30. Wissenschaftliche Arbeitstage Würzburg 2016

Jubiläumsband der Fresenius-Stipendiaten

DGAI

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Impressum:

Kongress-Organisation der
Wissenschaftlichen Arbeitstage der DGAI

Prof. Dr. C. Wunder (V.i.S.d.P),
Dr. J. Stumpner, Dr. S. Johannsen,
Fr. K. Geier

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg

Tel.: +49 (0)931 201 3 00 15
Fax: +49 (0)931 201 3 00 19
E-Mail: wat_wuerzburg@ukw.de
http://www.anaesthesie.ukw.de/wat

Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

Sie halten den Abstrakt-Jubiläumsband anlässlich der 30. Wissenschaftlichen Arbeitstage (WAT) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) im Februar 2016 in Händen. Die folgenden Seiten zeigen in chronologischer Reihenfolge die Lebensläufe und die Abstrakte, mit denen die Stipendiaten im jeweiligen Jahr das DGAI-Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung errungen haben.

Das Stipendium der Fresenius-Stiftung wurde erstmals 1992 im Rahmen der Wissenschaftlichen Arbeitstage vergeben. Die Veranstaltung hat sich im Laufe der Jahre beständig weiterentwickelt und wir können feststellen, dass die WAT sich zu einer in Deutschland einmaligen Veranstaltung etabliert haben, auf der unveröffentlichte hochkarätige wissenschaftliche Arbeiten aus dem Gebiet der Anästhesiologie präsentiert und diskutiert werden. Mittlerweile sind die WAT der DGAI ein fester Treffpunkt junger sowie erfahrener Wissenschaftler unseres Faches. Die daraus entstehenden wissenschaftlichen Netzwerke der jungen Nachwuchswissenschaftler bilden die Basis für die weitere nationale und internationale wissenschaftliche Entwicklung unseres Fachgebietes.

Der Erfolg dieser Veranstaltung hat viele Väter und Mütter. Die langjährige, großzügige Förderung durch die Fresenius-Stiftung, mit dem Stipendium für den besten Abstrakt, ist Ansporn und Motivation für alle Teilnehmer. Besonderer Dank und Anerkennung gebührt dabei Herrn Dr. Manfred Specker, der von Anfang an diese Veranstaltung gefördert und wohlwollend begleitet hat. Über viele Jahre wurden die WAT durch Unterstützung der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung ermöglicht. Die seit Beginn großzügige Finanzierung der WAT durch die DGAI war und ist die Basis für die Organisation dieser Veranstaltung. Nicht zuletzt sind es aber auch die von Jahr zu Jahr zunehmenden Teilnehmerzahlen und die eingereichten Abstrakte, welche die WAT der DGAI zu einer hochkarätigen und anerkannten Plattform für die wissenschaftliche Präsentation und Diskussion der aktuellen Forschung im Fachgebiet der Anästhesiologie in Deutschland werden ließen.

„Wer aufhört, besser zu werden, hat aufgehört gut zu sein.“ In diesem Sinne wünsche ich mir als Leiter der WAT und als Vorsitzender des Wissenschaftlichen Komitees mit Ihrer Hilfe viele weitere erfolgreiche WAT und Ihnen eine gute Lektüre dieses Jubiläumsbandes.

Ihr

A. Roewer

Prof. Dr. N. Roewer

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich freue mich, Sie als Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zu der Jubiläums-veranstaltung der nunmehr 30. Wissenschaftlichen Arbeitstage in Würzburg ganz herzlich zu begrüßen. Wir sind stolz auf dieses einzigartige Forum für den wissenschaftlichen Nachwuchs unter der bewähren Leitung der Würzburger Ordinarien Prof. Weiß (von 1986-1995) und Prof. Roewer (seit 1996). Die Veranstaltung findet traditionell in der besonderen Atmosphäre der altehrwürdigen Festung Marienberg statt.

Die WAT bieten eine hervorragende Plattform für die Präsentation von aktuellen Forschungsergebnissen in allen Bereichen unseres Fachgebietes und die kritische fachliche Diskussion mit den eingeladenen Experten. Die anhaltend hohe Resonanz und die ständig steigende Qualität der eingereichten Abstracts reflektiert die große Begeisterung und Motivation unserer Kolleginnen und Kollegen für die anästhesiologische Forschung. Während in der Vergangenheit die experimentelle Forschung die Veranstaltung dominierte werden in diesem Jahr auch vermehrt klinische Studien vorgestellt.

Persönlich erinnere ich mich noch sehr gut an die aufregende Situation als Referentin Anfang der 90er Jahre. Gefürchtet waren damals wie heute die kritischen Fragen aus den ersten Reihen! Nach Bestehen der inhaltlichen und formalen Diskussion kam dann die Abstimmung über die Publikation des Abstracts und bei positivem Votum dann die große Erleichterung! Am Abend wurde und wird traditionell in den Gewölben der Festung gefeiert.

Wieder wird das Forschungsstipendium der Fresenius Stiftung für die beste Präsentation und Abstract verliehen und ich darf hier noch einmal den hochambitionierten Preisträgern der vergangenen Jahre gratulieren, die Ihre Ergebnisse erfolgreich verteidigt haben. Sie sind mittlerweile in verantwortungsvollen Führungspositionen anzutreffen. Mit Spannung sehen wir auch der diesjährigen Auszeichnung entgegen. Bewundernswert sind die Alumni-Kultur und der große Zusammenhalt der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, der durch das jährlich stattfindende traditionelle Preisträger-Meeting, das von Herrn Dr. Specker und seiner lieben Frau in besonderer Weise gepflegt und unterstützt wird.

Als Präsidentin der DGAI bin ich stolz auf die aktiven wissenschaftlichen Arbeitsgruppen an den deutschen Lehrstühlen. Denn die wissenschaftliche Profilierung und internationale Sichtbarkeit wird die Zukunft unseres Fachgebietes entscheidend gestalten.

Ich wünsche mir die erfolgreiche Fortführung dieser so wichtigen und einzigartigen Veranstaltung und danke den Ideengebern und der wissenschaftlichen und organisatorischen Leitung sowie ganz besonders Herrn Dr. Specker für die von Anfang an passionierte Begleitung und Unterstützung der WAT

Ihre

Thea Koch

Prof. Dr. Thea Koch
Präsidentin der DGAI

Sehr geehrte Verantwortliche und Promotoren der Wissenschaftlichen Arbeitstage, verehrte Referentinnen und Referenten, liebe Preisträgerinnen und Preisträger des Forschungsstipendiums,

30 Jahre WAT bedeuten, dass rund 1000 forschungsorientierte junge Anästhesistinnen und Anästhesisten den Weg zur Festung Marienberg in Würzburg gefunden haben, um vor kritischen Kolleginnen und Kollegen die Ergebnisse ihrer wissenschaftlichen Arbeiten vorzustellen und zu verteidigen. Allen gebührt höchstes Lob und aufrichtige Anerkennung. Haben sie doch unter Beweis gestellt, dass es mit Motivation und Leistungsbereitschaft gelingt, trotz stressigen klinischen Einsatzes exzellente Forschung zu betreiben.

Das geniale Konzept der Wissenschaftlichen Arbeitstage stellt nicht nur hohe Anforderungen an die Teilnehmer, sondern belohnt die Anstrengung und den Mut mit einmaligen Attributen. In fairer und offener Diskussion werden nicht nur die wissenschaftlichen Inhalte der Präsentationen kritisch beleuchtet, sondern gleichermaßen Form, Stil und Darstellung analysiert und textliche Verbesserungen für die Publikationen erarbeitet.

Wer das hohe Maß an Motivation miterleben durfte, das die jungen Wissenschaftler bis heute auszeichnet, kann nur mit Stolz und Anerkennung auf die seitherigen Arbeitstage zurück blicken, herzlich allen Akteuren gratulieren und mit Freude den zukünftigen Veranstaltungen entgegensehen. Das leistungsintensive Kooperationsmodell ist nicht nur für die Teilnehmer ein Gewinn, sondern für das ganze Fach eine große Bereicherung.

So dürfen alle Beteiligten stolz auf das Erreichte sein. Die Ideengeber und Initiatoren sehen ihre Erwartungen erfüllt. Die Kritiker wurden eines Besseren belehrt. Die Akteure haben durch permanente Optimierungen ein Höchstmaß an Kompetenz und Objektivität geschaffen. Die Beteiligung fachunabhängiger Experten wurde zu einem unschätzbaren Gewinn. Zum begeisternden Stimulans trug der Wettbewerb um das Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung bei, dessen Gewinner heute in verantwortungsvollen und für das Fach richtungweisenden Positionen anzutreffen sind und die durch das traditionelle Preisträger-Meeting einen kollegialen Alumni-Kreis bilden, der in alle AINS-Bereiche hineinwirkt.

Als „passionierter Mitstreiter“ und als Ehrenmitglied der DGAI, der ich dem Fach Anästhesiologie, der DGAI und den WAT seit Anbeginn eng verbunden bin, beglückwünsche ich alle, die sich für den Erfolg der WAT mit Engagement und Tatkraft eingesetzt haben und übermittle meinen tief empfundenen Dank. Die Fortsetzung der Erfolgsgeschichte erwarte ich mit Spannung und Freude.

Dr. Manfred Specker
Ehrensenator der Universität Ulm
Vorstandsvorsitzender der Fresenius-Stiftung

Biochemische Veränderungen bei der Malignen Hyperthermie

Bestimmung von cAMP, Inositolphosphaten und α_1-, β_1- und β_2-Adrenorezeptorendichten

I. Scholz, M. Steinfath, N. Roewer und J. Schulte am Esch
Abteilung für Anästhesiologie,
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

Fragestellung. Bei der malignen Hyperthermie (MH) handelt es sich um einen genetischen Defekt der myoplasmatischen Ca^{2+}-Homöostase mit einer begleitenden hypermetabolen Stoffwechselentgleisung, die durch volatile Inhalationsanästhetika und depolarisierende Muskelrelaxanzien getriggert werden kann. Der der MH zugrundeliegende Defekt und der Triggermechanismus sind nicht genau bekannt. Genetische Untersuchungen legten kürzlich nahe, daß möglicherweise eine Mutation des Ryanodinrezeptors verantwortlich ist. Neuere Untersuchungen zeigten allerdings, daß bei einigen Patienten eine Mutation vorliegt, während bei anderen Patienten der MH-Defekt eine Veränderung des Ryanodinrezeptors nicht mit einschließt. Von Levitt et al. [2] wurde daher als wahrscheinliche Ursache für die Entstehung einer MH vermutet, daß ein verändertes „second messenger" System, z. B. von Inositolphosphaten [1, 3, 4] zu veränderten (Ryanodin)-Rezeptorfunktionen führt. In der vorliegenden Studie wurde daher der Gehalt der „second messenger" cAMP und Inositol-1,4,5-trisphosphat [1,4,5-IP_3) bestimmt. Da cAMP in β- und 1,4,5-IP_3 in α_1-adrenerge Mechanismen involviert ist, wurden die β- und α_1-Adrenozeptorendichten zusätzlich bestimmt.

