischen Parametern somit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse keine additiven Informationen über das NT-pro-BNP hinaus.

## P277

**A rare case of malignant atrophic papulosis (Köhlmeier-Degos syndrome) in a patient with overlap syndrome**A. Brinkhoff<sup>1</sup>, J. Korth<sup>1</sup>, U. Hillen<sup>2</sup>, B. Wilde<sup>1</sup>, U. Eisenberger<sup>1</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, O. Witzke<sup>1</sup>, A. Mitchell<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Nephrology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland<sup>2</sup>Department of Dermatology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Malignant atrophic papulosis (MAP) is an extremely rare systemic autoimmune disease, independently described by Köhlmeier and Degos et al., with less than 200 cases reported worldwide. MAP affects the small arteries (synonyms: Köhlmeier-Degos syndrome, papulosis maligna atrophicans) and mainly manifests itself in the skin, gastrointestinal tract, and nervous system. Initially a necrotizing papulous dermatosis appears. Generalised disease with infarcted necroses in internal organs has a 50% mortality in 2-3 years. Skin lesions are almost pathognomonic while histology varies. Since clinical symptoms

and histological findings overlap with other autoimmune disorders it has been argued that MAP is not an entity in itself but possibly a variant of systemic lupus. While therapy with corticosteroids seems to be ineffective, cures have been reported following application of eculizumab and treprostinil. We report the case of a 30-year old woman who presented with fever, anorexia, night sweat, bicytopenia, hypocomplementemia, colics, historical pericarditis, persistent atrial fibrillation, thrombangiitis and Raynaud symptoms of her hands. The patient was a smoker. Serological findings included high levels of ANCA, U1RNP and dsDNA as markers of mixed connective tissue disease. However, skin lesions at the shoulder, rump and her knees were characteristic of MAP. Histopathology showed collagen fibres with mucin accumulations in the deeper layers of the dermis with small vessels occluded by fibrin thrombi also in keeping with atrophic papulosis. The pathogenesis of Köhlmeier-Degos syndrome remains unclear. Factors involved seem to be combinations of vasculitis, coagulopathy and primary dysfunction of the endothelial cells. It has been suggested that viral or bacterial infections could act as a trigger the endothelial damage. Interestingly we found an endo- and ectocervical HPV-infection and an intestinal infection with blastocystis hominis as possible triggers of the cellular and humoral immune response. Antimicrobial therapy with metronidazole was initiated for the blastocystis infection because of persistent diarrhoea. Sildenafil was initiated to promote small vessel perfusion. Prednisone was started at a dose of 40 mg/day since it is highly effective in lupus and overlap syndromes. Systemic anticoagulation was initiated because of atrial fibrillation and the patient was advised to quit smoking. Under the combined medications skin lesions and signs of finger ischemia resolved. The diarrhoea ceased and the patient was dismissed in good clinical condition. Since immunosuppression has rarely been reported to be successful in patients with MAP and systemic involvement can occur at any time of the disease our patient needs to be monitored closely.



## P278

### CD3-Kontrastmittel-gestützter Ultraschall zur Diagnostik der akuten Abstoßung im renalen Transplantationsmodell der Ratte

A. Grabner<sup>1</sup>, D. Kentrup<sup>1</sup>, H. Pawelski<sup>1</sup>, M. Mühlmeister<sup>1</sup>, H. Pavenstädt<sup>1</sup>, E. Schlatter<sup>1</sup>, K. Tiemann<sup>2</sup>, S. Reuter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik D, Universitätsklinikum Münster, Experimentelle Nephrologie, Münster, Deutschland

<sup>2</sup>Isar Herz Zentrum, Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, München, Deutschland

**Einleitung und Zielsetzung:** Trotz moderner Immunsuppressiva und zeitgemäßer Diagnostik stellt die akute Transplantatabstoßung ein Problem dar, das sich negativ auf die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben auswirkt. Die Biopsie-gestützte Histologie ist der Goldstandard zur Diagnosestellung der akuten Abstoßung, birgt als invasiver Eingriff jedoch zahlreiche Risiken und ist bei antikoagulierten Patienten problematisch. Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung des Kontrastmittel-gestützten Ultraschalls unter Verwendung von anti-CD3-markierten Microbubbles zur Detektion und Differentialdiagnostik der akuten Abstoßung in unterschiedlichen renalen Schädigungsmodellen der Ratte zu evaluieren.

**Methoden:** Uninephrektomierte, allogene nierentransplantierte Ratten (LBN auf Lewis) wurden am 4. postoperativen Tag (POD4) anti-CD3 Antikörper-markierte Microbubbles i.v. appliziert. Mittels Kleintierultraschall wurde die Akkumulation Antigen-Antikörper-gebundener Microbubbles im Nierentransplantat und der gesunden Eigenniere quantifiziert. Syngen transplantierte Nieren (LBN auf LBN), Nieren mit Ischämie/Reperfusionsschaden und Nieren mit akuter Calcineurin-inhibitortoxizität dienten als weitere Kontrollen. Die Signalstärke der Ultraschallmessung wurde schließlich mit dem histologisch quantifizierten Grad der Abstoßung (Banff Score, CD3 Färbung) korreliert.

**Ergebnisse:** Ratten mit akuter Allograftrejektion zeigten am POD4 eine signifikante Anhäufung gelabelter Microbubbles in der allogenen Transplantatnieren (3,90 ± 0,50 A.U. p<0,05,) im Vergleich zur gesunden Eigenniere (0,26 ± 0,05 A.U., n=4-8 in allen Gruppen). Syngen transplantierten Nieren ohne Rejektion (1,31 ± 0,37 A.U.), Nieren mit akuter Cyclosporin A Toxizität (0,12 ± 0,04 A.U.), bzw. akutem Ischämie/Reperfusionsschaden (0,99 ± 0,28 A.U.) zeigten keine signifikanten Veränderungen. In allen Nierenschädigungsmodellen korrelierte die Signalstärke des Kontrastmittelgestützten Ultraschalls signifikant mit der histologischen Quantifizierung des Lymphozyteninfiltrates.

**Schlussfolgerungen:** Kontrastmittel-gestützter, anti-CD3Antikörper-vermittelter Ultraschall erlaubt neben einer frühen und spezifischen Diagnosestellung, die nicht-invasive Unterscheidung der akuten Allograftrejektion von akuter Calcineurin-inhibitortoxizität und Ischämie/Reperfusionsschaden. Diese Methode bietet bei einfacher Translation in die Klinik relevantes Potential, um die akute Abstoßung früh und nicht-invasiv zu detektieren und eventuell im Verlauf ein therapeutisches Ansprechen zu monitoren.

## Nephrologie 5

## P279

### Minimalinvasive Tumortherapie mittels Radiofrequenzablation in einer Transplantatnieren

B. Feustel<sup>1</sup>, A. Dittrich<sup>1</sup>, H. Gröne<sup>2</sup>, E. Gröne<sup>3</sup>, J. Ricke<sup>4</sup>, A. Heller<sup>1</sup>, P. Mertens<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Endokrinologie und Diabetologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>2</sup>German Cancer Research Center, Cellular & Molecular Pathology, Heidelberg, Deutschland

<sup>3</sup>Deutsches Krebsforschungszentrum, Abteilung für zelluläre und molekulare Pathologie, Heidelberg, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg, Deutschland

**Kasuistik:** Ein 50-jähriger nierentransplantierte Patient wurde zur Abklärung rezidivierender Fieberschübe stationär aufgenommen. Als Ursache wurde eine Miliartuberkulose der Pulmo eruiert, so dass die Immunsuppression reduziert wurde und eine tuberkulostatische Therapie nach Leitlinien (2 Monate: Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, danach 4 Monate: Isoniazid, Rifampicin) über 6 Monate appliziert wurde. Bei reduzierter Immunsuppression undulierten die Nierenretentionswerte, so dass biopsisch eine Abstoßungsreaktion ausgeschlossen wurde. Als Zufallsbefund stellte sich in dem Biopsiegewebe randständig ein hochdifferenziertes Nierenzellkarzinom dar. Die Transplantatnieren hatte der Patient in den 80iger Jahren erhalten. Die Funktion war deutlich eingeschränkt (Stadium 4 K/DOQI, eGFR 20ml/min). Sonographisch fiel eine scharf begrenzte echoreiche, nicht homogene Raumforderung im mittleren Drittel des Nierenparenchyms auf (14x16x16mm) auf. In der Nachbeobachtung zeigte sich ein Tumorwachstum auf 27x26x20mm innerhalb von 9 Monaten. Bei drohendem Nierenfunktionsverlust durch Nierenteilresektion lehnte der Patient diese ab. Als alternative Behandlungsmöglichkeit wurde eine CT-gestützte Radiofrequenzablation als „minimal“-invasives Verfahren zur lokalen Tumortherapie durchgeführt. Hierbei wird durch perkutanen Hochfrequenzstrom Hitze entfaltet und Gewebeuntergang (Nekrose) induziert. Die Prozedur erfolgte komplikationslos unter Analgesie, Verlaufswerte bestätigten eine stabile Transplantatnierenfunktion. Entzündungswerte (CRP, Leukozyten) stiegen nicht an, ein natives MRT ergab keine Einblutung im Ablationsareal. Schlussfolgerung: Bei deutlich fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung und Diagnose eines Nierenzellkarzinoms kommt die Radiofrequenzablation als „minimal“-invasive therapeutische Option in Frage. In dem vorliegenden Fall ist die Organzugänglichkeit aufgrund der Transplantation erleichtert. Eine Langzeitbeobachtung wird zeigen, ob die Intervention kurativ war.

## P280

### Narbenhernien und Wundheilungsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz

A. Heller<sup>1</sup>, M. Haase<sup>2</sup>, P. Mertens<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik Magdeburg, Nephrologie / Endokrinologie, Güsten, Deutschland

<sup>2</sup>Otto von Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten & Bereich Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

**Zielstellung:** Urämie kann durch verzögerte und gestörte Bildung von Granulationsgewebe Wundheilungsstörungen verursachen und Narbenhernien begünstigen. Wir untersuchten den Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz (CNI) auf die Prävalenz von Narbenhernien sowie auf die Inzidenz von postoperativen Wundheilungs-

störungen. Methoden: Es wurden 251 elektiv für einen allgemein-chirurgischen Eingriff aufgenommenen Patienten der Status einer CNI und einer Narbenhernie sowie bekannte Einflussfaktoren einer Narbenhernienentwicklung erfasst. Postoperativ beobachteten wir diese Patienten auf die Entwicklung von Wundheilungsstörungen und erhoben Daten zum Outcome. Ergebnisse: CNI war ein unabhängiger Risikofaktor für eine Narbenhernie (OR 3,1 [95%CI 1,3-6,8];  $p=0,007$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Adipositas und der Prävalenz von Narbenhernien (OR 2,8 [95%CI 1,3-5,2];  $p=0,003$ ). Prospektiv entwickelten Patienten mit CNI häufiger Wundheilungsstörungen (OR 2,3 [95%CI 0,89-5,8];  $p=0,026$ ). Schlussfolgerung: Chronische Niereninsuffizienz ist mit postoperativer Wundheilungsstörung assoziiert und ein unabhängiger Risikofaktor für Narbenhernien.