Material und Methode. Die Versuche wurden, in Einklang mit dem Tierschutzgesetz, an Herz- und Skelettmuskulatur von MH-empfindlichen (MHS; $n=8$) und MH-unempfindlichen (MHN; $n=6$) Pietrainschweinen (Körpergewicht 20–30 kg) durchgeführt. Die Schweine wurden durch intraperitoneale Gabe von Metomidat-HCl (10 mg/kg KG; Janssen, Neuss, FRG) narkotisiert. Sobald eine ausreichende Narkose (nach 5–10 min) eingetreten war, wurden die Schweine nach Bolzenschuß aus den Karotiden entblutet. Die Klassifikation erfolgte durch den Coffein-Halothan-Kontrakturtest am Skelettmuskelbiopsat entsprechend den Kriterien der „European Malignant Hyperthermia Group". Herz- und Skelettmuskel (M. extensor digitorum longum) wurden nach Präparation für die biochemischen Bestimmungen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die cAMP-Bestimmung erfolgte mit einem Radioimmunoassay, die der Inositolphosphate mit einer HPLC-Methode, und die α_1-, β_1- sowie β_2-Adrenozeptorendichten wurden mit radioaktiv markierten Antagonisten ermittelt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Student t-Test für unverbundene Proben. Signifikanz wurde auf dem 5%-Niveau ($p<0{,}05$) angenommen.

Ergebnisse. (A) *cAMP*: Im Skelettmuskel gab es einen signifikant höheren Gehalt an cAMP in MHS (1,24 pmol/mg Feuchtgewicht (FG) als MHN (0,85 pmol/mg FG). Am Herzen gab es keinen unterschiedlichen cAMP-Gehalt zwischen MHS und MHN. (B) 1,4,5-*IP_3*: In Herz- und Skelettmuskulatur gab es einen höheren 1,4,5-IP_3-Gehalt in MHS als MHN. Darüber hinaus war der Unterschied am Skelettmuskel ausgeprägter (369% vs. 148%). (C) *Adrenozeptoren*: Die α_1-Adrenozeptordichte war in Herz- und Skelettmuskulatur von MHS (16 fmol/mg Protein) und MHN (18 fmol/mg Protein) vergleichbar. Die totale β-Adrenozeptorendichte war in MHS und MHN gleich, allerdings am Herzen (80 fmol/mg Protein) höher als am Skelettmuskel (30 fmol/mg Protein). Des weiteren gibt es am Herzen 80% β_1- und 20% β_2-Adrenozeptoren, während am Skelettmuskel zu 95% β_2-Adrenozeptoren nachweisbar waren.

Schlußfolgerungen. Die Untersuchungen zeigen, daß bei der MH veränderte „second messenger" Systeme involviert sein könnten. Darüber hinaus lassen die Befunde eine primäre Myokardbeteiligung möglich erscheinen.

Der Anstieg des 1,4,5-IP_3 ohne begleitende Veränderung der α_1-Adrenozeptorendichte könnte entweder durch eine Veränderung des Guanin-Nukleotid-bindenden Proteins (G-Protein), das die Rezeptor-vermittelte Beeinflussung des „second messenger" moduliert, erklärbar sein, oder darauf hindeuten, daß weitere Rezeptoren mit demselben „second messenger"-System, z. B. Serotoninrezeptoren, die 1,4,5-IP_3 Veränderungen bewirken. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Unterschied im cAMP-Gehalt am Herzen wäre, daß der detektierbare Unterschied im cAMP-Gehalt im Skelettmuskel durch β_2-Adrenozeptoren bedingt ist. Offenbar wird dadurch ein möglicher Unterschied im cAMP-Gehalt von MHS und MHN am Herzen durch den überwiegenden β_1-Gehalt maskiert.

Literatur. 1. Foster PS, Gesini E, Claudianos C, Hopkinson KC, Denborough MA (1989) Inositol 1,4,5-trisphosphate phosphatase deficiency and malignant hyperpyrexia in swine. Lancet II:124–127. – 2. Levitt RC, Meyers D, Fletcher JF, Rosenberg H (1991) Molecular genetics and malignant hyperthermia. Anesthesiology 75:1–3. – 3. Scholz J, Roewer N, Rum U, Schmitz W, Scholz H, Schulte am Esch J (1991) Possible involvement of inositol-lipid metabolism in malignant hyperthermia. Br J Anaesth 66:692–696. – 4. Scholz J, Troll U, Schulte am Esch J, Hartung E, Patten M, Sandig P, Schmitz W (1991) Inositol-1,4,5-triphosphate and malignant hyperthermia. Lancet 337:1361

PROF. DR. MED. JENS SCHOLZ, MBA

7. September 1959	Geboren in Osnabrück
1978 – 1985	Studium der Humanmedizin am UKE in Hamburg
1981 – 1985	Stipendiat der Friedrich Ebert Stiftung
Juni 1985 – Feb. 1986	Klinik für Anästhesiologie im UKE
4. Dezember 1985	Promotion
März 1986 – Feb. 1988	Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut im UKE
12. Februar 1988	Dr. Martini Preis
März 1988 – Aug. 2000	Mitarbeiter in der Klinik für Anästhesiologie im UKE
12. Februar 1992	Facharzt für Anästhesiologie
1. Juli 1992	Fachkundenachweis Rettungsdienst
12. August 1992	Habilitation und Venia legendi für das Fach Anästhesiologie
September 1992	Fresenius-Preis DGAI
April 1996	Universitäts-Professor (C 3) für Anästhesiologie im UKE, Hamburg
16. April 1997	Spezielle Anästhesiologische Intensivmedizin
Nov. 1997 – Aug. 2000	Leitender Notarzt der Freien und Hansestadt Hamburg
23. Juni 1998	Spezielle Schmerztherapie
seit August 2000	Universitäts-Professor (C 4) für Anästhesiologie und Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
seit 2006	Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
2002 - 2009	Landesvorsitzender der DGAI in Schleswig-Holstein
2007– 2012	Vorstandsmitglied der DGAI
2003 - 2009	Vorsitzender wissenschaftliche Programmkommission der DAC
März 2005 – April 2009	Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer
Juni 2006 – April 2009	Prodekan der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel
2009	Executive MBA, Universität St. Gallen
seit April 2009	Vorstandsvorsitzender des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
19. Juni 2010	DGAI-Ehrennadel in Gold
seit Juli 2015	Mitglied des Vorstand des Verbandes der Universitätsklinika Deutschlands e.V. (VUD)

Stimulus – spezifische Effekte von Adenosin auf die Expression von Adhäsionsmolekülen humaner polymorphkerniger Leukozyten

M. Thiel[1], D. Chambers[2], A. Schlösser[1], A. Chouker[1], H. Bardenheuer[1], K. Peter[1] und K. Arfors[2]

[1] Institut für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

[2] La Jolla Institute for Experimental Medicine, La Jolla, San Diego, California

Fragestellung. Der erste Schritt bei der Abwehr von Infektionen ist die Adhäsion von polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) an das Gefäßendothel. Die Adhärenz der Zellen wird durch Adhäsionsmoleküle vermittelt, deren Expression inflammatorisch wirksame Mediatoren wie das chemotaktische Tripeptid FMLP, der Platelet Activating Factor (PAF) und der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF) regulieren. FMLP [2] und PAF [1] aktivieren PMNL sowohl durch den Anstieg von intrazellulärem Kalzium (Ca^{++}) als auch durch den Ca^{++}-unabhängigen Proteinkinase C Weg. Hingegen aktiviert TNF PMNL ohne das intrazelluläre Ca^{++} zu verändern [3]. Adenosin (ADO) ist bekanntlich im Organismus ein potenter extrazellulärer Botenstoff, der z.B. am PMNL die O_2-Radikalproduktion durch Hemmung von intrazellulärem Ca^{++} reguliert [2]. Es war daher Ziel der Studie, den Einfluß von ADO auf die Expression von Adhäsionsmolekülen humaner PMNL nach Aktivierung mit den auf intrazelluläres Ca^{++} unterschiedlich wirkenden Stimuli FMLP, PAF und TNF näher zu charakterisieren.

Methodik. Die Expression der Adhäsionsmoleküle auf PMNL wurde durch Fluoreszenz aktivierte Zellanalyse im antikoagulierten (Heparin 10 U/ml) und mit HBSS-Medium 1:2 verdünnten Vollblut gesunder Spender bestimmt. Die Adhäsionsmoleküle aus der Familie der β_2-Integrine wurden mit dem murinen monoklonalen Antikörper (MAB) IB4 nachgewiesen, der mit der β-Kette (CD18) aller β_2-Integrine reagiert. Der Nachweis von L-Selektinen erfolgte mit dem murinen MAB Dreg 200, der an ein Epitop im zellmembranfernen Abschnitt des Adhäsionsmoleküls bindet, das nach Aktivierung der PMNL von der Zelloberfläche abgetrennt wird. Der Einfluß von ADO auf die Expression der Adhäsionsmoleküle wurde mit metabolisch stabilem 2-Chloroadenosin (2-CL-ADO) untersucht. Nach Präinkubation der Zellen in An- bzw. Abwesenheit von 2-Cl-ADO (5×10^{-7} M, 10^{-6} M; 30 min; 37° C) wurden die PMNL mit aufsteigenden Konzentrationen von PAF, FMLP oder TNF stimuliert (15 min, 37° C) und die Expression der Adhäsionsmoleküle bestimmt.

Ergebnisse. Die Rezeptor-vermittelte Aktivierung von PMNL durch FMLP, PAF und TNF bewirkt eine konzentrationsabhängige Steigerung der β_2-Integrine (Abb. 1 und Tabelle 1). 2-Cl-ADO hemmt die FMLP – und PAF – induzierte Expression der β_2-Integrine, nicht dagegen die Wirkung von TNF. Im Gegensatz zu FMLP und TNF bewirkt PAF keine Abnahme der L-Selektine. 2-Cl-ADO beeinflußt die Verringerung der L-Selektine nicht.

Schlußfolgerungen. 2-Cl-ADO zeigt stimulus-spezifische Hemmeffekte auf die Expression der β_2-Integrine. Ursache hierfür könnte der kalzium-antagonistische Effekt von ADO sein [3], der die Wirkung der kalzium-abhängigen Aktivatoren FMLP und PAF hemmt. Im Gegensatz dazu sprechen der fehlende Einfluß von ADO und die unterschiedlichen Effekte von FMLP bzw. PAF auf die L-Selektine für eine kalzium-unabhängige Regulation dieser Adhäsionsmoleküle.

Literatur. 1. Rediske JJ, Quintavalla JC, Haston WO, Morrissey MM, Seligman B (1991) Platelet activating factor stimulates intracellular calcium transients in human neutrophils: involvement of endogenous 5-lipoxygenase products. J Leukoc Biol 51:484–489. – 2. Thiel M, Bardenheuer H (1992) Regulation of oxygen radical production of human polymorphonuclear leukocytes by adenosine: the role of calcium. Europ J Physiol 420:522–528. – 3. Utsumi T, Klostergaard J, Akimaru K, Sato EF, Yoshioka T, Utsumi K (1992) Effect of tumor necrosis factor-alpha on the stimulus-coupled responses of neutrophils and their modulation by various inhibitors. Physiol Chem Phys Med NMR 24:77–88

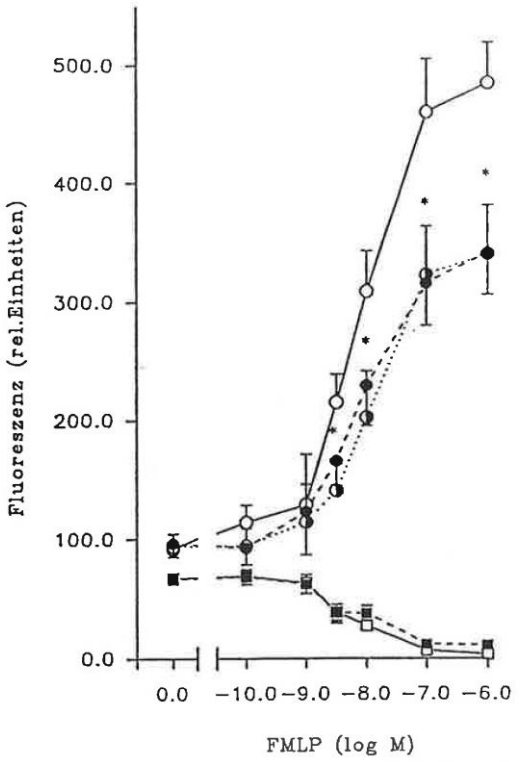


Abb. 1. Hemmeffekt von 2-Cl-ADO (halboffene Symbole: 5×10^{-7} M, geschlossene Symbole: 10^{-6} M) auf die FMLP induzierte Steigerung von β_2-Integrinen (Kreise) und die Abnahme von L-Selektinen (Quadrate). Mittelwerte; $n=7$; gep. t-Test; * $p<0{,}05$ vs. Kontrolle (offene Symbole), korrigiert nach Bonferroni

Tabelle 1. Effekt von 2-Cl-ADO auf die Expression von β_2-Integrinen und L-Selektinen nach Aktivierung von PMNL mit PAF und TNF

	β_2-Integrine(rel.Fl.) 2-Cl-ADO (M)			L-Selektine(rel.Fl.) 2-Cl-ADO-(M)	
	0	5×10^{-7}	10^{-6}	0	10^{-6}
Kon	91	93	96	66	65
PAF(M)					
10^{-8}	215 #	153 *	149 *	68	70
10^{-7}	253 #	182 *	184 *	59	66
TNF(U)					
10	199 #	201	200	20 #	36 #
1000	356 #	330	349	4 #	10 #

Mittelwerte; $n=7$; gep. t-Test; * $p<0{,}05$ vs. PAF ohne 2-Cl-ADO, korrigiert nach Bonferroni; # $p<0{,}05$ vs. Kon.; rel. Fl. (relative Fluoreszenz)

Prof. Dr. med. Manfred Thiel (* 27.03.1959)

Direktor, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Universitätsmedizin Mannheim (UMM)

CURRICULUM VITAE

2009 – heute W3-Professor für „Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin“ an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

2005 Außerplanmäßiger Professor an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

Leitender Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie der medizinischen Fakultät der LMU

2004 Leiter des Forschungslabors der Klinik für Anästhesiologie an der medizini-schen Fakultät der LMU

2003 Leiter der anästhesiologischen Lebertransplantationsgruppe an der Klinik für Anästhesiologie der medizinischen Fakultät der LMU

2001 Visiting Research Fellow in the Biochemistry and Immunopharmacology Section, Laboratory of Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Disease, National Institutes of Health, Bethesda, USA

2000 Leitender Oberarzt der anästhesiologischen Intensivstation an der Klinik für Anästhesiologie der medizinischen Fakultät der LMU

1999 Lehrbefugnis für das Fach Anästhesiologie: Priv.-Doz.

1998 Habilitation: Dr. med. habil.

1993 Arzt für Anästhesiologie

1988 Promotion zum Dr. med. (Summa Cum Laude)

PREISE

DGAI-Forschungsstipendium, Wissenschaftliche Arbeitstage, Würzburg, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 1993

First Place Winner Research Contest, 48th PGA Meeting, New York, New York State Society of Anesthesiology, 1995

Fogarty Supplemental Visiting Fellowship Award, Bethesda, Washington, National Institutes of Health, 2001

Fogarty Supplemental Visiting Fellowship Award, Bethesda, Washington, National Institutes of Health, 2003

Heinrich-Dräger Preis für Intensivmedizin, DAC München, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2005

Georg Heberer Award der Chiles Foundation, Stiftungsfest der LMU, München, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2006.

Mechanismen der Verstärkung neurogener Entzündungen durch den Immunmediator Interleukin-1β

M.K. Herbert[1] und P. Holzer[2]

[1] Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg und
[2] Institut für Exp. und Klin. Pharmakologie der Universität Graz

Fragestellung. Die Intensität neurogener Entzündungen wird durch den Immunmediator Interleukin-1β (IL-1β) verstärkt [1]. Experimentell lassen sich neurogene Entzündungen durch Capsaicin hervorrufen. Capsaicin aktiviert afferente Gruppe IV-Fasern und setzt aus den Nervenendigungen vasoaktive Neuropeptide frei (z.B. Substanz P, CGRP) [2]. Für eine gezielte pharmakologische Hemmung dieser Entzündungsverstärkung ist von großer Bedeutung, ob die durch IL-1β hervorgerufene Verstärkung der Capsaicin-induzierten Vasodilatation auf einer Sensibilisierung neurogener oder vaskulärer Strukturen beruht. Des weiteren wird in dieser Studie untersucht, ob Stickstoffmonoxid (NO) an der Sensibilisierung beteiligt ist.

Methodik. Untersucht wurden weibliche, mit Phenobarbital (250 mg/kg KG i.p.) anästhesierte Sprague-Dawley-Ratten (eine Tierversuchsgenehmigung lag vor). Die Tiere waren tracheotomiert, der Blutdruck wurde kontinuierlich in der A. carotis gemessen und in Gruppe 3–5 (s.u.) wurden die Substanzen über einen Katheter in die V. jugularis externa appliziert. Bei jeder Ratte wurden in die linke Pfote subkutan 50 pg/10 µl IL-1β und in die rechte Pfote 10 µl des Lösungsmittels (LM; physiol. NaCl-Lsg.) injiziert. 40 min später wurde an beiden Pfoten durch subkutane Injektion von 0,3 µg/10 µl Capsaicin eine neurogene Entzündung induziert. Die Ratten wurden wie folgt vorbehandelt: *Gruppe* 1 *und* 2. Je 6 Ratten wurden 2 Wochen vor den Untersuchungen entweder mit einer neurotoxischen Dosis von Capsaicin (125 mg/kg KG, s.c.) (Gruppe 2) oder mit dem Lösungsmittel für Capsaicin (Gruppe 1) vorbehandelt [3]. Die systemische Applikation von Capsaicin in dieser hohen Dosis desensibilisiert unmyelinisierte (Gruppe 4) Afferenzen und bewirkt einen Funktionsverlust der feinen Nervenendigungen. *Gruppe* 3–5. Je 8 Ratten wurden 30 min vor der s.c.-Injektion von IL-1β bzw. LM intravenös 1 ml/kg KG physiol. NaCl-Lsg. (Gruppe 3), 15 mg/kg N^G-Nitro-L-Arginin Methylester (L-NAME) (Gruppe 4) oder 15 mg/kg KG des inaktiven Enantiomers D-NAME (Gruppe 5) injiziert. L-NAME ist ein Inhibitor der NO-Synthase. Die Registrierung der Mikroperfusion in der Haut der Rattenpfote erfolgte mittels Laser-Doppler-Flowmetrie (PF3, Perimed, Schweden). Die Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Mikroperfusion an der rechten und der linken Pfote erfolgte mit dem Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon für gepaarte Stichproben ($p < 0{,}05$).

Ergebnisse. Bei den mit LM vorbehandelten Ratten (Gruppe 1) bewirkt die s.c.-Injektion von 50 pg IL-1β die bekannte Verstärkung der durch Capsaicin induzierten Vasodilatation [1]. Nach Vorbehandlung der Tiere mit der neurotoxischen Capsaicindosis (Gruppe 2) ist die Vasodilatation auf s.c.-injiziertes Capsaicin in der Kontrollpfote (rechts) um 48% reduziert, der sensibilisierende Effekt von IL-1β in der linken Pfote nicht mehr nachweisbar. Die Blockade der NO-Synthase mit L-NAME (Gruppe 4) verhindert ebenfalls die IL-1β-induzierte Sensibilisierung, die nach Vorbehandlung mit physiol. NaCl-Lsg. (Gruppe 3) oder D-NAME (Gruppe 5) voll ausgeprägt ist. Die Vasodilatation auf Capsaicin in der Kontrollpfote ist von L-NAME nicht beeinflußt.

Schlußfolgerung. Da nach dem Funktionsverlust unmyelinisierter Afferenzen durch die systemische Capsaicinvorbehandlung, bei intakter Funktion des vaskulären Systems, keine Verstärkung der von Capsaicin induzierten Vasodilatation durch IL-1β auftritt, kann gefolgert werden, daß die IL-1β-bedingte Verstärkung auf einer Sensibilisierung neurogener und nicht vaskulärer Strukturen beruht. Diese Aussage wird unterstützt durch den kürzlich erhobenen Befund, daß IL-1β nicht die vasodilatatorische Wirkung des Neuropeptids CGRP verstärkt [1]. Es konnte ferner gezeigt werden, daß diese Sensibilisierung von der Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) als intermediärem Messenger abhängt, die Wirkung von Capsaicin aber von NO unabhängig ist.