## P281

### IgG4-assoziierte Nephritis als Ursache für subakutes Nierenversagen und tubulärer Proteinurie

D. Greinert<sup>1</sup>, M. Girndt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KIM<sup>2</sup>, Uniklinik Halle, Nephrologie, Halle, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Halle, Deutschland

#### Kurzfassung:

**Einleitung:** IgG4-assoziierte Erkrankungen fanden erstmals als Autoimmunpankreatitis (Typ I) Beachtung, weitere Organmanifestationen wurden beschrieben. **Kasuistik:** 72-jähriger Patient (Größe: 190cm, Gewicht: 82,6 kg, BMI 22,9 kg/m<sup>2</sup>, RR 135/84 mmHg) mit COPD wurde stationär aufgenommen mit Gewichtsverlust unklarer Ätiologie ohne B-Symptomatik mit peripheren Ödemen. Laborchemisch zeigte sich ein (sub)akutes Nierenversagen (Kreatinin 403, GFR 12,76), tubuläre Proteinurie, Hypalbuminämie, normozytäre Anämie und leichtgradiger sekundärer Hyperparathyreoidismus. Im Serum waren Gamma-Globuline erhöht, kein Nachweis freier Leichtketten. Nephrotoxische Medikamenten wurden negiert. Tumorsuche blieb unauffällig. Autoantikörper waren negativ, Complement im Normbereich. Knochenmarkpunktion ohne pathologischen Befund. Bei sonographisch beidseits erheblich vergrößerten Nieren erfolgte eine Nierenbiopsie, die Tubulusatrophie, interstitielle Fibrose (90%) und lymphoplasmazelluläre interstitielle Nephritis mit IgG4 positiven Plasmazellen (20 pro GF) zeigte. Bei erhöhter IgG4-Serumkonzentration (IgG4 6,2 %; Gesamt-IgG 19,2 %, IgG gesamt/IgG4-Ratio: 3,0) wurde eine IgG4-assoziierte Nephritis diagnostiziert. Unter Steroidtherapie fielen bis zur Entlassung Serum-Kreatinin (188 µmol/l) und Proteinurie (0,74 g/d) ab. **Schlussfolgerung:** IgG4-assoziierte Erkrankungen mit renaler Manifestation sind eine relevante Differentialdiagnose bei (sub)akutem Nierenversagen mit tubulointerstitieller Nephritis.

## P282

### Immunglobuline G als Therapieoption bei prolongierter Norovirusinfektion nach Nierentransplantation

M. Volsek<sup>1</sup>, S. Herget-Rosenthal<sup>2</sup>, A. Kribben<sup>3</sup>, O. Witzke<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Duisburg Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Rote Kreuz Krankenhaus Bremen GmbH, Bremen, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum Essen-Duisburg, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

**Zielstellung (Purpose):** Durch Noroviren verursachte Enteritiden zeigen bei immunsupprimierten Patienten häufig einen prolongierten Verlauf. Noch nach Monaten bis Jahren kann der Nachweis der Virus-RNA im Stuhl erfolgen. Spezifische Therapien gegen das Norovirus stehen aktuell nicht zur Verfügung. Bisher werden akute Infektionen symptomatisch behandelt. Immunglobuline können als The-

rapiealternative in Betracht gezogen werden. **Methode (Methods):** In diesem CaseReport möchten wir eine mögliche Therapieoption bei Norovirusdauerasscheidern durch den Einsatz von Immunglobulinen aufzeigen. **Ergebnisse (Results):** Wir berichten über zwei nierentransplantierte Patienten/Innen mit einer immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednison. Beide Patienten erkrankten an einer Norovirusinfektion mit plötzlich auftretenden Diarrhoen, sowie Übelkeit und Erbrechen. Eine der Patienten zeigte rezidivierende Diarrhoen. Der andere Patient war nach Ablauf der akuten Enteritis beschwerdefrei. Bei beiden Patienten konnte mittels PCR der Nachweis von Norovirus-RNA im Stuhl erfolgen. Bei beiden Patienten wurde aufgrund der chronifizierten Norovirusinfektion die aktuelle immunsuppressive Therapie reduziert. Aufgrund einer chronisch humoralen Abstoßung wurde eine der Patienten mit Immunglobulin G (Gamunex® 10% kumulativ 260g a 3 Zyklen) eingesetzt. Unter dieser Therapie zeigte sich allmählich eine Besserung der Diarrhoen bei weiterhin positivem Nachweis von Noroviren in der PCR. Nach erneuter Therapie mit Immunglobulin G konnte das Norovirus nach 3 Monaten weiterhin werden. Eine Exazerbation des Infektes wie zu Beginn der Erkrankung konnte nach Abschluss der Behandlung nicht beobachtet werden. Bei dem zweiten Patienten verlief die Nierentransplantation bis auf die Dauerauscheidung der Norovirus-RNA komplikationslos. Da der Patient hierdurch seinen derzeitigen Beruf nicht ausüben konnte, behandelten wir den Patienten mit Immunglobulin G (Intratec® 60g über 3 Tage). Vier Wochen nach Behandlung konnte die Norovirus-RNA im Stuhl nicht nachgewiesen werden. **Schlussfolgerung (Conclusion):** Aufgrund der immunsuppressiven Therapie sind transplantierte gefährdet das Norovirus dauerhaft auszuschneiden. Immunglobulin G kann insbesondere bei immunsupprimierten Patienten leiden haben als Therapie zum Einsatz kommen.

## P283

### Kraftausdauertraining während Dialyse: Sturzprophylaxe und Mobilitätssteigerung

I. Fuhrmann<sup>1</sup>, A. Daul<sup>1</sup>, S. Degenhardt<sup>1</sup>, R. Krause<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Deutsche Ges.Rehabilitationssport f.chron.Nierenkranke e.V., Berlin, Deutschland

<sup>2</sup>Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation, Nierenzentrum Berlin-Moabit, Berlin, Deutschland

**EINFÜHRUNG UND FRAGESTELLUNG:** Dialysepatienten haben infolge urämischer Myo- und Polyneuropathie verminderte Muskelkraft und eine erhöhte Sturzgefährdung. - Ziel dieser multizentrischen Studie war es zu überprüfen, in wieweit unter einem strukturierten Kraftausdauertraining während der Hämodialyse Kraft und Mobilität sich verbessern. **PATIENTEN UND METHODIK:** 46 chron. HD-Patienten [28-85 J., 59% > 60 J.] trainierten 2-mal wöchentlich über 26 Monate. Das Training war strukturiert in: 48% Ausdauer (Bettergometrie) und 52% Kraft-/Gewichtstraining, eingeschlossen Koordinations- und Flexibilitätsübungen. - Vor- u. nachher wurden kontrolliert: Timed-Stand-up-and-Go Test, 1-Min-Sit-to-Stand-to-Sit Test, max.Ergometerleistung und SF-36-Fragebogen. **ERGEBNISSE:** Alle Funktionstests verbesserten sich signifikant (Mediane;  $p < 0,05$ ): Stand-up-and-Go [SuG]: +18%, Sit-to-Stand [StS]: +13.5%, Ergometrie [Ergo]: + 16.7%. Im SF-36 fanden sich signifikante Korrelationen von Physical Component Score [PSC] zu SuG ( $r^2 = 0,062$ ), StS ( $r^2 = 0,102$ ), Ergo ( $r^2 = 0,014$ ); ebenso bestehen positive Korrelationen zwischen Trainingshäufigkeit und PCS ( $r=0,677$ ) und auch Mental Component Score [MCS] ( $r=0,411$ ). **ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK:** Strukturiertes Kraftausdauertraining während Dialyse verbessert signifikant Kraft und Mobilität und damit wichtige funktionelle Fähigkeiten im Alltagsleben (z.B. bezüglich Sturzgefährdung, Treppensteigen, Einkaufen). - Die Patienten empfinden dies auch subjektiv deutlich; das Ausmaß der Verbesserung korreliert mit der Trainingsintensität. - Strukturiertes Training bei der Dialysebehandlung ist somit eine effektive Maßnahme, um die

Folgen der urämischen Myopathie und Polyneuropathie zu verbessern und damit Selbständigkeit und Lebensqualität zu verbessern sowie Kosten zu senken.

## P284

### Akute Nierenschädigung nach kardiochirurgischem Eingriff: Tubulärer Schädigungsmarker und genetische Prädisposition

A. Dittrich<sup>1</sup>, J. Kube<sup>1</sup>, C. Albert<sup>2</sup>, A. Haase-Fielitz<sup>3</sup>, P. Mertens<sup>4</sup>, M. Haase<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie, Magdeburg, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik für Nieren und Hochdruckerkrankungen, Magdeburg, Deutschland

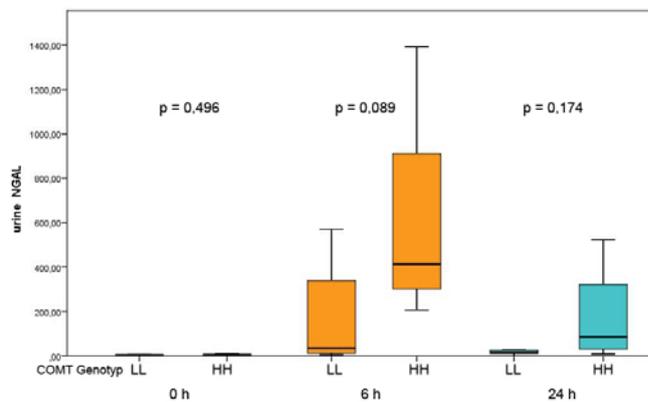
<sup>3</sup>Universitätsklinik Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

<sup>4</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten & Bereich Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

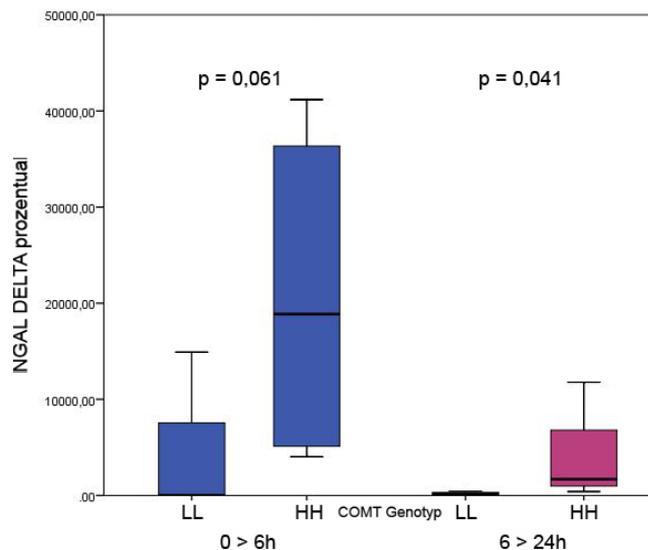
<sup>5</sup>Otto von Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Magdeburg, Deutschland

**Einleitung:** Bei 195 Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, wurden Genotypen der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) bestimmt und hinsichtlich der Entwicklung einer akuten Nierenschädigung untersucht. Es konnte gezeigt werden - wie auch in einer früheren, unabhängigen Kohorte -, dass Patienten mit dem COMT LL-Genotyp (niedrig-aktive Enzymform, höchste Katecholaminkonzentration im Serum) häufiger einen ausgeprägteren akuten postoperativen Nierenfunktionsverlust (GFR Abfall und höhere Inzidenz von Nierenersatztherapie) aufwiesen als HL- (mittlere Enzymaktivität) oder HH-Träger (hohe Enzymaktivität). **Fragestellung:** Ist der postoperative akute Tubulusschaden bei Patienten mit LL-Genotyp ausgeprägter als bei Patienten mit HH-Genotyp?