Literatur. 1. Herbert MK, Holzer P (1994) Interleukin-1β enhances capsaicin-induced neurogenic vasodilatation in the rat skin. Br J Pharmacol 111:681–686. – 2. Holzer P (1992) Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. Rev Physiol Biochem Pharmacol 121:49–146. – 3. Holzer P, Lippe IT, Amann R (1992) Participation of capsaicin-sensitive afferent neurons in gastric motor inhibition caused by laparotomy and intraperitoneal acid. Neuroscience 48:715–722

Schlüsselwörter. Interleukin-1β – NO – neurogene Entzündung – Capsaicin – kutane Hyperämie

Name Michael Karl HERBERT

Hochschulstudium

1977 – 1982/83	Studium der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
April 1983	Erhalt der Approbation
Juni 1983	Erhalt der Promotionsurkunde, Gesamturteil: summa cum laude

Beruflicher Werdegang

Okt. 1984 – Dez. 1986	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physiologischen Institut der Universität Würzburg bei Herrn Prof. R.F. Schmidt, Schwerpunkt Schmerzforschung
Seit Jan. 1987	Mitarbeiter am Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg (Vorstand Prof. K.H. Weis), Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie
Feb. 1992	Facharztanerkennung als Anästhesist
Seit 1993	Oberarzt am Institut für Anästhesiologie, später Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie (Prof. N. Roewer)
1994	Anerkennung der fakultativen Weiterbildung "Spezielle Anästhesiologische Intensivmedizin"
1997-2006	Klinische Tätigkeit als Oberarzt in allen operativen Abteilungen
2007	Zusatzbezeichnung „Schmerztherapie“
2012	Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“
2007-02/2012	Inbetriebnahme der Schmerztagesklinik, Übernahme der Leitung und Aufbau der Schmerztagesklinik
03/2012-12/2015	Chefarzt der neu gegründeten, eigenständigen Klink für Schmerzmedizin an der Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Seit 2016	Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin an der MedUni Graz, Abtlg. Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und Intensivmedizin

Habilitation

1995	Habilitation für das Fach "Anästhesie und Intensivmedizin" mit der aus Mitteln des BMFT geförderten Arbeit aus der Schmerzgrundlagenforschung "*Neurogene Entzündung an Haut und Gelenk. Klinische und tierexperimentelle Studien*"

Wissenschaftliche Preise

Preis der Fresenius-Stiftung

Carl-Ludwig-Schleich-Preis

Dr. Kolassa-Preis der Österreich. Gesellschaft für Rheumatologie

Preis der Jubiläumsstiftung der Univ. Würzburg

Autoregulationsmechanismen und kritischer Verschlußdruck der zerebralen Zirkulation bei Herzstillstand durch induziertes Kammerflimmern

A. Weyland, J. Meinke, T. von Spiegel, M. Scholz, H. Stephan, H. Sonntag

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Universität Göttingen

Einleitung: Die Testung automatischer implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (AICD) Systeme bei Patienten mit schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen erfordert die repetitive Induktion von Kammerflimmern (VF). Bislang existieren nur unzureichende Erkenntnisse über die Auswirkungen solcher hämodynamischen Extremsituationen auf zerebrovaskuläre Regulationsmechanismen. Die vorliegende Studie wurde mit folgenden Zielsetzungen konzipiert: 1. den kritischen Verschlußdruck ("effective downstream pressure", EDP) des menschlichen Gefäßsystems während kurzfristiger Herz-Kreislaufstillstände zu bestimmen; 2. die Gültigkeit des EDP für die zerebrale Zirkulation zu überprüfen; und 3. die Veränderungen des zerebrovaskulären Widerstands an Hand von Druck/Flußgeschwindigkeits-Beziehungen zu quantifizieren.

Methodik: Mit Zustimmung des örtlichen Ethik-Komittees wurden 10 Patienten untersucht, die sich einer Operation zur Implantation von AICD-Systemen unterzogen. Alle Patienten hatten nach entsprechender Information ihr Einverständis mit der Untersuchung schriftlich bestätigt. Das routinemäßige Vorgehen zur Testung der AICD-Systeme wurde durch das Studienprotokoll in keiner Weise beeinflußt. Jeweils von 60 s vor bis 300 s nach induziertem Herz-Kreislaufstillstand wurden der invasiv ermittelte Druck in der A. radialis (AP), der zentralvenöse Druck (CVP) sowie die mittels transkranieller Doppler-Sonographie gemessene Flußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (V_{MCA}) synchron auf einem Mikrocomputer aufgezeichnet (Abtastfrequenz 55 Hz). Insgesamt wurden 20 Perioden von induziertem VF ausgewertet. Der EDP sowie der venöse Stillstandsdruck wurden durch Extrapolation der arteriellen bzw. zentralvenösen Druckkurven bestimmt. Da bei Existenz eines "vaskulären Wasserfalls" insbesondere im Bereich extrem niedriger AP-Werte der kritische Verschlußdruck anstelle des aktuellen venösen Drucks berücksichtigt werden muß [1], wurde der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) aus der Differenz zwischen AP und dem jeweils extrapolierten EDP berechnet. In Analogie zur Charakterisierung des Gefäßwiderstands durch die Steigung von Druck/Fluß-Beziehungen wurden vor, während und nach VF aus den ermittelten Kurven CPP/V_{MCA}-Diagramme erstellt und für einzelne Herzaktionen zu definierten Zeitpunkten die Parameter der jeweiligen Regressionsgeraden bestimmt. Hierbei wurde davon ausgegangen, daß etwaige Änderungen des beschallten Gefäßquerschnitts deutlich kleiner als Änderungen des nachgeschalteten Gefäßwiderstands waren und die V_{MCA} sich somit weitgehend proportional zu entsprechenden Flußänderungen verhielt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von t-Tests für verbundene Stichproben sowie durch Korrelations- und Regressionsanalysen. Bei multiplen Mittelwertvergleichen erfolgte eine Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Holm.

Ergebnisse: Die mittlere Dauer des Herzstillstands betrug 16 s (Bereich 7-35 s) Eine optimale Kurvenanpassung zur Extrapolation des AP und CVP im kompletten Kreislaufstillstand konnte durch bi- bzw. monoexponentielle Funktionen erreicht werden (Abb. 1). Der mittlere EDP betrug 24,7±4,9 mmHg ($\bar{x}$ ± SD) und und überstieg signifikant den mittleren venösen Stillstandsdruck (15,2±3,7 mmHg). Die qualitative Auswertung der Druck/Flußgeschwindigkeits-Diagramme für den Zeitraum des Herzstillstands zeigte, daß die Blutströmung in der A. cerebri media bei arteriellen Drucken sistierte, die jeweils sehr eng mit dem globalen EDP übereinstimmten. Ferner fand sich sich bei der Mehrzahl der Patienten bereits im Verlauf des Herzstillstands eine Veränderung in der Steigung der Druck/Flußgeschwindigkeits-Beziehung (Abb.2). Der quantitative Vergleich der unmittelbar vor und nach VF bestimmten CPP/V_{MCA}-Beziehungen zeigte, daß sich die mittleren Steigungen der jeweiligen Regressionsgeraden signifikant unterschieden (0,41±0,14 versus 0,81±0,30). Dies entsprach einer relativen Abnahme des zerebralen Gefäßwiderstands um 49%. Die Steigung der CPP/V_{MCA}-Beziehung nahm während der ersten 60 s nach Beendigung des VF wieder signifikant ab und erreichte innerhalb des Registrierungszeitraums von 300 s das Ausgangsniveau (Abb. 2).

Schlußfolgerungen: Die persistierende Differenz zwischen AP und CVP im Herz-Kreislaufstillstand belegt die Existenz einer funktionellen Diskontinuität zwischen arteriellem und venösem System. Hierbei zeigte sich bei Patienten unter Fentanyl/Isofluran-Anaesthesie für den "vaskulären Wasserfall" ein mittlerer Druckgradient von 9,5 mmHg. Die synchronen Registrierungen der zerebralen Blutflußgeschwindigkeit lassen erkennen, daß - zumindest bei plötzlichen Beeinträchtigungen der systemischen Hämodynamik - auch im Bereich der zerebralen Zirkulation der effektive Perfusionsdruck durch einen kritischen Verschlußdruck des Gefäßsystems determiniert wird; dieser entspricht weitgehend dem aus arteriellen Druckkurven extrapolierten Plateaudruck. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen ferner, daß es bereits während kurzfristigen Sistierens der Herzaktion auf Grund schneller zerebrovaskulärer Regulationsmechanismen zu einer ausgeprägten Reduktion des zerebralen Gefäßwiderstands kommt, dessen Normalisierung eine Reperfusionsphase von 2 - 5 min beansprucht.

Literatur:

1. Permutt S, Riley RL (1963) Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. J Appl Physiol 18:924-932

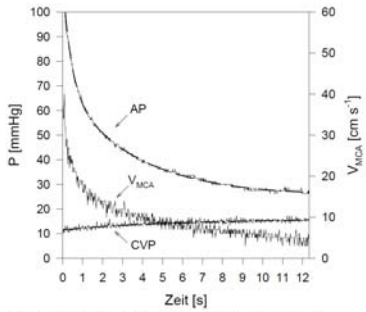


Abb. 1: Exemplarische Darstellung der während eines 13-sekündigen Herzstillstands registrierten Kurven des arteriellen Drucks (AP), des zentralvenösen Drucks (CVP) sowie der Flußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (V_{MCA}). Die beiden unterbrochenen Linien kennzeichnen die durch nicht-lineare Kurvenanpassung ermittelten Funktionen zur Extrapolation des AP und CVP im kompletten Kreislaufstillstand.

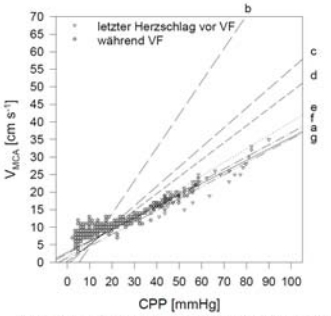


Abb. 2: Zusammenhang zwischen zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und Flußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (V_{MCA}). Runde und dreieckige Symbole repräsentieren die während bzw. unmittelbar vor Herzstillstand registrierten Daten. Die mit Buchstaben bezeichneten Linien kennzeichnen die Regressionsgeraden der CPP/V_{MCA}-Beziehung zu unterschiedlichen Zeitpunkten: a) letzter Herzschlag (HS) vor Kammerflimmern (VF), b) 1. HS nach VF, c)3. HS nach VF, d) 5. HS nach VF, e) 15 s nach VF, f) 60 s nach VF, g) 300 s nach VF

Prof. Dr. med. Andreas Weyland, D.E.A.A.