**Material und Methoden:** Es folgte die Bestimmung von Urin-NGAL als Biomarker für akute Tubulusschädigung zum Zeitpunkt 0 h (kurz vor Narkoseeinleitung) sowie 6 h und 24 h nach Start der Herz-Lungenmaschine. Die Einteilung der Patientengruppen erfolgte entsprechend ihres COMT-Genotyps und gemäß den RIFLE-Kriterien für akute Nierenschädigung. **Ergebnisse:** 22 Patienten entwickelten eine postoperative akute Nierenschädigung (LL=8/45, HL=10/109, HH=4/41). Nach 6 Stunden zeigte sich bei Patienten mit einer akuten Nierenschädigung ein signifikanter Anstieg der Urin-NGAL-Konzentration ( $p=0,003$ ). COMT LL-Träger zeigten, trotz einer höheren Inzidenz für einen akuten Nierenfunktionsverlust, niedrigere NGAL-Werte im Vergleich zu COMT HH-Trägern, wobei sich aufgrund niedriger Fallzahl eine statistische Signifikanz nur für den NGAL-Anstieg von 0 nach 24 h nachweisen ließ (Abb. 2). **Schlussfolgerung:** Die genetische Prädisposition für eine akute Nierenschädigung nach einem kardiochirurgischen Eingriff bei COMT-LL-Trägern scheint funktionseller Natur zu sein (Absenkung der glomerulären Filtrationsrate) während sich ein laborchemisch weniger ausgeprägter Hinweis für einen akuten Tubulusschaden im Vergleich zu COMT HH-Trägern ergab. Die Ergebnisse sollten in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.



NGAL Absolutwerte für COMT LL- und HH-Genotypen



Delta NGAL im zeitlichen Verlauf

## P285

### SAH- ein neuer nicht traditioneller Risikofaktor?

I. Emrich<sup>1</sup>, A. Zawada<sup>1</sup>, K. Rogacev<sup>2</sup>, S. Seiler<sup>1</sup>, R. Obeid<sup>3</sup>, J. Geisel<sup>4</sup>, D. Fliser<sup>5</sup>, G. Heine<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV; Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Homburg, Deutschland

<sup>3</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Zentrallabor, Homburg, Deutschland

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

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

<sup>6</sup>Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin IV - Nephrologie, Homburg, Deutschland

**Hintergrund:** Chronisch nierenkranke Patienten sind eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe. Es wird postuliert, dass Störungen im C1-Metabolismus, welcher Homocystein, S-Adenosylhomocystein (SAH) und S-Adenosylmethionin (SAM) umfasst, zum kardiovaskulären Risiko nierenkranker Menschen beitragen könnten. Bisherige Untersuchungen fokussierten auf Homocystein, dessen Senkung mittels Vitamin B 12 und Folsäure jedoch keinen klinischen Benefit in Interventionsstudien erbrachte. Rezente Studien suggerieren, dass SAH einen pathogenetisch relevanteren kardiovaskulären

Risikofaktor als Homocystein darstellt. In der prospektiven CARE FOR HOME Studie sollte überprüft werden, (1) inwieweit SAH bei chronischer Nierenerkrankung akkumuliert und (2) ob SAH stärker als Homocystein mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen bei nierenkranken Menschen assoziiert ist. **Methodik:** Im Zeitraum von Februar 2012 bis April 2013 wurden 297 chronisch nierenkranke Patienten der K/DOQI Stadien 2-4 im Rahmen der CARE FOR HOME Studie untersucht und Blutproben zur Analyse der Metabolite des C1-Metabolismus entnommen. Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgte als geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) gemäß MDRD Formel. **Ergebnisse:** Mit fallender glomerulärer Filtrationsrate zeigt sich ein stärkerer Anstieg von SAH ( $r=0,497$ ) als von Homocystein ( $r=0,424$ ). Patienten mit prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen weisen ein höheres Plasma-SAH auf als kardiovaskulär gesunde Patienten ( $p=0,007$ ).

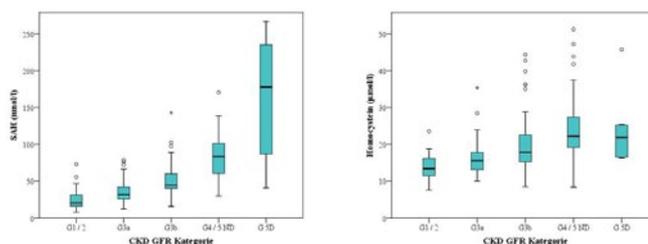


Abbildung 1

**Schlussfolgerung:** SAH akkumuliert bei chronisch nierenkranken Menschen stärker als Homocystein. Eine Erhöhung von SAH stellt einen potentiellen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Da Folsäure und Vitamin B 12 SAH – anders als Homocystein – nicht senken, sollten alternative Therapiestrategien zur Senkung von SAH entwickelt werden.

#### P286

##### Barorezeptor-aktivierende Therapie (BAT, „Hochdruckschrittmacher“) bei sechs Patienten mit resistenter Hypertonie und Dialyse-pflichtiger Niereninsuffizienz

J. Beige<sup>1</sup>, M. Koziolk<sup>2</sup>, R. Wendt<sup>1</sup>, R. Velden<sup>3</sup>, G. Hennig<sup>4</sup>, T. Treutler<sup>1</sup>, M. Wallbach<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinikum St. Georg, Nephrologie und KfH Nierenzentrum, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup>Georg-August-Universität Göttingen, Nephrologie & Rheumatologie, Göttingen, Deutschland

<sup>3</sup>CVRx Inc., Minneapolis, USA

<sup>4</sup>Klinikum St. Georg, Gefäßchirurgie, Leipzig, Deutschland

**Zielstellung:** Die Behandlung der resistenten Hypertonie bei Patienten mit Dialysepflichtigkeit ist von grosser klinischer Bedeutung. 2012 wurde eine neue Generation des sog. Hochdruckschrittmachers (Fa. CVRx, MN, USA) zur Durchführung der Barorezeptor-aktivierenden Therapie (BAT) zugelassen, der keiner Beschränkung für den Einsatz in bestimmten CKD-Stadien unterliegt. Wir nutzten dieses System zur Behandlung einer anderweitig nicht kontrollierbaren Hypertonie bei 5 Patienten unter Hämodialyse und einem Patienten unter Peritonealdialysebehandlung. **Methodik:** Bei allen Patienten wurde der Ausschluss von sekundären Hypertonieursachen und das Volumen / Salz - Management an Dialyse nach dem aktuellen Stand klinischer Praxis durchgeführt. Vor der chirurgischen Implantation wurden zentrale Sympatholytika pausiert und die Narkose ohne Beeinflussung des Baroreflexes durchgeführt, somit betrug der Baseline (b) Blutdruck (BD) mindestens 150 mmHg. Der Blutdruck wurde als office (o), intraoperative direkte (io) oder ambulante (ABDM) Messung durchgeführt. **Ergebnisse** (Median): Baseline: Alter 45 Jahre, BMI 23,5 kg/m<sup>2</sup>, 5 Männer, oBD 189/100mmHg, io pre-implant sys.

BD 187 mmHg, ABDM Tag 171/99 mmHg, 6 antihypertensive Medikamente. Mediane BD Reduktion bei mapping (Tag 0, post implant) systolisch 24 mmHg, nach 6 Monate 37,5/12,5 (oBD) bzw. 36/27 ± mmHg (ABDM). Reduktion von median 1 Antihypertensivum. Ein Patient verstarb 3 Monate nach BAT-Implantation infolge einer septischen Pneumonie ohne Bezug zur Implantation. Bei einem anderen Patienten war wegen einer Nachblutung eine operative Revision an Tag 1 nötig. **Schlussfolgerung:** Bei allen Patienten mit schwerster Hypertonie konnte der Blutdruck mit hoher klinischer Relevanz gesenkt werden. Eine der Methode zuzuschreibende chirurgische Komplikation wurde beherrscht. Basierend auf diesen allerdings eingeschränkten und nicht kontrollierten Daten ist bei resistenter Hypertonie von Dialysepatienten, die nicht anderweitig kontrolliert werden kann, BAT eine sinnvolle Therapieoption.

#### P287

##### Acute Renal Failure and Hypercalcemia: A Diagnostic Challenge in a Pregnant Woman

F. Bachmann<sup>1</sup>, H. Neumayer<sup>1</sup>, L. Liefeldt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Berlin, Deutschland

A 31-year-old woman in her 27th gestational week was referred to our department by her gynaecologist upon detection of acute renal failure. She presented with a 5-day history of nausea, vomiting, polyuria and severe fatigue. Initial laboratory data showed a serum creatinine of 2.0 mg/dl, severe hypokalemia (potassium: 2.7mmol/l) and a serum calcium of 3.44 (normal range: 2.15- 2.65) mmol/l. Arterial blood gas analysis revealed a severe metabolic alkalosis: pH 7.54, bicarbonate 42 mmol/l. Urine pH was 8.0. Renal ultrasound showed normal-sized kidneys. Treatment was instituted immediately: the patient received 3 l intravenous saline, resulting in gradual decrease of serum calcium and serum creatinine to normal ranges. The serum potassium level promptly increased to normal levels after replacement. On further detailed questioning - she initially had denied the use of any medication - and careful review of her medication history, it was discovered that she had been taking at least one packet (24 tablets) of Rennie® each day for the last 4 weeks because of nausea, and vomiting and dyspepsia. Each tablet of Rennie® contains 680 mg of calcium carbonate and 80 mg of magnesium carbonate, respectively. This resulted in an excess calcium carbonate intake of about 16.3 g per day. Other causes of hypercalcemia, in particular malignancy (e.g., breast cancer and multiple myeloma, respectively) and sarcoidosis were excluded by appropriate testing. The parathyroid hormone level was found adequately suppressed (iPTH, 13ng/l). Vitamin D levels were within normal ranges. Taken together, our patient had the classic features of acute milk-alkali syndrome. The symptoms are usually related to the severity of hypercalcemia and renal dysfunction. The acute syndrome is characterized clinically by weakness, myalgia, headache, nausea, and vomiting. The mainstay of treatment of milk-alkali syndrome is replacement of fluids to correct hypercalcemia-related dehydration and to increase calcium excretion. Management includes stop of further calcium carbonate ingestion and restoration of plasma volume. Hemodialysis may be ultimately needed in severely hypercalcemic, azotemic patients. The cause of hypokalemia in milk-alkali syndrome is multifactorial and includes gastrointestinal losses from vomiting and urinary potassium wasting, which is known to accompany metabolic alkalosis. However the major reason for the development of hypokalemia may be due to secondary hyperaldosteronism induced by volume depletion. Patients, physicians and pharmacists should be aware of contents of over the counter medication such as Rennie®, which rarely may induce potentially life-threatening renal failure and severe hypercalcaemia.

---

**P288****Tuberkulöse Peritonitis als Ursache der „sterilen Peritonitis“**M. Stavropoulou<sup>1</sup>, M. Volsek<sup>1</sup>, I. Wiegard-Szramek<sup>1</sup>, A. Kribben<sup>1</sup>, H. Bruck<sup>1</sup><sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nephrologie, Essen, Deutschland

**Hintergrund:** Die Peritonitis ist eine Komplikation der Peritonealdialyse (PD). In unseren Breitengraden ist die tuberkulöse Peritonitis als Ursache der „sterilen“ Peritonitis selten. Daher kann die Diagnose schwierig und langwierig sein. **Fallbericht:** In unserem Fallbericht möchten wir die Schwierigkeiten der Diagnosestellung und die möglichen Komplikationen der tuberkulösen Peritonitis beschreiben. Wir berichten über einen 66-jährigen Patienten aus dem Iran mit seit Mai 2008 dialysepflichtiger chronischer Nierenkrankheit bei chronischer Glomerulonephritis mit rezidivierenden „sterilen“ Peritonitiden seit Oktober 2010 bei jeweils multiplen negativen Kulturen des Effluats. Bei mäßigem Ansprechen auf die empirische intraperitoneale (i.p.) antibiotische Therapie mit Cefazolin und Ceftazidim erfolgte die Umstellung auf Gentamycin i.p. mit zunächst gutem Ansprechen (November 2010), bei allerdings durchgängig positivem Nachweis von Leukozyten im Effluat. In der bei Therapierefrakterität zur Fokussuche durchgeführten PET-CT Untersuchung im Dezember 2010 zeigte sich eine mesenteriale Imbibierung. Peritonealbiopsien in der daraufhin durchgeführten Laparoskopie zeigten riesenzellhaltige Epitheloidzellgranulome mit ausgedehnten Nekrosen. Im Februar 2011 gelang der Mykobakterien Nachweis im Effluat (Forschungszentrum Borstel). Eine vierfache antituberkulostatische Therapie mit Ethambutol, Rifampicin, Isoniazid und Pyrazinamid wurde eingeleitet. Als Komplikation entwickelte der Patient im Verlauf eine Varizella zoster Viren (VZV) Enzephalitis mit dreimonatiger Intensivpflichtigkeit, während derer die PD erfolgreich fortgesetzt wurde. Unter der antituberkulostatischen Therapie erfolgte kein weiterer Mykobakteriennachweis. Der Patient erholte sich von der tuberkulösen Peritonitis und der VZV Enzephalitis und konnte unter einer INH-Prophylaxe im April 2012 erfolgreich nierentransplantiert werden. **Fazit:** Im Allgemeinen nehmen Tuberkulose Infektionen zu. Auch bei „steriler“ Peritonitis und Risikopatienten sollte die tuberkulöse Peritonitis in Betracht gezogen werden. Schwierigkeiten kann es bei dem Nachweis der Mykobakterien im Effluat geben. Spezielle Bildgebung, Laparoskopie und Peritonealbiopsien können zur Differentialdiagnose hilfreich sein.

## A

Abanador-Kamper, Nadine, P236  
 Aberle, Jens, P011, P022  
 Achenbach, Stephan, P071  
 Adam, Oliver, P189  
 Adrian, Lucas, P196  
 Aepinus, Christian, P103  
 Aghdassi, Ali, P102  
 Ahrenstorf, Gerrit, P095  
 Akhavanpoor, Mohammadreza, P206  
 Akin, Ibrahim, P007  
 Akin, Muharrem, P007  
 Aksoy, Adem, P209  
 Albert, Christian, P284  
 Albert, Jörg, P182  
 Albrecht, Christiane, P048  
 Albrecht, Heinz, P150, P161, P169, P180  
 Ali, Kartal, P168  
 Allolio, Bruno, P230  
 Alsuwaidi, Mohammed, P066  
 Anastassopoulou, Anastassia, P104  
 Anders, Jennifer, P078  
 Angermann, Christiane E., P230  
 Appenrodt, Beate, P175  
 Arnaut, Fadel, P084  
 Arndt, Fabian, P065  
 Arndt, Sybille, P070  
 Arslanow, Anita, P116  
 Atenchong, Nkacheh, P097  
 Attia, Dina, P160  
 Aulinger, Benedikt A., P018  
 Austein, Thorsten, P046

## B

Baba, Hideo, P120  
 Bachmann, Friederike, P287  
 Bachmann, Oliver, P124  
 Baenkler, Hanns-Wolf, P170  
 Baerwald, Christoph, P070  
 Bähr, Mathias, YIA06  
 Bahrmann, Anke, P071  
 Bahrmann, Philipp, P071  
 Baid Agrawal, Seema, P264  
 Baldinger, Christian, P045  
 Baldus, Stephan, P195  
 Ballek, Dominik, P057, P058  
 Bals, Robert, P049, YIA10, P052, P054, P055, P057, P058, P060  
 Balyura, Mariya, P019  
 Bantel, Heike, P160  
 Bara, Christoph, P098, P155  
 Barg-Hock, Hannelore, P172  
 Barreiros, Ana Paula, P154, P166  
 Bauer, Jürgen M., P076  
 Bauer, Ralf, P197  
 Bauer, Susanne, P145  
 Bauersachs, Johann, P007, P194, P212, P230

Baumann, Freerk, P036  
 Becher, Ulrich M., P209  
 Bechmann, Lars, P118  
 Bechtler, Matthias, P164  
 Bechtold, Carolin, P122, P126a, P171  
 Beck, Laurence, P258  
 Becker, Clemens, P079  
 Becker, Ingrid, P077, P092  
 Becker, Richard C., P219  
 Becker, Stephan, P097  
 Behnert, Astrid, P258, P263, P273  
 Behre, Gerhard, P033, P040  
 Behre, Gerhard, P038  
 Behrend, Matthias, P157  
 Behrendt, Patrick, P098, P128  
 Beige, Joachim, P286  
 Beisswenger, Christoph, YIA10, P052, P055  
 Bektas, Hüseyin, P186  
 Benson, Sven, P109  
 Benz, Fabian, P184  
 Berdel, Wolfgang E., P029  
 Berg, Thomas, P127, P129, P134, P142, P148, P158  
 Berger, Rudolf, P217, P222  
 Berger, Uwe, P162  
 Berkowitz, Scott D., P219  
 Berliner, Dominik, P212, P230  
 Berndt, Peter, P233  
 Bernhardt, Ricardo, P019  
 Bertheau, Sarah, P102  
 Bertog, Stefan, P227  
 Bertram, Anna, P274  
 Bertsch, Thomas, P071, P076  
 Beutel, Gernot, P098, P266  
 Beyer-Westendorf, Jan, YIA11  
 Bickel, Christoph, P195  
 Bienholz, Anja, P240, P248, P254, P255  
 Bijmens, Bart, P199, P231  
 Bill, Marius, P033, P038, P040 ,  
 Birner, Christoph, P203, P207  
 Bischoff, Markus, P055  
 Biskupek, Johanna, P224  
 Bitter, Thomas, P223  
 Blankenberg, Stefan, P195  
 Blessing, Erwin, P206  
 Blum, Helmut, P029  
 Blümke, Christine, P085  
 Bobyk, Doris, P093  
 Boch, Michael, P009, P013  
 Bock, Michael, P117  
 Bohlander, Stephan K., P029  
 Böhlig, Albrecht, P158  
 Böhm, Michael, P189, P192, P196, P200, P220, P226  
 Böhm, Stephan, P129, P158  
 Böhmer, Philip, P049  
 Böker, Klaus, P143, P151  
 Bönigk, Hagen, P008  
 Bornstein, Stefan, P014, P019  
 Bosch, Jacobus, P171  
 Bossone, Eduardo, P224  
 Bouazzaoui, Abdellatif, P026

Boy, Oliver, P269  
 Braess, Jan, P029  
 Brandt, Mathias C., P191  
 Brandt, Sabine, P247, P256  
 Braun Dullaues, Rüdiger Christian, P008  
 Braune, Renate, P056  
 Braune, Stephan, P099  
 Brauner, Christin, P172  
 Bräuninger, Andreas, P027  
 Brecht, Meiken, P086  
 Brede, Swantje, P025  
 Brehm, Michael-Ulrich, P007, P210  
 Breithardt, Günter, P219  
 Bremer, Birgit, P098, P132, P133, P136, P144  
 Bremer, Corinna M., P132  
 Brenner, Susanne, P230  
 Brinkhoff, Alexandra, P240, P248, P277  
 Brix, Gunnar, P233  
 Brödl, Uli C., P018  
 Bruck, Heike, P288  
 Bruemmer, Dennis, P193  
 Brunelli, Michele, P214, P215, P218 ,  
 Brunkhorst, Reinhard, P266  
 Brzozowski, Tomasz, P185  
 Buchbender, Wilhelm, P056  
 Buchmann, Nikolaus, P017, P021, P024, P059, P074  
 Buchner, Stefan, P207  
 Büchner, Thomas, P029  
 Buchter, Björn, P218  
 Buchwald, Fred, P170  
 Buesing, Monika, P207  
 Buggisch, Peter, P142  
 Buhl, Roland, P105  
 Buhr-Schinner, Heike, P056  
 Büning, Jürgen, P125  
 Bunz, Maxie, P220  
 Burchert, Dieter, P015  
 Burkhardt, Till, P022  
 Burnat, Gregor, P185  
 Busch, Heiner, P143  
 Busch, Martin, P264

## C

Califf, Robert M., P219  
 Calle Serrano, Beatriz, P137, P144  
 Campbell, Graeme, P019  
 Canbay, Ali, P119, P118, P120  
 Carls, Horst, P151  
 Carstensen, Antje, P122  
 Caruntu, Florin, P144  
 Caselitz, Martin , P157  
 Cebola, Rita, P211, P232  
 Cebulla, Stefan, YIA08  
 Chamorro, Rodrigo, P020  
 Chen, Jian-Min, P121  
 Chen, Rongjun, P244, P261, P272 ,  
 Chen, Ting-Hui, P216, P221

Chłopek, Zdzisław, P113  
 Christ, Günter, P217  
 Christ, Martin, P101  
 Christ, Michael, P071, P106  
 Churin, Yuri, P115  
 Cieplik, Natascha, P155  
 Ciesek, Sandra, P097, P127  
 Claas, Frans H.J., P242  
 Clajus, Christian, P246  
 Claussen, Martin, P053  
 Cohen Tervaert, Jan Willem, P240, P241, P245, P249  
 Comarmond, Cloé, P112  
 Cornberg, Janet, P131  
 Cornberg, Markus, P131, P132, P133, P135, P137, P138, P139, P140, P142, P143, P144, P151, ,  
 Coulee, Laurence, P049  
 Cremers, Bodo, P226  
 Crieé, C.-P., P105  
 Cross, Michael, P033, P038, P040 ,  
 Curescu, Manuela, P144  
 Czihal, Michael, YIA01

## D

Dahlem, Gabriele, P034, P037, P041 ,  
 Dahlmann, Franziska, P097  
 Dalos, Daniel, P217, P222  
 D'Andrea, Antonello, P224  
 Daul, A.E., P283  
 Daum, Severin, YIA04  
 Dauth, Wolfgang, P180  
 Davare, Monika A., P183  
 David, Sascha, P097, P188  
 de Alencar Viana Hammer, Bárbara, P005  
 de Groot, Herbert, P254, P255  
 de Rossi, Thomas, P161  
 De Sousa, Dorothy, P051  
 Decramer, Marc, P051  
 Deest, Maximilian, P127  
 Degenhardt, S., P283  
 Dehn, Kerstin, P107  
 Deichsel, Danilo, P129, P158  
 Delgado, Graciela, P265  
 Delle-Karh, Georg, P217, P222  
 Deml, Ludwig, P067  
 Demuth, Ilja, P017, P021, P024, P059, P074, P084  
 Dengler, Thomas J., P206  
 Denking, Michael, P083  
 Derikx, Monique, P121  
 Deterding, Katja, P131, P133, P137, P139, P140, P142  
 Dettmer-Flügge, Andrea, P082, P089  
 Deubner, Nikolas, P230  
 Diebold, Sebastian, YIA02  
 Dieckmann, Klaus-Peter, P039  
 Dienes, Hans-Peter, P144  
 Diepolder, H., P142  
 Dierschke, Wolfgang, P101  
 Dietz, Julia, P141

Dignass, Axel, P125  
 Dihazi, Hassan, P267  
 Dittrich, Annemarie, P260, P279, P284,  
 Dlugos, Christopher, P253  
 Dolff, Sebastian, P240, P241, P242, P248, P251  
 Doll, Monika, P028, P031, P042,  
 Dollinger, Margit, P066  
 Döring, Susanne, YIA04  
 Dörrbecker, Juliane, P128  
 Dösch, Andreas, P232  
 Doser, Kristina, P026  
 Doxiadis, Ilias I.N., P242  
 Dragoteanu, Mircea, P187  
 Drenth, Joost P.H., P121  
 Dresselaars, Helena Francisca, P112  
 Drey, Michael, P076  
 Druker, Brian J., P183  
 Dubau, Christian, P225  
 Dufour, Annika, P029  
 Dumitrascu, Dan Lucian, P178, P187  
 duPrel, Jean-Baptist, P269  
 Dziallas, Phillip, P242