Geburtsdatum:	10. Februar 1957
Geburtsort:	Pretoria / Rep. Südafrika
Gegenwärtige Position:	Direktor der Universitätsklinik für Anästhesiologie/Intensivmedizin/Notfallmedizin/Schmerztherapie am Klinikum Oldenburg
Berufliche Qualifikationen:	Facharzt für Anästhesiologie Diplomate of the European Academy of Anaesthesiology Zusatzbezeichnungen für - Spezielle Intensivmedizin - Spezielle Schmerztherapie - Notfallmedizin Qualifikation als Leitender Notarzt Qualifikation als Prüfarzt für klinische Studien (ICH/GCP)

Akademischer Werdegang:

Studium:	1975-1978 Studium der Medizin an der Universität Kiel, 1978-1982 Studium der Medizin an der Universität Göttingen
Stipendien:	1977-1981 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes 1981-1982 Förderung als Stipendiat der Fritz ter Meer-Stiftung
Staatsexamen:	1982 in Göttingen
Promotion:	1985 Promotion zum Doktor der Medizin an der Georg-August-Universität Göttingen
Habilitation:	1995 Venia Legendi für das Fach Anästhesiologie
Wiss. Auszeichnungen: (Auszug)	1995 DGAI Forschungsstipendium, 1995 Habilitationspreis Univ. Göttingen, 1994/1996/1997/1999/2000/2004 Wiss. Hauptpreise EACTA, 2004 Outstanding Research Award EACTA
Professuren/Rufe:	– 1996 Berufung auf eine Hochschuldozentur (C2) an der Georg-August-Universität Göttingen – 2000 Ernennung zum außerplanmäßigen Professor an der Georg-August-Universität Göttingen – Seit 2013 Verwaltung der Professur für Anästhesiologie/ Intensivmedizin/Notfallmedizin/Schmerztherapie an der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Beruflicher Werdegang:	– 1983-1985 Assistenzarzt in der Abteilung für Anaesthesie und Intensivmedizin an den Städt. Kliniken Oldenburg. – 1985-1990 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum Anaesthesiologie (ZARI) der Universität Göttingen – 1991/1995 Ernennung zum Oberarzt/Ltd. Oberarzt – Seit 1998 Direktor der Klinik für Anästhesiologie/Intensivmedi–zin/Notfallmedizin/Schmerztherapie am Klinikum Oldenburg – 2004-2009 Ärztlicher Direktor des Klinikums Oldenburg

Akademische Funktionen (Auszug):

- 1991-1998 Mitglied der Ethikkommission, Universität Göttingen
- 2000-2007 Mitglied des Scientific Committee der EACTA
- Seit 2010 stellvertr. Vorsitzender im Präsidium des Bremer Symposiums für Intensivmedizin und Intensivpflege (WIVIM)
- 2011 Berufung zum Mitglied der DAAF
- Seit 2014 Mentor im DGAI Mentoring-Programm (WAKWiN)
- Seit 2014 stellvertr. Mitglied im Fakultätsrat, Univ. Oldenburg
- Kontinuierliche Tätigkeit in Kongress-Programmkommissionen
- Kontinuierliche wissenschaftliche Gutachtertätigkeit

Endotoxinämie induziert die hepatische Endothelin- und Endothelin-Rezeptor-Genexpression

Ein möglicher Mechanismus für Mikrozirkulationsstörungen in der Sepsis

M. Bauer[1], B.H.J. Pannen[2], M.G. Clemens[3] und R. Larsen[1]

[1] Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität des Saarlandes
[2] Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg
[3] Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, USA

Fragestellung. Die verminderte Ansprechbarkeit der Widerstandsgefäße für Vasokonstriktoren, insbesondere Katecholamine, ist ein charakteristischer Befund in der Sepsis und wird der exzessiven Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) zugeschrieben [2]. Neuere Untersuchungen zeigen, daß im Gegensatz hierzu eine Hyperkontraktilität im portalen Stromgebiet nach Infusion von Endothelin-1 (ET-1), einem Konstriktorpeptid mit sinusoidaler und extrasinusoidaler Wirkung [1], zu verzeichnen ist [3]. Die Zunahme der sinusoidalen und extrasinusoidalen ET-1-Wirkung bei Abnahme der systemischen und portalen [3] Ansprechbarkeit auf α_1-Agonisten deuten dabei auf eine spezifische Veränderung der ET-Signaltransduktion hin. Ziel der Untersuchung war es daher zu klären, ob eine vermehrte Endothelin-Rezeptorexpression einen möglichen Mechanismus hierfür darstellt.

Methodik. Als Versuchstiere dienten nach Genehmigung durch die zuständige Tierschutzkommission männliche Sprague Dawley-Ratten (n=3/Gruppe), die 24 h vor Organentnahme mit einer subletalen LPS-Dosis (1 mg/kg KG) bzw. Vehikel vorbehandelt wurden. *Endothelin-Rezeptorexposition:* Zur Quantifizierung verfügbarer Bindungsstellen (B_{max}) und Bestimmung der Affinität (K_D) wurden gepoolte Leberhomogenate (n=3/Gruppe; je 50 µg Protein) in Gegenwart steigender Konzentrationen nicht-markierten ET-1 mit ^{125}I-markiertem ET-1 (100 pM) inkubiert. Nach Separation und Waschen der partikulären Fraktion wurde die Aktivität mittels eines Gammazählers gemessen. Die Korrektur für unspezifische Bindungen erfolgte durch Subtraktion des Signals eines Ansatzes mit nicht markiertem ET-1 im Überschuß (1 µM). Darüber hinaus wurde die Gesamtzahl vorhandener (einschließlich der besetzten) Bindungsstellen nach Verdrängung endogenen ETs vom Rezeptor durch Bindungsstudien an im sauren Milieu vorbehandelten Homogenaten (n=3/Gruppe) ermittelt. *Northern Blot Analyse und in situ Hybridisierung für ET_A- und ET_B-Rezeptoren:* RNA LPS- oder vehikelinjizierter Tiere (n=3/Gruppe) wurde nach Gelelektrophorese und Transfer auf Nylonmembranen mit ^{32}P-markierten komplementäre DNA-Fragmenten für ET_A- und ET_B-Rezeptoren hybridisiert und autoradiographiert. Zur Analyse der räumlichen und zelltypspezifischen differentiellen Genexpression der ET-Rezeptorsubtypen wurden Gefrierschnitte (n=2/Gruppe) mit Digoxigenin-markierte cDNA-Fragmenten für ET_A- und ET_B-Rezeptoren hybridisiert. Die Visualisierung erfolgte nach Inkubation mit einem anti-Digoxigenin-alkalische Phosphatase-Konjugat mittels Farbreaktion.

Ergebnisse. Bindungsstudien an Leberhomogenaten zeigten keine Unterschiede bezüglich freier Bindungsstellen zwischen vehikel- und LPS-injizierten Tieren oder bezüglich der Rezeptoraffinität (Abb. 1). Im Gegensatz hierzu war die Gesamtzahl der Bindungsstellen (freie und durch endogenes ET besetzte) in LPS-vorbehandelten Tieren (7099±366 fmol/mg Protein) gegenüber Kontrollen (2554±479 fmol/mg Protein) erhöht. Parallel war die Konzentration der mRNA insbesondere für den ET_A-Rezeptorsubtyp (Kontrolle: 531±23; LPS: 1205±93 densitometrische Einheiten) erhöht. Während die Expression der mRNS sich in Kontrolltieren auf große Gefäße in der Glissonschen Trias und einzelne nicht-parenchymatöse Leberzellen beschränkte, kam es neben einer Zunahme der Expression der ET_A-mRNA in den genannten Strukturen zusätzlich zur Expression der mRNA in parenchymatösen Leberzellen.

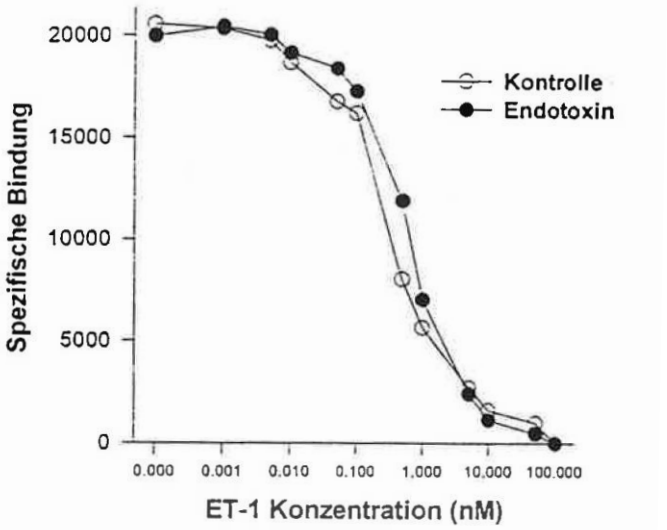


Abb. 1. Kompetitive Bindung von ^{125}I-ET-1 im Beisein steigender ET-Konzentrationen

Interpretation. Während die experimentelle Endotoxinämie nicht zu einer Zunahme der verfügbaren (freien) Endothelinrezeptoren führt, ist die Summe aus freier und durch endogenes ET besetzten Rezeptoren erheblich erhöht. Die gleichzeitige Zunahme der Rezeptor mRNA-Konzentration legt nahe, daß der erhöhten Rezeptorzahl eine gesteigerte Genexpression zugrunde liegt. Bei gleichzeitig unveränderter Anzahl verfügbarer Bindungsstellen scheint daher der Rezeptorumsatz (turnover) in der Endotoxinämie erhöht zu sein. Die Zunahme der endogenen ET-Produktion bei gleichzeitiger Zunahme der Rezeptor-Genexpression legt nahe, daß vermehrte ET-Produktion und ET-spezifische Hyperkontraktilität sinusoidaler und extrasinusoidaler kontraktiler Elemente zur Mikrozirkulationsstörung in der Endotoxinämie beitragen könnten.

Literatur. 1. Bauer M, Zhang JX, Bauer I, Clemens MG (1994) ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extrasinusoidal sites of action. Am J Physiol 267:G143-G149. – 2. Palmer RMJ (1993) The discovery of nitric oxide in the vessel wall. A unifying concept in the pathogenesis of sepsis. Arch Surg 128:396–401. – 3. Pannen BHJ, Bauer M, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG (1996) Endotoxin pretreatment enhances portal venous response to endothelin-1. Am J Physiol 270:H7–H15

Bauer, Michael, Prof. Dr. med.
geb. 23.12.1963
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Sprecher Center for Sepsis Control and Care / Professor (W3)

Universitäre Ausbildung und Abschluss

Studium der Humanmedizin (09/1983 – 11/1989),
Universität des Saarlandes sowie Ninewells Hospital & Medical School,
Dundee, Scotland, Abschluss: Staatsexamen/Approbation

Wissenschaftliche Abschlüsse

Promotion zum Dr. med., Universität des Saarlandes, 1990, Betreuer Prof. Dr. O. Trentz
Venia legendi: Experimentelle Anästhesiologie, Universität des Saarlandes, 1999, Mentor Prof. M. G. Clemens, PhD
Venia legendi: Anästhesiologie, Universität des Saarlandes, 2000, Mentor Prof. Dr. R. Larsen