## E

Ebel, Henning, P234  
 Eberhardt, Robert T., P001  
 Ebert, Matthias, P096  
 Eckardt, Kai-Uwe, P264  
 Eckardt, Rahel, P017, P021, P024, P059, P074  
 Ecker, Johannes, P123  
 Egenlauf, Benjamin, P224  
 Ehlken, Birgit, P104  
 Ehlken, Nicola, P053, P224  
 Ehnert, Thomas, P147  
 Ehrenstein, Boris, P066, P067  
 Ehrich, Johannes, P044  
 Eichholz, Lorena, P032  
 Eigendorff, Ekkehardt, P043  
 Eisenberger, U., P240, P277  
 Elkarsawi, Ahmed, P155  
 Elzidy-Ibrahim, Nadja, P024  
 Emrich, Insa Elena, YIA12, P259, P276, P285  
 Endemann, Dierk, P026  
 Engel, Felix, P208  
 Engelmann, Cornelius, P158  
 Engenhardt-Cabilic, Rita, P041  
 Erbel, Christian, P206  
 Erhardt, Andreas, P144  
 Erkens, Petra M.G., P004  
 Ernst, Stefanie, P144, P173  
 Ertl, Georg, YIA05, P198, P199, P229, P230  
 Ewen, Sebastian, P192  
 Ewert, Lara, P247, P256

## F

Fagin, Ursual, P063  
 Falk, Christine, P139  
 Farah, Ahmed, P214, P215, P216,  
 Fazio, Juliane, P063  
 Fekete-Drimusz, Nora, P117  
 Feldkamp, Thorsten, P255  
 Feldmann, Ulrike, P225  
 Feldwieser, Florian, P085  
 Fellermann, Klaus, YIA03, P125  
 Fenske, Wiebke, P230  
 Ferec, Claude, P121  
 Ferguson, Gary T, P050  
 Fermann, Gregory J., P004  
 Ferrari, Roberto, P205  
 Feustel, Birgit, P279  
 Feyerabend, Sandra, P142  
 Fiene, Beate, P064  
 Fiene, Michael, P064  
 Findeisen, Hannes Michael, YIA02, P193  
 Finkelmeier, Fabian, P182  
 Fischer, Christine, P053, P224  
 Fischer, Janett, P158  
 Fischer, Sabine, P014  
 Fitting, Daniel, P138  
 Fleck, Martin, P066, P067  
 Fleischmann, Holger, P015  
 Fliser, Danilo, YIA12, P259, P268, P276, P285  
 Flitsch, Jörg, P022  
 Florescu, Christiane, P198, P231  
 Fobbe, Gabriele, P111  
 Forck, Nelli, P010  
 Ford, Ian, P205  
 Formentini, Andrea, P145  
 Fox, Henrik, P223  
 Fox, Keith A. A., P219  
 Fox, Kim, P205  
 Franke, Georg-Nikolaus, P038, P040  
 Frankenstein, Lutz, P211, P232  
 Frantz, Stefan, P229  
 Fricke, H.-J., P043  
 Fricke, Stephan, P033, P040  
 Friedrich, Kilian, P152  
 Friedrich-Rust, Mireen, P182  
 Frings, Daniel, P099  
 Fritz, Thorsten P.A., P213  
 Fritzier, Marvin J., P258, P273  
 Fröhlich, Hanna, P211, P232  
 Frost, Gabriele, P122  
 Fuhrmann, Iris, P283  
 Fuhrmann, Jörg, P214, P215, P216  
 Füller, Caterina, P138, P141  
 Fyttili, Paraskevi, P172

## G

Gafoor, Sameer, P227  
 Galante, Antonio, P130  
 Galle, Peter R., P142, P145, P146, P154, P156, P166  
 Gamarra, Fernando, YIA07

Gambhir, Lisa, P047  
 Gangl, Clemens, P217, P222  
 Ganser, Arnold, P098  
 Gao, Ning, P072  
 Garg, Jyotsna, P219  
 Garlichs, Christoph, P069  
 Gasimzade, Natig, P156  
 Gattenlöhner, Stefan, P027  
 Gaudron, Philipp, P198, P229, P231  
 Gebel, Martin, P003  
 Gebel, Michael, P160  
 Geffers, Robert, P128  
 Gehring, Gerrit, P097  
 Gehrmann, Ulla, P162  
 Geipel, Andreas, P132  
 Geisel, Jürgen, P285  
 Geller, Christoph, P214, P215, P218,  
 George, Britta, P253  
 Gerhardt, Simon, P204  
 Gerken, Guido, P118, P119, P120,  
 Gesenhues, Stefan, P108, P109, P110, P111, P233  
 Ghanem, Alexander, P194  
 Gieseler, Robert, P120  
 Girndt, Matthias, P281  
 Gisa, Anett, P098  
 Gjonbrataj, Juarda, P112  
 Gläß, Mandy, P271  
 Glebe, Dieter, P132  
 Gleißner, Christian, P206  
 Glock, Jörn, P046  
 Glüer, Claus-C., P019  
 Gogol, Manfred, P080, P082, P087, P088, P089  
 Gokce, Noyan, P001  
 Göke, Burkhard, P018  
 Gökyildirim, Mira, P041  
 Goodman, Shaun G., P219  
 Gorbatsch, Stephanie, P206  
 Goss, Franz, P205  
 Gössel, Christin, P043  
 Gotthardt, Daniel, P152  
 Gottlieb, Jens, P155  
 Götz, Esther, P146  
 Goulabchand, Radjiv, P112  
 Grabherr, Silke, P100  
 Grabitz, Ralph, P225  
 Grabner, Alexander, P278  
 Graf, Alexander, P029  
 Grambihler, Anette, P156  
 Grammer, Tanja, P265  
 Grandel, Ulrich, P034, P037, P041,  
 Grasemann, Corinna, P119  
 Graumann, Franziska, P115  
 Greenlaw, Nicola, P205  
 Greif, Philipp, P029  
 Greinert, Daniel, P281  
 Greite, Robert, P261, P272  
 Gress, Thomas, P009, P013  
 Grett, Martin, P101  
 Greulich, Timm, P060  
 Grigorescu, Ioana, P178, P187  
 Grigorescu, Mircea Dan, P178

Grigorian, Natalia, P151  
 Grimminger, Friedrich, P034, P037, P041,  
 Groenhagen, Bjoern, P046  
 Gröne, Elisabeth, P260, P279  
 Gröne, Hermann, P260, P279  
 Gross, Manfred, P179  
 Gross, Wolfgang Ludwig, P062  
 Grosse, Volker, P073, P086  
 Großhennig, Anika, P056, P142  
 Grottemeyer, Katharina, P175  
 Grube, Eberhard, P194  
 Grüner, Norbert, P142  
 Grünhage, Frank, P116  
 Grünig, Ekkehard, P053, P224  
 Guba-Quint, Anja, P001  
 Guberina, Hana, P242  
 Güder, Gülmisal, P230  
 Güler, Faikah, P244, P261, P272,  
 Gürel, Selim, P144  
 Gutierrez Jauregui, Rodrigo, P117

## H

Haage, Patrich, P236  
 Haase, Michael, P280, P284  
 Haase-Fielitz, Anja, P284  
 Hacke, Werner, P219  
 Hadem, Johannes, P246  
 Haesner, Marten, YIA09, P085  
 Hafer, Carsten, P246  
 Hagel, Alexander, P122, P150, P161, P169, P170, P180  
 Hagel, Alexander, P126a, P171  
 Hagemann, Benjamin, P250  
 Hager, Klaus, P073, P086  
 Hahn, Eckhart G., P170  
 Hahn, Markus, P126a  
 Hahnfeld, Sabine, P043  
 Hailemariam-Jahn, Tsige, P030  
 Hain, Johannes, P104  
 Hainz, Michael, P154, P166  
 Halank, Michael, P053  
 Halbach, Marcel, P191  
 Halbritter, Dagmar, P067  
 Haller, Hermann, P228, P239, P244, P257, P261, P264, P272  
 Halperin, Jonathan L., P219  
 Hamann, Christine, P019  
 Hamburg, Naomi M, P001  
 Hamdi, Nabila, P148  
 Hameister, Rita, P260  
 Hamilton, Alan, P050, P051  
 Hammersen, Jakob, P043  
 Hammerstingl, Christoph, P194  
 Hanholz, Wiebke, P211  
 Hanke, Jasmin S., P212  
 Hanke, John, P012  
 Hankey, Graeme J., P219  
 Hannig, Jürgen, P114  
 Harbeck, Birgit, P025  
 Hardtke, Svenja, P144  
 Harsch, Igor, P177

- Hartig, Ingo, P069  
Hartmann, Hilke, P080, P087, P088, P089  
Hartung, Wolfgang, P067  
Häßler, Robert, P063  
Hattar, Katja, P034, P037, P041,  
Hauck, Lisa, P176  
Hauer, Klaus, P079  
Haverich, Axel, P098, P212  
Haverkamp, Wilhelm, P024  
Heckmann, Markus, P197  
Heeren, Juliane, P146  
Hees, Henrik, P232  
Heidrich, Benjamin, P132, P143, P144, P151  
Heigl, Franz, YIA06  
Heine, Gunnar, YIA12, P259, P268, P276, P285  
Heinemann, Axel, P100  
Heinemann, Falko M., P242  
Heinemann, Katharina, P251  
Heinrich, Eik, P149  
Heinrich, Jessica, P223  
Heitmann, Rolf, P056  
Held, Matthias, P053  
Heller, Andreas, P023  
Heller, Andreas, P260, P271, P279, P280  
Hellms, Timo, P140  
Helmberger, Thomas, P016  
Helms, Hans-Joachim, YIA06, P006, P267,  
Henn, Philipp, P224  
Hennig, Gert, P286  
Heppner, Hans-Jürgen, P094, P106  
Herget-Rosenthal, Stefan, P282  
Herlyn, Karen, P062  
Hermann, Martin, P110  
Herold, Jörg, P008  
Herold, Tobias, P029  
Herr, Christian, P060  
Herr, Wolfgang, P032  
Herrlinger, Klaus, P125  
Herrmann, Sebastian, YIA05, P198, P229, P231  
Hess, Thomas, P185  
Hettwer, Stefan, P076  
Hetzl, Martin, P057, P058  
Heudorf, Ursel, P093  
Hickethier, Tilman, P191  
Hiddemann, Wolfgang, P029  
Higgins-Wood, Lara, P117  
Hilgers, K. F., P264  
Hillen, Uwe, P277  
Hilscher, Max, P202  
Hinkeldein, Tanja, P254  
Hinrichsen, Holger, P142, P143  
Hochhaus, Andreas, P043  
Hoepfer, Marius, P053  
Hoerning, Andre, P251  
Hofbauer, Lorenz C., P019  
Hoffmann, Ilona, P227  
Hoffmann, Mareike, P186  
Hoffmann, Petra, P026  
Hoffmann, Ulrich, YIA01  
Hoffmeier, Andreas, P027  
Hofmann, Thomas, P061  
Hofner, Benjamin, P071  
Hohenberger, Werner, P180  
Hohl, Matthias, P192  
Holland, Angélique, P103  
Holle, Julia, P065, P069  
Holler, Ernst, P026  
Holl-Ulrich, Konstanze, P068  
Holzman, Lawrence, P253  
Höner zu Siederdisen, Christoph, P131, P137, P140,  
Hopfner, Karl Peter, P029  
Höpfner, Florian, P234  
Höpker, W.-W., P100  
Hoppe, Uta, P191  
Horn, Peter A., P242  
Horstkotte, Dieter, P223  
Hoyer, Peter Friedrich, P243  
Hrgovic, Igor, P028, P030, P031, P042, P204  
Hu, Kai, YIA05, P198, P229, P231  
Huber, Rudolf M., YIA07  
Hübner, Silvia, P264  
Huegging, Kathrin, P128  
Hummel, Stefan, P056  
Hundsdoerfer, Johanna, P268  
Hüper, Katja, P244  
Hüppe, Dietrich, P138, P141
- I**
- Ibrahim, Saleh, YIA03  
Ingenhoff, Janina, YIA01  
Issa, Ulrike, P225  
Izbicki, Jakob, P099
- J**
- Jäckel, Elmar, P172  
Jacobs, Roland, P012  
Jakobs, Ralf, P164  
Jang, Mi-Sun, P244, P261, P272,  
Jaroszewicz, Jerzy, P133, P172  
Jendyk, Ralf, P111  
Jentzsch, Madlen, P033, P038, P040,  
Jerrentrup, Andreas, P103  
Jeruschke, Stefanie, P243  
John, Christine, P151  
Jost, Ulrike, P227  
Jung, Maria-Christina, P142  
Jung, Nina, P103  
Jungbauer, Carsten, P203, P207
- K**
- Kääb, Stefan, P205  
Kabelitz, Dietrich, P063  
Kaduthanam, Sajo, YIA07  
Kaestner, Franziska, P049  
Kahles, Florian, YIA02, P193  
Kaiser, Ralf, P049, P054  
Kakadia, Purvi, P029  
Kaluzki, Irina, P042  
Kamp, Annegret, P049  
Kamper, Lars, P236  
Kamvissi, Virginia, YIA11  
Kamyschnikow, Andreas, YIA10  
Kandolf, Reinhard, P192  
Kani, Haluk Tarik, P112  
Kant, Juliane, P134  
Karaterzi, Sinem, P243  
Kardos, Peter, P105  
Karnebeck, Verena, P064  
Kattih, Badder, P210  
Katus, Hugo A., P197, P206, P211, P232  
Kaufmann, Roland, P028, P030, P031, P042, P204  
Kazakov, Andrey, P192  
Keilholz, Ulrich, YIA04  
Keller, Frieder, P250, P252, P269  
Keller, Till, P195  
Kempf, Tibor, P001, P194  
Kentrup, Dominik, P278  
Kerstein, Anja, P068  
Kersting, Christine, P108, P111  
Kessler, Hermann, P169  
Ketelhut, Reinhard, P237, P238  
Ketelhut, Sascha, P237, P238  
Khoskish, Shahin, P192  
Kiefl, Rosemarie, YIA07  
Kielstein, Heike, P012, P275  
Kielstein, Jan T., P098, P201, P246, P266, P274, P275  
Kindermann, Ingrid, P192, P200, P220  
Kippenberger, Stefan, P030, P042  
Kirchner, Thomas, P161  
Kirschner, Janina, P131, P144  
Kirstein, Martha, P149, P174, P186,  
Kirsten, Anne-Marie, P051  
Kittel-Schneider, Sarah, P202  
Kitze, Bernd, YIA06  
Kleber, Marcus, P265  
Klement, Stephan, P091  
Klempnauer, Jürgen, P172  
Klimstra, David S., P183  
Klinker, Hartwig, P143  
Klose, Hans, P053  
Klose, Silke, P023  
Kloss, Laura, P033  
Kluge, Stefan, P099, P100  
Klugewitz, Katja, YIA04  
Klump, Michael, P093  
Knauf, Dorle, P012  
Knierim, Johannes, P152  
Kniesch, Katja, P095  
Knop, Viola, P138, P141  
Koch, Alexander, YIA02  
Koch, Andrea, P050  
Koch, Armin, P142, P144  
Koch, Sandra, P156  
Koczulla, Andreas-Rembert, P103  
Koenig, Veronika, P204  
Kohlhaas, Michael, P196  
Köhnlein, Thomas, P173  
Kolbe, Karin, P032  
König, Alexander, P009  
Königsmark, Ulrike, P247, P256  
Konstandin, Nikola, P029  
Konturek, Peter, P150, P169, P170, P177, P185  
Konturek, Stanislaw, P185  
Kopf, Daniel, P075  
Korducki, Lawrence, P050  
Kornmann, Marko, P145  
Korth, Johannes, P252  
Korth, Johannes, P277  
Kotke, Viktor, P060  
Köttgen, Anna, P264  
Kovacs, Peter, P121  
Koziolek, Michael, YIA06, P006, P267, P286  
Krahl, Rainer, P038, P040  
Kramer, Bastian, YIA05  
Krämer, Johannes, P199  
Kratzsch, Jürgen, P134  
Krause, Olaf, P086  
Krause, Rolfdieter, P283  
Krawczyk, Marcin, P116  
Krebs, Stefan, P029  
Krenn, Lisa, P217, P222  
Kressel, Jürgen, P122, P170  
Kribben, Andreas, P240, P241, P242, P248, P251, P254, P255, P277, P282, P288  
Krieger, Benjamin, P076  
Krohn, Sandra, P158  
Kronenberg, Florian, P264  
Kronenberger, Bernd, P182  
Krug, Sebastian, P009, P013  
Kruse, Verena, P025  
Ksienzyk, Bianca, P029  
Kube, Johanna, P284  
Kucharczyk, David, YIA03  
Kuczera, Tim, P271  
Kuhlisch, Eberhard, YIA11  
Kuhn, Rafaela, P035, P036  
Kühn-Velten, W. Nikolaus, P274  
Kulow, Jan Philipp, P227  
Kuner, Ruprecht, YIA07  
Kunst, Claudia, P126  
Kunze, Kristin, P027  
Kwetkat, Anja, P072, P090
- L**
- La Rosée, Paul, P043  
Labenz, Joachim, P153, P168  
Lackner, Karl J, P195  
Lammert, Frank, P116  
Lammert, Frank, P123  
Lammert, Frank, P175  
Lämmli, Gernot, YIA09  
Lamprecht, Peter, P063, P068  
Landt, Martin, P078  
Lang, Irene, P217, P222

- Lang, Melanie, P130  
 Lange, Christian M., P148  
 Lange, Thoralf, P038, P040  
 Lange, Tobias, P053  
 Lange, Uwe, YIA08  
 Langer, Frank, YIA10, P049, P057, P058  
 Lankisch, Tim, P155, P172, P173, P188  
 Lasitschka, Felix, P206  
 Laske, Christoph, P002  
 Lasocka, Joanna, P113  
 Lasocki, Jakob, P113  
 Laue, Tobias, P012  
 Lauer, Bernhard, P190, P214, P215, P216, P218, P221  
 Laufs, Ulrich, P189, P196  
 Laura, Kloss, P040  
 Lavall, Daniel, P189  
 Le Bras, Emmanuelle, P067  
 Leberherz, Corinna, YIA02  
 Lehmann, Patrick, P133  
 Lehmann, Roman, P223  
 Lehner, Frank, P172  
 Lehnert, Hendrik, YIA03, P010, P020, P025, P044, P125  
 Lehnig, Luca-Yves, P006, P267  
 Lehrke, Michael, YIA02, P193  
 Leinberger, Florian, P041  
 Leineweber, Elena, P020  
 Lennartz, Claudia Simone, P259, P276  
 Lensch, Christian, P054, P057, P058,  
 Lensing, Anthonie W.A., P003, P004  
 Lenski, Denise, P200, P220  
 Lenski, Matthias, P189, P196  
 Lenzen, Henrike, P155, P173  
 Leonhardi, , P216  
 Lepper, Philipp M, YIA10, P049, P057, P058  
 Lerch, Markus M., P102  
 Letsch, Anne, YIA04  
 Lewerth, Alexander, P093  
 Lichtblau, Mona, P053, P224  
 Lichtinghagen, Ralf, P257  
 Liebert, Uwe, P134  
 Liefeldt, Lutz, P287  
 Lindquist, Jonathan A., P247, P256  
 Lingner, Heidrun, P056  
 Link, Ralph, P143, P151  
 Linz, Dominik, P226  
 Liu, Dan, YIA05, P198, P231,  
 Lock, Guntram, P039  
 Lohse, Ansgar W., P130, P151  
 Lokhnygina, Yuliya, P219  
 Lorenzen, Johan, P201  
 Lovett, Eric, P191  
 Low, Hui Zhi, P095  
 Lowe, Scott W., P183  
 Lubnow, Matthias, P203  
 Luchner, Andreas, P203, P207  
 Lück, Catherina, P098  
 Lüdde, Tom, P184  
 Lüders, Stephan, P006, P228  
 Ludwig, Barbara, P019  
 Luley, Kim, P044  
 Lütgehetmann, Marc, P130  
 Lüth, Stefan, P142, P144  
 Lyros, Orestis, P145
- ## M
- Maack, Christoph, P196  
 Maasoumy, Benjamin, P131, P133, P137,  
 Machleidt, Felix, P010  
 Maderer, Annett, P145  
 Madershahian, Navid, P191  
 Mahaffey, Kenneth W., P219  
 Mahfoud, Felix, P200, P226  
 Mahler, Michael, P258  
 Maier, Dorian, P107  
 Maier, Melanie, P134  
 Maier-Stockler, Constantin, P163  
 Maini, Sameer, P112  
 Makowska, Anna, P193  
 Malek, Nisar, P142, P163, P176,  
 Malfertheiner, Peter, P151, P165  
 Maltais, Francois, P051  
 Malysheva, Olga, P070  
 Mann, Oliver, P011  
 Manns, Michael Peter, P097, P098, P117, P124, P127, P128, P131, P132, P133, P135, P136, P137, P139, P140, P142, P143, P144, P149, P151, P155, P160, P173, P174, P186, P188,,  
 Manus, Beate, P093  
 Manz, Georg, P122  
 Markau, Silke, P281  
 Markic, Marta, P110  
 Markova, Antoaneta, P137  
 Marquardt, Jens, P146, P154, P156, P166  
 Marra, Alberto M., P112  
 Martino, Filippo, P201  
 Marx, Judith, P193  
 Marx, Nikolaus, P193  
 Marx, Nikolaus, YIA02  
 März, Winfried, P265  
 Marzahn, Damaris, P090  
 Masson, Emmanuelle, P121  
 Matthias, Torsten, P095  
 Matzel, Klaus, P180  
 Mauch, Erich, YIA06  
 Mauss, Stefan, P138, P141  
 May, Oliver, P124  
 Mayrbäurl, Beate, P045  
 Meier, Carola, P055  
 Meier, Martin, P244  
 Meissner, Markus, P028, P030, P031, P042, P204  
 Mellert, Fritz, P194  
 Menger, Michael D., P052  
 Menne, Jan, P270  
 Mertens, Dirk, P053  
 Mertens, Peter R., P023, P247, P256, P260, P271, P279, P280, P284, , , , ,  
 Mertens, Thomas, P269  
 Merz, Hartmut, P043  
 Meyer, Christina, YIA02  
 Meyer, Christoph, P179  
 Meyer, Ralf-Georg, P032  
 Michl, Patrick, P009, P013  
 Milatz, Florian, P237, P238  
 Milera, Heiko, P154, P166  
 Miriam, Fels, P002  
 Missbichler, Albert, P122, P171  
 Mitchell, Anna, P277  
 Mittelstraß, Grit, P225  
 Mittler, Eva, P097  
 Möhler, Markus, P145  
 Mohren, Werner, P157  
 Möller, Bernd, P143  
 Möllmann, Julia, YIA02  
 Monz, Dominik, YIA10  
 Moosig, Frank, P065  
 Morche, Michael, P046  
 Morf, Harriet, P070  
 Mössner, Joachim, P121, P134, P181,  
 Mronga, Silke, P103  
 Mühlhausen, Johannes, YIA06  
 Mühlinghaus, Alexandra, P235  
 Mühlmeister, Mareike, P278  
 Müller, Antje, P063, P068  
 Müller, Christian, P106  
 Müller, Cornelius, P209  
 Müller, Daniela, P009  
 Müller, Gerhard Anton, YIA06, P006, P267,  
 Müller, Nina, P125  
 Müller, Oliver J., P197  
 Müller-Deile, Janina, P257, P262, P263, P270  
 Müller-Deile, Janina, P273  
 Müller-Ehmsen, Jochen, P191  
 Müller-Ladner, Ulf, YIA08  
 Müller-Schilling, Martina, P126  
 Müller-Werdan, Ursula, P234  
 Münzel, Thomas, P195  
 Musmann, Lydia Elian, P173
- ## N
- Nagel, Christian, P053, P224  
 Nägel, Andreas, P150, P170, P180,  
 Nalbant, Perihan, P243  
 Nashan, Bjorn, P130  
 Naumann, Uwe, P143, P151  
 Negm, Ahmed, P155, P172  
 Nessel, Christopher C., P219  
 Neuberger, Hans-Ruprecht, P220, P226  
 Neugebauer, Michael, P096  
 Neuhaus, Peter, YIA04  
 Neumann, Ulf Peter, P184  
 Neumann, Wiebke, P145  
 Neumayer, Hans-Hellmut, P287  
 Neunaber, Claudia, P275  
 Neunteufl, Thomas, P217, P222  
 Neurath, Markus F., P122, P150, P161, P169, P171, P180  
 Neurath, Markus F., P126a  
 Nguyen-Tat, Marc, P146, P156  
 Nickenig, Georg, P194, P209  
 Niederwieser, Dietger, P033, P038, P040,  
 Niemann, Markus, P198, P199, P229,  
 Nierhaus, Axel, P099  
 Nietsch, Hubert, P147  
 Nikolov, Jivko, P074  
 Nilewski-Kühl, Barbara, P254  
 Nimphius, Wilhelm, P009  
 Noll, Melanie, P020  
 Nordmeyer, Peter, P235  
 Noreik, Michaela, P077  
 Norman, Kristina, P021, P074  
 Normann, Sarah, P041  
 Novoyatleva, Tatyana, P208  
 Nuding, Sebastian, P234  
 Nüllmann, Harald, P094
- ## O
- Obeid, Rima, P285  
 Oestreicher, Dorothee, YIA01  
 Ohlow, Marc-Alexander, P190, P214, P215, P216, P218, P221