Wissenschaftlicher Werdegang

seit 2012	Leiter der Sektion “Anästhesiologie” der der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Friedrich-Schiller-Universität, Jena (Prof. Dr. med. K. Reinhart)
seit 2010	Sprecher des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums “Center for Sepsis Control and Care (IFB CSCC)“
seit 06/2004	Professor und stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Friedrich-Schiller-Universität, Jena (Prof. Dr. med. K. Reinhart)
04/2001 – 05/2004	stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität des Saarlandes (Prof. Dr. R. Larsen)
10/1998 – 03/1999	Gastaufenthalt als Adjunct Assistant Professor, Deptartment of Biology, University of North Carolina, Charlotte, NC, USA (Prof. M. G. Clemens, PhD)
09/1995 – 07/2000	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität des Saarlandes (Prof. Dr. R. Larsen)
08/1993 – 09/1995	Post-Doc, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (Prof. M. G. Clemens, PhD)
06/1991 – 07/1993	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität des Saarlandes (Prof. Dr. R. Larsen)
07/1990 – 05/1991	Assistenzarzt in der Unfallchirurgie, Universität des Saarlandes (Prof. Dr. O. Trentz)

Mitgliedschaften und Auszeichnungen

seit 2013	Editorial Board Member “Intensive Care Medicine - experimental”
seit 2009	PI der Exzellenz Graduierten Schule “Jena School for Microbial Communication”
seit 2008	Vorsitzender DGAI Thüringen
2006 – 2008	stellvertretender Vorsitzender DGAI Thüringen
2000 – 2004	Sekretär der “European Shock Society” (ESS)
1996	Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
seit 1993	Mitglied der “Shock Society” (USA)
1993-1995	Feodor Lynen-Stipend Alexander von Humboldt Foundation
1983-1989	Stipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes

Das Endothel als Vermittler des Gefäßschmerzes beim Menschen

H. Holthusen · J.O. Arndt
Institut für Experimentelle Anaesthesiologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Fragestellung. Wir haben die Hypothese geprüft, daß das Endothel den durch Bradykinin induzierten Venenschmerz vermittelt. Bradykinin, ein natürliches Algogen und Mediator von Entzündungen, verursacht Gefäßschmerz durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) [1, 2]. Unklar ist, aus welcher Quelle dabei das NO stammt, ob aus Endothel, glatter Muskulatur oder den Nervenendigungen selber. Vermutlich ist das Endothel die Quelle, da Bradykinin im Blut aktiviert wird und Zellmembranen aufgrund seiner Größe und Ladung kaum passiert [3]. Wenn das so ist, müßte nach Entfernung des Endothels Bradykinin seine algetische Wirkung verlieren. Zur Prüfung dieser Hypothese haben wir die schmerzerzeugende Wirkung von Bradykinin auf Venen des Menschen vor und nach Endothelentfernung getestet.

Methode. Mit Billigung der Ethikkommission wurde bei sieben Probanden ein Venensegment des Handrückens vaskulär isoliert und das Endothel durch 15minütige Perfusion mit destilliertem Wasser entfernt. Die Effektivität dieser Methode wurde durch Rasterelektronenmikroskopie und die intakte Funktion der Nozizeptoren anhand des Dehnungsschmerzes, der nicht NO-abhängig ist, überprüft. Die Probanden bewerteten Bradykininschmerz vor und nach Endothelentfernung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) zwischen Schmerzschwelle (=0% VAS) und Toleranzmaximum (=100% VAS).

Ergebnisse. Nach Endothelentfernung verliert Bradykinin seine Schmerzhaftigkeit, während der Dehnungsschmerz als Zeichen intakter Nozizeptorfunktion unbeeinfluß bleibt (Abb. 1; Schmerzmaxima; Mediane und Spannweiten).

Schlußfolgerung. Im Einklang mit der Hypothese vermittelt das Endothel offenbar den durch Bradykinin ausgelösten Gefäßschmerz. Damit wurde erstmals gezeigt, daß ein enger funktioneller Zusammenhang besteht zwischen Endothel und Nozizeption.

Literatur. 1. Holthusen H, Arndt JO (1995) Nitric oxide evokes pain at nociceptors of the paravascular tissue and veins in humans. J Physiol 487:253–258.– 2. Kindgen-Milles D, Arndt JO (1996) Nitric oxide as a chemical link in the generation of pain in humans. Pain 64:139–142. – 3. Reguli D, Barabé J (1980) Pharmacology of bradykinin and related kinins. Pharm Rev 32:1–46

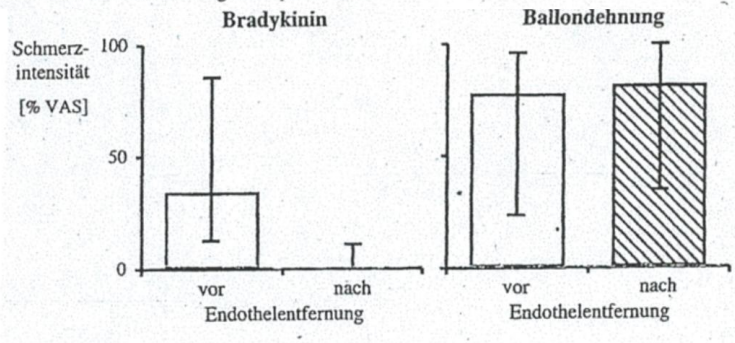


Abb. 1 ▲

Prof. Dr. med. Holger Holthusen

Studium

1980 – 1982	Diplom-Physik GHS Duisburg und Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1982 – 1988	Humanmedizin Universität Köln und Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1988	Approbation

Berufsstationen

1988 – 1989	St. Marienhospital, Marsberg; Assistenzarzt Anästhesie
1989 – 1991	St. Johannis-Hospital, Duisburg; Assistenzarzt Anästhesie
1991 – 2004	Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD)
1998 – 2004	Oberarzt der Klinik für Anaesthesiologie des UKD
2004 – 2013	Chefarzt der Abteilung für Anästhesie und Operative Intensivmedizin Paracelsus-Klinik (ab 2008 Teil der Klinikum Vest GmbH)
seit 2014	Hauptamtlicher Ärztlicher Direktor Klinikum Vest GmbH

Praxistätigkeit

seit 2004	KV-Ermächtigung: Schmerzambulanz, Ambulante Operationen
seit 2014	Knappschaftliche Schmerzambulanz

Promotion

1992	„Tachyphylaxie bei der Anwendung von Lokalanaesthetika manifestiert sich nicht am isolierten Nerven“ (magna cum laude)

Habilitation

1998	„Über die funktionellen Beziehungen zwischen Endothel, Venenschmerz und perivenösen Ödemen“; Venia legendi: Lehrbefugnis für das Fach Anästhesiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf

Professur

2004	Verleihung der außerplanmäßigen Professur, Heinrich-Heine-Universität

Forschungspreise

1997	Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
1999	Edens-Preis der Universität Düsseldorf / Eberhard-Igler Stiftung

Förderung

- Studien-Stipendium Wilhelm-Zangen-Fonds
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Forschungskommission der Universität Düsseldorf
- Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Ämter

seit 2008	Vorstandsmitglied proGesund Recklinghausen Mitglied im proGesund-Koordinierungsausschuss Mitglied in der proGesund-Schnittstellen-AG
seit 2012	Leiter der proGesund Arbeitsgruppe Arzneimitteltherapie
2009 – 2014	Ärztlicher Direktor Paracelsus-Klinik Marl
2009 – 2014	Stellv. Ärztlicher Direktor Klinikum Vest GmbH
seit 2014	Sprecher der Ärztlichen Direktoren im Kreis Recklinghausen
seit 2015	Vorsitzender des Verbands der Leitenden Ärzte der KBS

Endogenes Kohlenmonoxid ist für die Aufrechterhaltung der sinusoidalen Perfusion in der isoliert perfundierten Rattenleber nach hämorrhagischem Schock von funktioneller Bedeutung

B.H.J. Pannen · N. Köhler · K. Geiger
Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg

Fragestellung. Die Aufrechterhaltung der sinusoidalen Perfusion nach passagerer Ischämie der Leber, wie z.B. in der Volumensubstitionsphase nach hämorrhagischem Schock (HS), ist für die Limitierung des Organschadens von entscheidender Bedeutung [2]. Vorausgegangene Untersuchungen haben gezeigt, daß Stickstoffmonoxid (NO) in der frühen Volumensubstitutionsphase nach HS (≥1 h) zur Reduktion des portalen Strömungswiderstands beiträgt [3]. Im späteren Verlauf (≥5 h nach HS) wird in der Leber Hämoxygenase-1 exprimiert, ein Enzym, das die Umwandlung von Häm in Biliverdin unter Freisetzung des portalen Vasodilatators Kohlenmonoxid (CO) katalysiert [1]. Es war Ziel dieser Untersuchung, die relative Bedeutung von endogenem NO und CO für die Aufrechterhaltung von sinusoidaler Perfusion, hepatozytärem Redoxstatus und Gallesekretion in der späteren Volumensubstitutionsphase nach HS zu untersuchen.

Methodik. Nach Genehmigung durch das zuständige Regierungspräsidium wurde bei Sprague-Dawley Ratten in Pentobarbitalanästhesie der arterielle Mitteldruck durch Blutentzug für 1 h auf 40 mm Hg gesenkt. Anschließend erfolgte die Volumensubstitution (5 h) durch Retransfusion von Citratblut sowie Ringerlösung. Bei anästhesierten Kontrolltieren wurde der Erhaltungsbedarf während des gleichen Zeitraums durch Infusion von Ringerlösung gedeckt. Danach wurde die Leber in einem rezirkulierenden System mit Krebs-Henseleit-Puffer, der 5% Rattenerythrozyten enthielt, bei 37° C über die V. portae isoliert perfundiert. Sinusoidweite und Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wurde epifluoreszenzmikroskopisch bestimmt, und der sinusoidale volumetrische Fluß ($|\dot{Q}_v$) berechnet. Der hepatozytäre Redoxstatus wurde durch spektrophotometrische Messung von Acetoacetat und β-Hydroxybutyrat, und Berechnung des Ketonkörperquotienten (AcAc/β-OHB) analysiert. Zur Messung der Gallenproduktion (GP) wurde der Ductus choledochus kanüliert. Nach Registrierung aller Ausgangswerte wurde dem Perfusat in Kontroll- bzw. Schockexperimenten entweder der Hämoxygenase-Inhibitor Zinn-Protoporphyrin-IX (SnPP-IX; 50 µM) oder der NO-Synthasehemmer S-Methylthioharnstoff (SMT; 100 µM) oder Vehikel (1 ml Krebs-Henseleit-Puffer) zugegeben (6 Versuchsgruppen; n=6/Gruppe). Nach 10 min wurden alle Messungen wiederholt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte±S.E.M. dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-Tests bzw. Varianzanalysen und Student-Newman-Keuls post-hoc-Tests.

Tabelle 1
Einfluß von HS auf $\dot{Q}_v$, AcAc/b-OHB und GP in der isoliert perfundierten Leber zum Ausgangszeitpunkt Mittelwerte±S.E.M.. p<0,05 im Vergleich zu Kontrollen (#)

	Einheit	Kontrollen	Schock
$\dot{Q}_v$	pico liter (pl)/s	48,6±3,07	30,8±2,77#
AcAc/b-OHB		0,59±0,079	0,45±0,143#
GP	mg/5 min	32,8±1,77	31,4±1,12

Ergebnisse. Nach HS waren $\dot{Q}_v$ und AcAc/β-OHB zum Ausgangszeitpunkt im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt (Tabelle 1). Die Zufuhr von SnPP-IX führte in der Kontrollgruppe zu einer mäßigen und in der Schockgruppe zu einer massiven Abnahme von $|\dot{Q}_v$ (Abb. 1a). Im Gegensatz dazu blieb $\dot{Q}_v$ unter allen anderen Versuchsbedingungen unverändert (Abb. 1a). Eine Abnahme von AcAc/β-OHB war ausschließlich nach HS und Zufuhr von SnPP-IX nachweisbar, während es in den anderen Versuchsgruppen entweder zu einem Anstieg bzw. zu keiner Veränderung kam (Abb. 1b). Die GP nahm nur nach HS und Zufuhr von SnPP-IX signifikant ab (Abb. 1c).

Interpretation. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, 1.) daß endogenes CO in der späten Volumensubstitutionsphase nach HS wesentlich zur Aufrechterhaltung der sinusoidalen Perfusion beiträgt, 2.) daß diese Protektion der Lebermikrozirkulation durch CO für die funktionelle Integrität der Leber von Bedeutung sein könnte, da die Abnahme von $\dot{Q}_v$ nach SnPP-IX mit einer Reduktion von AcAc/β-OHB und GP einherging und 3.) daß NO im Gegensatz zu CO unter diesen Bedingungen für die Aufrechterhaltung von Lebermikrozirkulation und Gallesekretion keine wesentliche Bedeutung zukommt.

Literatur. 1. Bauer M, Pannen BHJ, Bauer I, Herzog C, Wanner GA, Hanselmann R, Zhang JX, Clemens MG, Larsen R (1996) Evidence for a functional link between stress response and vascular control in hepatic portal circulation. Am J Physiol 271:G929–G935. – 2. Chun K, Zhang JX, Biewer J, Ferguson D, Clemens MG (1994) Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers. Shock 1:3–9. – 3. Pannen BHJ, Bauer M, Nöldge-Schomburg GFE, Zhang JX, Robotham JL, Clemens MG, Geiger KK (1997) Regulation of hepatic blood flow during resuscitation from hemorrhagic shock: role of NO and endothelins. Am J Physiol 272:H2736–H2745

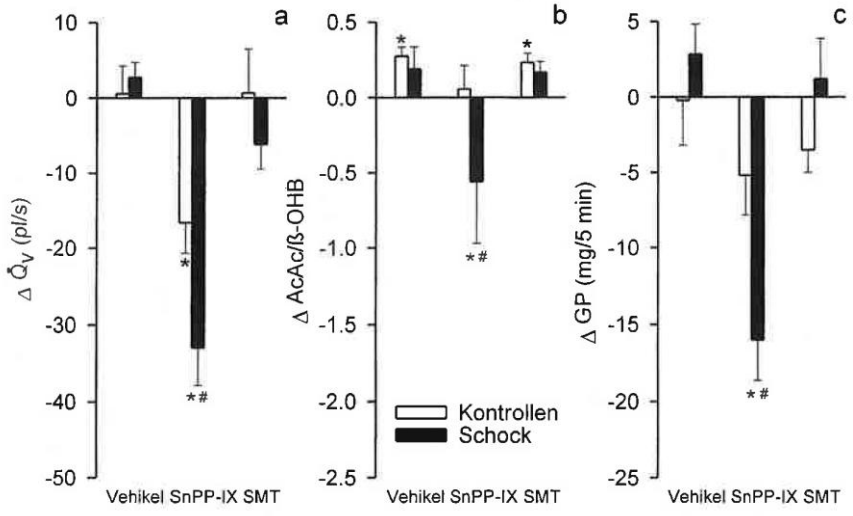


Abb. 1 ◀ **Einfluß von HS auf die Veränderung von $\dot{Q}_v$, AcAc/β-OHB und GP durch SnPP-IX, SMT und Vehikel in der isoliert perfundierten Leber, Mittelwerte ±S.E.M.; p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert (*), zu Kontrollen (#)**

NAME	Benedikt Heinrich Johannes Pannen
GEBURTSDATUM	30.5.1962

STUDIUM

1981-1987	Humanmedizin; Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen

PROMOTION

1988	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Philipps-Universität Marburg

HABILITATION

1999	Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau mit der Arbeit: "Die Bedeutung von Endothelinen und gasförmigen Monoxiden für die Pathogenese schockinduzierter Leberperfusionsstörungen"

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

1988-1989	Wissenschaftlicher Assistent am Pathologisch-Anatomischen Institut der Johannes Gutenberg Universität Mainz
1989-1993	Assistent an der Anästhesiologischen Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Geiger
1993	Anerkennung als Arzt für Anästhesiologie durch die Bezirksärztekammer Südbaden, Freiburg
1993-1995	Postdoctoral Fellow, The Johns Hopkins University, School of Medicine, Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, Baltimore, Maryland, U.S.A.
1995-1999	Akademischer Rat an der Anästhesiologischen Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
1999-2004	Akademischer Oberrat und Oberarzt an der Anästhesiologischen Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
2002-2007	Geschäftsführender Oberarzt der Anästhesiologischen Universitätsklinik der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
2007-	Direktor der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
2013-	Stellvertretender Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums der Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Mitglied des Vorstandes

BERUFUNGEN

2004	Berufung auf eine Professur für Anaesthesiologie (C3) an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
2006	Berufung auf den Lehrstuhl für Anästhesiologie (W3) der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (abgelehnt)
2006	Berufung auf den Lehrstuhl für Anästhesiologie (W3) der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf (angenommen)

Kappa-Opioidrezeptoren in sympathischen postganglionären Neuronen tragen nicht wesentlich zu peripheren analgetischen Wirkungen von kappa-Agonisten bei

Michael Schäfer[1], Laurenda Carter[2], Li Zhou[2], George R. Uhl[3], Christoph Stein[1]

[1]Klinik für Anaesthesiologie und op. Intensivmedizin, Freie Universität Berlin; [2]Behavioral Pharmacology and Genetics and [3]Molecular Neurobiology Sections, NIDA/NIH, Baltimore

Fragestellung: Sowohl tierexperimentelle als auch kontrollierte klinische Studien zeigen, daß Opioide nach lokaler Gabe in entzündetes Gewebe wirkungsvoll Schmerzen lindern können [1]. Dies hat zur Identifizierung von mu- und delta-Opioidrezeptoren auf peripheren Nervenendigungen [2] und deren korrespondierender mRNA in Zellkörpern primär afferenter Neurone geführt [3]. Eine Beteiligung von sympathischen postganglionären Neuronen bei der peripher vermittelten Opioidanalgesie ist bisher nicht geklärt. Mit dieser Studie untersuchten wir, ob unter entzündlichen Bedingungen kappa-Opioidrezeptoren in sensorischen und sympathischen postganglionären Neuronen exprimiert werden und an peripheren analgetischen Wirkungen von kappa-selektiven Opioiden beteiligt sind.

Methodik: Die Richtlinien für ethische Standards der „International Association for the Study of Pain (IASP)" wurden befolgt. Entsprechend einem etablierten Modell erhielten Wistar Ratten (n=6 pro Gruppe) eine Injektion von 0,15 ml Freund´s Adjuvans in eine Hinterpfote und entwickelten eine lokalisierte Entzündung. Null, sechs, zwölf, 24, 48 und 96 h nach Injektion wurde mRNA aus sensorischen Hinterwurzelganglien L3-L5 und aus paravertebralen sympathischen Grenzstrangganglien L2-L4 extrahiert (3 Gruppen pro Zeitpunkt). Kappa-Opioidrezeptor-spezifische mRNA und 28S rRNA (als interner Standard) wurden mittels radioaktiver cRNA-Proben (spezifische Aktivität: 4 x 10^4 bzw. 8 x 10^3 Ci/mmol) und der Durchführung eines Ribonuklease-Protection-Assay identifiziert. Zu den gleichen Zeitpunkten wurden analgetische Wirkungen des intraplantar und intravenös verabreichten kappa-selektiven Agonisten U-50,488H (10, 50, 100 µg) mit Hilfe eines konventionellen Pfotendrucktests (Randall-Selitto) untersucht. Die Anzahl der zu bestimmten Zeitpunkten funktionell aktiven kappa-Opioidrezeptoren im entzündeten Gewebe wurde durch die Anwendung des irreversiblen kappa-selektiven Antagonisten SMBU-1 (0,1-50 µg) bestimmt. Eine Beteiligung primär afferenter und sympathischer postganglionärer Neurone an der peripheren Analgesie von U-50,488H wurde durch selektive Ausschaltung dieser Neurone mit Hilfe der spezifischen Neurotoxine Capsaicin (30, 50, 70 mg/kg KG s.c. über drei Tage) b.z.w. 6-Hydroxydopamin (75 mg/kg KG s.c. über drei Tage) untersucht. Der Erfolg dieser Behandlung wurde immunhistochemisch überprüft.

Ergebnisse: Kappa-Opioidrezeptor mRNA war sowohl in sensorischen Hinterwurzelganglien (2,62 ± 0,72 % kappa mRNA/28S rRNA) als auch in paravertebralen sympathischen Grenzstrangganglien (1,42 ± 0,28 % kappa mRNA/28S rRNA) von Kontrolltieren nachweisbar. Diese mRNA Spiegel änderten sich nicht signifikant im weiteren Verlauf der Entzündung ($P > 0,05$, Kruskal-Wallis Test). Die analgetischen Wirkungen von intraplantar verabreichtem U-50,488H waren dosisabhängig und nahmen parallel mit der Dauer der Entzündung zu ($P < 0,05$, lineare Regressionsanalyse). Die intravenöse Gabe war nicht analgetisch wirksam. Nach 96 h der Entzündung waren signifikant höhere Dosen von intraplantarem SMBU-1 notwendig als nach 12 h ($P < 0,05$, zweifaktorielle Varianzanalyse), um die analgetischen Wirkungen von U-50,488H irreversibel aufzuheben. Eine Vorbehandlung mit Capsaicin, nicht jedoch mit 6-Hydroxydopamin hob die analgetischen Wirkungen von U-50,488H vollständig auf ($P < 0,05$, zweifaktorielle Varianzanalyse).

Interpretation: Kappa-Opioidrezeptoren werden sowohl in primär afferenten als auch in sympathisch postganglionären Neuronen exprimiert. Die analgetische Wirksamkeit des lokal verabreichten kappa-selektiven Agonisten U-50,488H beruht jedoch hauptsächlich auf einer Aktivierung von kappa-Opioidrezeptoren in primär afferenten und weniger in sympathisch postganglionären Neuronen. Der analgetische Effekt von U-50,488H nimmt mit der Dauer der Entzündung kontinuierlich zu, was am ehesten mit einer Zunahme der funktionell aktiven kappa-Opioidrezeptoren im entzündeten Gewebe zu erklären ist. Kontrollierte klinische Studien konnten die analgetische Wirksamkeit einer lokalen Applikation niedriger Dosen von Morphin sowohl beim akuten posttraumatischen als auch beim chronisch entzündlichen Schmerz nachweisen [1]. Unsere Ergebnisse lassen eine erfolgreiche lokale Anwendung von kappa-selektiven Opioiden zur Therapie von komplexen regionalen Schmerzsyndromen, deren Entstehung teilweise auf einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems beruht (z.B. sympathische Reflexdystrophie), fraglich erscheinen.