Oldenburg, Johannes, P209  
 Oldenburg, Olaf, P223  
 Olewczynska, Nicole, P049  
 Olschewski, Horst, P053  
 Opatz, Sabrina, P029  
 Opitz, Christian, P053  
 Oster, Peter, P075, P079  
 O'Sullivan, Julie, YIA09, P084, P085,  
 Oswald, Hano, P007  
 Otto, Markus, P102

## P

Pagel, René, YIA03  
 Palmert, Mark, P119  
 Palmisano, Joseph, P001  
 Pang, Rahel Mae, P254  
 Pap, Ákos F., P004  
 Papatheodoridis, George, P144  
 Pappas, K, P092  
 Parhofer, Klaus G., P018  
 Pascher, Andreas, YIA04  
 Patecki, Margret, P275  
 Patel, Manesh R., P219  
 Patschan, Daniel, P006  
 Patschan, Susann, P006  
 Paul, Gisela, P126  
 Paul, Katharina, P264  
 Pavenstädt, Hermann-Joseph, P253, P278  
 Pawelski, Helga, P278  
 Peirounaki, Eleftheria, P016  
 Perner, Dany, P141, P148  
 Peters, Sophie, P008  
 Petersen, Iver, P043  
 Petersen, Jörg, P138, P143  
 Petrat, Frank, P255  
 Pfaender, Stephanie, P128  
 Pfister, Roman, P213  
 Pfister, Wolfgang, P072, P090  
 Pflug, M. A., P094  
 Piccini, Jonathan P., P219  
 Picke, Ann-Kristin, P019  
 Pickering, John, P259  
 Pientka, Ludger, P094  
 Pietschmann, Thomas, P128  
 Piglesan, Cecilia, P187  
 Pinter, Andreas, P028, P030, P031, P042  
 Piotrowski, Katja, P018  
 Pischke, Sven, P098, P130, P136, P140  
 Pitann, Silke, P063  
 Plentz, Ruben, P163, P176  
 Pletz, Mathias W. R., P048  
 Pliquett, Rainer, P281  
 Ploch, Philippe, P146, P154, P166,  
 Pohl, Katharina, P022  
 Pöhlmann, Stefan, P097  
 Polke, Markus, YIA10  
 Polywka, Susanne, P130  
 Polzer, Harald, P029  
 Pönisch, Wolfram, P040  
 Port, Kerstin, P131, P137, P144 ,

Potthoff, Andrej, P142, P160  
 Preininger, Robert, P023  
 Prins, Martin H., P003, P004  
 Prischl, Friedrich, P045  
 Prondzinky, Roland, P008  
 Prywerek, Delia, P158  
 Püschel, Klaus, P100

## Q

Quadder, Bernd, P056

## R

Rademacher, Christoph, P164  
 Rahimzai, Rafique, P153  
 Raithel, Martin, P122, P126a, P150, P161, P169, P170, P171, P180  
 Raithel, Sandra, P150  
 Raspe, Matthias, P112  
 Rau, Tilman, P161  
 Rauber, P., P175  
 Rauner, Martina, P019  
 Rausch, Michael, P138  
 Rauschenbach, Ulrich, P069  
 Rebmann, Vera, P242  
 Reichermeier, Kurt Michael, P157  
 Reif, Andreas, P202  
 Reinders, Sabrina, P111  
 Reinert, Christian, P034  
 Reinhold-Keller, Eva, P062  
 Reining, Franziska, P022  
 Reins, Johannes, P250  
 Reis, Jonas, P255  
 Reiser, Clemens, P122  
 Rekasi, Heike, P243  
 Rentz, Katharina, P057, P058  
 Resch, Markus, P207  
 Reuss-Borst, Monika, P035, P036  
 Reuter, Stefan, P278  
 Rexin, Peter, P013  
 Richter, Stefan, P215, P216  
 Ricke, Jens, P279  
 Riederer, Brigitte, P124  
 Riegger, Günter, P026, P203, P207 ,  
 Rieker, Ralf, P122, P126a, P171 ,  
 Riemer, Uwe, P106  
 Rifai, Kinan, P160  
 Rinke, Anja, P009, P013  
 Ritter, Christian, P199  
 Rock, Thomas, P233  
 Rockstroh, Jürgen, P136  
 Roderburg, Christoph, P184  
 Roderfeld, Martin, P115  
 Roeb, Elke, P115  
 Rogacev, Kyrill, YIA12, P259, P268, P276, P285  
 Rogalska-Taranta, Magdalena, P128, P142  
 Röhrig, Gabriele, P092  
 Röhrig-Herzog, Gabriele, P077

Rohrmann, Katrin, P097  
 Rojas-Hernandez, Sebastian V, P212  
 Rominger, Axel, YIA01  
 Rong, Song, P244, P261, P272 ,  
 Roos, Frederik, P030  
 Roos, Marcus, P214, P215  
 Rosendahl, Jonas, P121, P181  
 Rosenkranz, Stephan, P053  
 Roth, Christian, P217, P222  
 Roth-Arslan, Eren, P135  
 Rotter, Michael, P157  
 Rüdrieh, Urda, P117  
 Runge, Sören, P102  
 Rupp, Christian, P152  
 Rustemeyer, Riccarda, P030

## S

Saborowski, Anna, P183  
 Saborowski, Michael, P183  
 Sachs, Paul, P050  
 Said, Samir, P008  
 Sajjad, Amna, P208  
 Saleem, Moin Ahson, P243  
 Same, Kays, P190  
 Santo, Joana Catarina A.E., P112  
 Sarrazin, Christoph, P127, P138, P141, P148, P151, P182  
 Sauer, Nina, P011, P022  
 Sauerland, Cristina, P029  
 Schad, Arno, P145  
 Schäfers, Hans-Joachim, P049  
 Schakols, Kristina, P038  
 Scharnagl, Hubert, P265  
 Schattenberg, Jörn M., P156  
 Scheede, Christine, P035  
 Schegerer, Alexander, P233  
 Scheibenbogen, Carmen, YIA04  
 Schellong, Sebastian, P003, P004  
 Schenzer, Anne, P069  
 Scherer, Ralph, P186  
 Schermuly, Ralph T, P208  
 Scherzer, Sabine, P217, P222  
 Scheuch, Gerhard, P061  
 Schiffer, Mario, P258, P262, P263, P273  
 Schiller, Wolfgang, P194  
 Schirra, Jörg, P018  
 Schlak, Dennis, P002  
 Schlaphoff, Verena, P142  
 Schlatter, Eberhard, P278  
 Schlattjan, Martin, P118, P120  
 Schlieper, Georg, P264  
 Schlue, Jerome, P140, P188  
 Schmalbrock, Laura, P033, P040, P129 ,  
 Schmeding, Maximilian, P184  
 Schmid, Karin, P026  
 Schmid, Matthias, P264  
 Schmid, Peter, P026  
 Schmid, Sebastian M, P010, P020  
 Schmidt, Bernhard M. W., P246  
 Schmidt, Christa, P039  
 Schmidt, Dagmar, P082, P089  
 Schmidt, Erwin R., P033  
 Schmidt, Julius, P246  
 Schmidt, Klaus Jürgen, P125  
 Schmidt, Reinhold E., P095  
 Schmidt, Sebastian, P174, P186  
 Schmitt, Joachim, P036  
 Schmitt, Ronland, P257  
 Schmitto, Jan, P212  
 Schnakenberg, Rieke, P111  
 Schneider, Andrea, P274  
 Schneider, Christian A., P213  
 Schneider, Matthias, P078, P112  
 Schneider, Nils, P086  
 Schneider, Stephanie, P029  
 Schnellhammer, Christine, P107  
 Scholl, Sebastian, P043  
 Scholz, Friederike, P198, P231  
 Schönemeier, Bastian, P173  
 Schott, Eckart, P129  
 Schrader, Joachim, P228  
 Schramek, Grit Gesine Ruth, P275  
 Schraut, Julian, P269  
 Schreiber, Jörg, P099  
 Schreiber, Matthias, P214, P215, P216, P218  
 Schreiter, Anja, P247, P256  
 Schreiter, Thomas, P120  
 Schröder, Claudia, P039  
 Schröder, Claudia, P104  
 Schröder, Dirk, P115  
 Schröder, Josef, P026  
 Schröder, L., YIA07  
 Schröder, Rolf, P197  
 Schröder, Torsten, YIA03  
 Schrödl, Kathrin, YIA07  
 Schroer, Charlotte, P006, P267  
 Schroth, Susanne, P103  
 Schüler, Silke, P063  
 Schuler-Lüttmann, Susanne, P140  
 Schultis, Hans Wolfgang, P170  
 Schultz, Konrad, P056  
 Schulz, Hasmik, P008  
 Schulz, Katharina, P046  
 Schulz, Ralf-Joachim, P077, P081, P092 ,  
 Schulze zur Wiesch, Clarissa, P011, P022  
 Schulze-Koops, Hendrik, YIA01  
 Schumacher, Timo, P107  
 Schumm-Draeger, Petra-Maria, P016  
 Schuster, Pia, P189  
 Schwarz, Anke, P140, P270  
 Schwarz, Michael, P145  
 Schwarze-Zander, Carolynne, P136  
 Schweitzer, Nora, P174, P186  
 Schwenk, Michael, P079  
 Schwind, Sebastian, P033, P038, P040 ,  
 Scurt, Florian, P247, P256

Sebastian, Nadja, P037, P041  
 Seeger, Werner, P034, P037, P041, P053  
 Seehofer, Daniel, YIA04  
 Seibel, Elena, P149  
 Seidel, Tina, P165  
 Seidel, Tobias, P226  
 Seidler, Ursula, P124  
 Seiler, Sarah, YIA12, P259, P276, P285  
 Seipelt, Maria, P013  
 Seitz, David, P264  
 Selejan, Simina-Ramona, P192  
 Selgrad, Michael, P165  
 Selzer, Christian, P189  
 Sester, Urban, P268  
 Seyfarth, Melchior, P236  
 Shushakova, Nelli, P239  
 Sibelius, Ulf, P034, P037, P041, Sieber, Cornel C., P071, P076  
 Siegmund, Thorsten, P016  
 Siekmeier, Rüdiger, P061, P113, P114, P265  
 Sievert, Horst, P227  
 Simm, Andreas, P080, P087, P088, P089  
 Simon, Peter, P102  
 Sina, Christian, YIA03  
 Sindermann, Jürgen, P027  
 Singer, Daniel E., P219  
 Sinner, Moritz, P205  
 Sinning, Jan-Malte, P194  
 Sitter, Thomas, P264  
 Sivanathan, Visvakanth, P146, P156  
 Skoberne, Andrej, P273  
 Solbach, Philipp, P127  
 Soldati, Rocío, P271  
 Sollinger, Daniel, P146  
 Somasundaram, Rajan, YIA04  
 Sommer, Frank, P103  
 Sommer, Michael, P043  
 Sommerer, Claudia, P264  
 Sondergeld, Gregor, P084  
 Sopova, Kateryna, P002  
 Sowa, Jan-Peter, P119, P120  
 Sparchez, Zeno, P178  
 Specker, Christof, P240  
 Spengler, Ulrich, P142  
 Spieker, Tilmann, P027  
 Spiekermann, Karsten, P029  
 Spielmann, J., P012  
 Spießhöfer, Jens, P223  
 Spira, Dominik, P017  
 Sprinzi, Martin, P138, P156  
 Stadler, Stefan, P203, P207  
 Stahlheber, Hannah, P225  
 Stallmach, Andreas, P162  
 Stange, Eduard F., P125  
 Stange, Thoralf, YIA11  
 Stavropoulou, Maria, P288  
 Steg, P., P205  
 Stein, Jürgen, P126a, P169  
 Steinert, Anika, YIA09, P085  
 Steinhagen-Thiessen, Elisabeth, YIA09, P017, P021, P024, P059, P074, P084, P085, , , , , ,

Steinmann, Eike, P128  
 Steinmetz, Tilman, P107  
 Stellos, Konstantinos, P002  
 Stergiou, Nikos, P093  
 Sterneck, Martina, P130  
 Stift, Judith, P144  
 Stöckl, Georg, P234  
 Stoehr, Albrecht, P151  
 Stoevesandt, Dietrich, P225  
 Stokes, Caroline, P116  
 Stoll, Matthias, P095  
 Stolt, Maria, P008  
 Störk, Stefan, P106, P198, P199, P230, P231  
 Strassburg, Christian P., P136  
 Straßburg, Klaus, P179  
 Stremmel, Wolfgang, P152  
 Strucksberg, Karl-Heinz, P197  
 Stuiber, Oliver, P147  
 Subtil, Florentine, P037, P041  
 Suhling, Hendrik, P274  
 Süß, Christoph, P126  
 Susser, Simone, P138, P148, P151, Sydor, Swenja, P120  
 Syska, Joachim, P225

## T

Tacke, Frank, YIA02, P184  
 Täger, Tobias, P211, P232  
 Tannapfel, Andrea, P153  
 Taranta, Andrzej, P135  
 Tarner, Ingo, YIA08  
 Tatu, Anna-Maria, P192  
 Taute, Bettina Maria, P005  
 Tebbe, Bastian, P251  
 Tegeler, Christina, YIA09, P084  
 Teich, Niels, P162  
 Teichgräber, Ulf, P043  
 Teng, Beina, P273  
 Tetzlaff, Kay, P050  
 Teuber, Gerlinde, P143  
 Teufel, Andreas, P154, P166  
 Thaler, Josef, P045  
 Thamm, Kristina, P188  
 Theobald, Matthias, P032  
 Thielmann, Anika, P110  
 Thiem, Ulrich, P094  
 Thiery, Joachim, P134  
 Thomaidis, Thomas, P145  
 Thorenz, Anja, P261, P272  
 Thorns, Christoph, P044  
 Thum, Thomas, P201  
 Tian, Fei, YIA07  
 Tiemann, Klaus, P278  
 Tietz, Esther, P122  
 Tiroch, Klaus, P236  
 Titze, Stephanie, P264  
 Tiyerili, Vedat, P209  
 To Viet, Thuan, P018  
 Tölken, Ronja, P154, P166  
 Tönnemann, Ulrich, P056  
 Trappe, Hans-Joachim, P002, P101, P195, Trautmann, Mario, P145

Trautwein, Christian, P184  
 Treckmann, Jürgen, P120  
 Treiber, Gerhard, P159  
 Treutler, Till, P286  
 Troidl, Christian, P208  
 Trojan, Jörg, P182  
 Trost, Denisa, P010  
 Trotta, Lucia, P112  
 Trudzinski, Franziska, P057, P058  
 Tschernig, Thomas, P055  
 Tufman, Amanda, YIA07  
 Tzikas, Stergios, P002, P195

## U

Ukena, Christian, P220, P226  
 Ukena, Julia, P200  
 Untersteller, Kathrin, P259, P276

## V

Valesky, Eva, P030, P042, P204, van Bömmel, Florian, P129  
 van der Meyden, Jochen, P056  
 van Erp, René, P250  
 van Paassen, Pieter, P245, P249  
 Vasa-Nicotera, Mariuca, P194  
 Vashist, Yogesh, P099  
 Vaskelyte, Laura, P227  
 Vassiliou, Timon, P103  
 Velden, Ralf, P191, P286  
 Vellappallil, Tinu, P075  
 Vermehren, Johannes, P138, P141  
 Vertesich, Markus, P222  
 Viehmann, Anja, P108, P109  
 Vita, Joseph, P001  
 Vogel, Arndt, P149, P174, P186, Vogel, Charlotte, P173, P186  
 Vogel, Hermann, P100  
 Vogelmann, Roger, P096  
 Vogelmeier, Claus Franz, P103, P105  
 Voigtländer, Torsten, P188  
 Volsek, Michaela, P282, P288  
 von Arnim, Ulrike, P165  
 von Auenmüller, Katharina Isabel, P101  
 von Hahn, Thomas, P097, P127  
 von Korn, Hubertus, P214, P215  
 von Korn, Hubertus, P216, P218, P221, von Padberg, Stephan, P083  
 von Renteln-Kruse, Wolfgang, P078  
 Vondran, Florian W.R., P097, P117  
 Vorpahl, Marc, P236  
 Voss, Meike, P052, P055  
 Vossberg, Sebastian, P029  
 Vucinic, Vladan, P038, P040

## W

Wachter, Rolf, P006, P106, P267, Wagner, Eva Maria, P032  
 Wagner, Siegfried, P157  
 Wahle, Klaus, P104  
 Wallbach, Manuel, P006, P267, P286, Wallner, Manfred, P045  
 Walther, Mario, P162  
 Walthers, Eduard, P103  
 Walth, Maren, P010  
 Wang, Fei, P051

- Wang, Le, P239**  
**Wangler, Susanne, P206**  
**Wanner, Christoph, P199, P264**  
**Wannhoff, Andreas, P152**  
**Warmbier, Sabine Pilar, P213**  
**Watzka, Matthias, P209**  
**Weber, Marko, P162**  
**Weber, Stefanie, P243**  
**Wedding, Ulrich, P043**  
**Wedegärtner, Sonja, P220**  
**Wedemeyer, Heiner, P098,**  
**P128, P131, P132, P133, P136,**  
**P137, P138, P139, P140, P142,**  
**P144, P151, P172**  
**Wegel, Sandra, P085**  
**Weger, Bettina, P228**  
**Wegmann, Michael, P052**  
**Weidemann, Frank, YIA05,**  
**P198, P199, P229, P231**  
**Weidenhammer, Johannes,**  
**P053, P224**  
**Weidenhiller, Michael, P126a**  
**Weidner, Heike, P033**  
**Weigand, Sandra, P067**  
**Weigt, Jochen, P165**  
**Weinberg, Clemens, P100**  
**Weinmann, Arndt, P156**  
**Weiss, Johannes, P036**  
**Weiss, Karl-Heinz, P152**  
**Weiss, Norbert, YIA11**  
**Wells, Philip S., P004**  
**Weltermann, Birgitta, P108,**  
**P109, P110, P111, P233**  
**Welz, Armin, P194**  
**Welzel, Tania, P138**  
**Wendt, Ralph, P286**  
**Wentrock, Steffen, P036**  
**Werdan, Karl, P234**  
**Werner, Nikos, P194**  
**Werth, Sebastian, YIA11**  
**Wesemann, Thomas, P094**  
**Westhaus, Sandra, P127**  
**Wians, Jr., Frank, P211**  
**Wichmann, Dominic, P100**  
**Widder, Julian, P194**  
**Widera, Christian, P001**  
**Widynski, Katrin, P018**  
**Wiegand, Johannes, P134,**  
**P142**  
**Wiegand, Steffen B., P132, P133,**  
**P139, P143, P151**  
**Wiegand-Szramek, Ina, P288**  
**Wienecke, Jan, P011**  
**Wilde, Benjamin, P240, P241,**  
**P245, P248, P249, P251, P277**  
**Wildenberger, Kathrin, P033**  
**Wilhelm, Jochen, P034, P037**  
**Wilkens, Heinrike, P049, P053,**  
**P054, P057, P058**  
**Windpessl, Martin, P045**  
**Wingerter, Lena, P119, P120**  
**Winter, Theresa, P174**  
**Witt, Heiko, P121**  
**Witte, Torsten, P095**  
**Witzke, Oliver, P240, P241,**  
**P242, P245, P248, P249, P251,**  
**P277, P282, Woelk, Helmut,**
- P091**  
**Wohlschlaeger, Jeremias, P242**  
**Wolf, Marcia, P075**  
**Wollert, Kai C., P001, P194**  
**Wolter, Stefan, P011**  
**Wolters, Steffen, P063**  
**Wonnenberg, Bodo, P052,**  
**P055**  
**Wörmann, Bernhard, P029**  
**Wörns, Marcus, P146, P156**  
**Worth, Heinrich, P105**  
**Wranke, Anika, P132, P139,**  
**P144 ,**  
**Wrann, Christian D., P012**  
**Wree, Alexander, P118**  
**Wursthorn, Karsten, P135**  
**Wustmann, Sarah, P080, P087,**  
**P088, P089**
- Y**
- Yalcin, Kendal, P144**  
**Yu, Haoyang, P124**  
**Yurdaydin, Cihan, P144**
- Z**
- Zacher, Behrend Johann, P135,**  
**P139**  
**Zachoval, Reinhart, P151**  
**Zaharie, Teodor, P178**  
**Zapf, Christian, P181**  
**Zawada, Adam, YIA12, P268,**  
**P285**  
**Zehnter, Elmar, P143**  
**Zeller, Katharina, P158**  
**Zeller, Tanja, P195**  
**Zellmeier, Evelyn, P029**  
**Zeuzem, Stefan, P138, P141,**  
**P144, P148, P182**  
**Ziegler, Ann-Kathrin, P227**  
**Ziegler, Susanna, P034**  
**Zieschang, Tania, P075, P079**  
**Zimmer, Vincent, P123**  
**Zimmermann, Tim, P156**  
**Zimmermann, Tom, P081**  
**Zoet, Yvonne M., P242**  
**Zugck, Christian, P232**  
**Zugwurst, Julia, P018**  
**Zundler, Sebastian, P126**