1) Stein C (1995) Mechanisms of disease: The control of pain in peripheral tissue by opioids. N Engl J Med 332:1685-1690.
2) Stein C, Hassan AHS, Przewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A (1990) Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 87:5935-5939.
3) Schäfer M, Imai Y, Uhl GR, Stein C (1995) Inflammation enhances peripheral mu-opioid receptor-mediated analgesia, but not mu-opioid receptor transcription in dorsal root ganglia. Eur J Pharmacol 279:165-169.

Professor Michael Schaefer

Leitender Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
op. Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikumund Campus Mitte,
Charité – Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland

Kontakt:
Tel: +49 30 4 50 551219
Fax: +49 30 4 50 55 19 00
Email: micha.schaefer@charite.de

Seit 2015	Präsident der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V.
Seit 2008	Entfristung der Professur für „Schmerzforschung und –therapie“ an der Charité-Universitätsmedizin Berlin
2008	Ruf auf ien “Harold Griffith”-Professur, McGill-University, Montreal, (declined)
Seit 2002	Univ.-Professur für “Schmerzforschung und -therapie” an der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Seit 2002	Leitender Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt op. Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Seit 2002	Leiter der von der DFG und der Charité gesponserten Klinischen Forschergruppe 100 „Molekulare Mechanismen der Opioidanalgesie beim Entzündungsschmerz“
2001	Habilitation, Klinik für Anästhesiologie und op. Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin
1998-2002	Facharzt und Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie und op. Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin
1997-1998	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Anästhesiologie und op. Intensivmedizin, Campus Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin
1992-1996	Postdoctoral Fellow am Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, The Johns Hopkins University, Baltimore, USA
1992-1996	Guest Scientist, National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse, Division of Intramural Research, Baltimore, USA
1988-1992	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Institut für Anästhesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München
1986	Studium Humanmedizin, Westfälische-Wilhelms-Universität Münster

Professor Michael Schaefer ist Anästhesiologe und Schmerztherapeut in leitender Position an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt op. Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Professor Schäfer ist Autor von mehr als 90 nationalen und internationalen Veröffentlichungen zum Thema Schmerz sowie zahlreichen Buchbeiträgen, welche durch zahlreiche nationale (z.B. der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Schmerzgesellschaft) und internationale (z.B. International Anesthesia Reserach Society, National Institutes of Health) Preise ausgezeichnet wurden. Seit mehr als 20 Jahren werden seine Projekte von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert und widmen sich Patienten, die zum Beispiel unter chronischen Entzündungsschmerz (z.B. bei Arthritis) oder chronischem neuropathischem Schmerz (z.B. bei diabetischer Polyneuropathie) leiden.

In situ elektrophysiologische und pharmakologische Untersuchung von Endothelzellen kleiner Pulmonalarterien*

A. Olschewski[1], B.V. Safronov[2], W. Vogel[2] und G. Hempelmann[1]
[1] Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
[2] Physiologisches Institut der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Endothel gilt als der entscheidende Dirigent für den pulmonalen Vasotonus und das Remodelling der Gefäßwände. Der Vasotonus wird wesentlich von den kleinen Pulmonalarterien bestimmt und produziert (NO, PGI_2, Endothelin,...). Der Phänotyp der Endothelzellen hängt entscheidend vom Gewebeverband ab und unterscheidet sich außerdem in arteriellen und venösen Strombahngebieten. Die Funktion der Zellen wird unter anderem vom Membranpotential bestimmt (1). Darüber hinaus sind spezielle organtypische Charakteristika bekannt. Über die elektrophysiologischen Eigenschaften der Endothelzellen kleiner Pulmonalarterien in ihrem natürlichen Gewebeverband ist bisher nichts bekannt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, ein in situ-Präparat zu entwickeln, welches die direkte Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften und ihrer pharmakologischen Beeinflussung sowie der elektrischen Kommunikation der Zellen ermöglicht.

Methodik

Es wurde ein neues Präparat entwickelt, das auf den bisherigen Erfahrungen mit der Slice-Technik (2) aufbaute. Frisch entnommene Lungen von Wistar Ratten (Alter 2-22 Tage) wurden in 200 µm dicken Schnitten untersucht. Unter kontinuierlicher Perfusion der Oberfläche wurden Pulmonalarterien mit einem Durchmesser von 20-40 µm aufgesucht. Die Experimente wurden mittels „patch-clamp“ Technik (3) in „whole-cell“-Konfiguration durchgeführt. Es wurden insgesamt 103 Zellen untersucht. Bei einem Teil der Experimente wurde simultan mit 2 Elektroden abgeleitet, um die elektrische Übertragung zwischen benachbarten Zellen zu untersuchen. Die Messungen wurden bei 21-23 °C durchgeführt. Es wurden insgesamt 143 Zellen von 36 Ratten untersucht. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben.

Ergebnisse

1. Das Membranpotential der Endothelzellen zeigte eine deutliche Altersabhängigkeit und lag bei den 2 Tage alten Ratten bei -70,5 ± 1,5 mV (n=5) und bei 16 Tage alten Ratten bei -50,0 ± 0,7mV (n=21). Gleichzeitig war eine starke altersabhängige Zunahme der Leitfähigkeit von 13,5 ± 0,5 auf 25 ± 0,3 (ns) zu beobachten.
2. Der pH-Wert der Perfusatlösung beeinflußte sehr stark das Membranpotential, welches bei pH 8,0, 7,4, 6,8 und 6,0 bei -51,2 ± 2,0 (n=5), -50,5 ± 1,4 (n=8), -42,0 ± 2,1 (n=5) und -32,9 ± 1,5 mV (n=7) lag.
3. Der Übertragungskoeffizient (y) für die elektrische Übertragung von Zelle zu Zelle betrug über 80% für Nachbarzellen und nahm mit der Entfernung (x) monoexponentiell ab. Für y = exp[-x/L] ergab sich eine Längenkonstante (L) von 16,2 ± 0,8 µm.

Interpretation

1. Die Altersabhängigkeit des Membranpotentials deutet auf eine postnatale Expression zusätzlicher Ionenkanäle hin.
2. Die Aktivität der Ionenkanäle, die das Membranpotential bestimmen, ist stark pH-abhängig mit einer ausgeprägten Depolarisation bei Azidose.
3. Die hier festgestellte elektrische Übertragung mit der Längenkonstante von 16 µm bedeutet eine starke elektrische Kopplung der Endothelzellen einer kleinen Pulmonalarterie.

Die Slice-Präparation der Lungengefäße ermöglicht einen neuartigen Zugang für die in situ-Untersuchung der elektrophysiologischen Eigenschaften, der pharmakologischen Effekte und der elektrischen Zell-Zell-Interaktionen.

Literatur

1. *Nilius B, Viana F, Droogmans G:* Ion channels in vascular endothelium. Annu. Rev. Physiol. 59:145-70; 1997
2. *Edwards FA, Konneth A, Sakmann B, Takahashi T:* A thin slice preparation for patch clamp recordings from neurones of the mammalian central nervous system. Pflügers Arch 414:600-612; 1989
3. *Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ:* Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflügers Arch 391:85-9; 1981.

Korrespondenzadresse:
Dr. *Andrea Olschewski*
Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Justus-Liebig-Universität Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
D-35385 Gießen.

* Die Erstautorin ist Gewinnerin des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.

Andrea OLSCHEWSKI, Univ. Prof. Dr.med. Dr.med.univ.

Direktorin des Ludwig Boltzmann Instituts für Lungengefäßforschung, Graz, Österreich
Professorin für Anästhesiologie, Schwerpunkt Experimentelle Anästhesiologie Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Fachliche Qualifikation:

1986-1992	Studium der Medizin an der Universität Debrecen, Ungarn
1993-1999	Facharztausbildung an der Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie der Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland
1999	Fachärztin für Anästhesiologie
2005	Fachärztin für interdisziplinäre Schmerztherapie

Akademische Laufbahn:

2000	Promotion an der Justus-Liebig-Universität Gießen im Physiologischen Institut
2000-2002	Forschungsaufenthalt im Rahmen eines Forschungsstipendiums der DFG an der Universität von Minneapolis, Minnesota (USA)
2001	Habilitation im Fach Anästhesiologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen
2002-2006	Stellvertreterin des Direktors der Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie der Justus-Liebig-Universität Gießen
2005	Ruf auf den Lehrstuhl für Anästhesiologie, Schwerpunkt Experimentelle Anästhesiologie an die Medizinischen Universität Graz
2008-2013	Dekanin für Doktoratsstudien der Medizinischen Universität Graz
seit 2010	Direktorin des Ludwig Boltzmann Instituts für Lungengefäßforschung

Auszeichnungen:

1999	Preis der Fresenius Stiftung, Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
2001	Cournand and Comroe Young Investigator Prize of the American Heart Association
2002	Preis der Justus Liebig Universität Gießen für die beste Habilitation
2006	Research Award of the Austrian Society of Pneumology
2007	Galenus von Pergamon Prize
2009	Manfred-Specker-Medaille, Auszeichnung der DGAI für hervorragende Verdienste um den wissenschaftlichen Nachwuchs der Anästhesiologie

Die Bindungsstelle für Lokalanästhetika am Natriumkanal des menschlichen Herzmuskels*

C. Nau[1,2], S.-Y. Wang[3], G.R. Strichartz[2], G.K. Wang[2]

[1] Klinik für Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
[2] Department of Anesthesia Research Laboratories, Brigham & Women´s Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
[3] Department of Biological Sciences, State University of New York at Albany, Albany, NY, USA

Der bedeutendste molekulare Wirkungsmechanismus von Lokalanästhetika (LA) ist die Interaktion mit dem spannungsabhängigen Na^+-Kanal. LA können unselektiv mit verschiedenen Isoformen spannungsabhängiger Na^+-Kanäle in verschiedenen Geweben interagieren. Sie zeigen dabei eine größere Potenz gegenüber kardialen als gegenüber neuronalen oder muskulären Na^+-Kanälen (1). Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob kardiale Na^+-Kanäle eine höhere intrinsische Affinität gegenüber LA haben oder ob die unterschiedlichen Aktivierungs- und Inaktivierungseigenschaften der Isoformen für die scheinbar unterschiedlichen Affinitäten verantwortlich sind. Na^+-Kanäle sind transmembrane Proteine, die aus einer großen α-Untereinheit und einer oder zwei kleineren β-Untereinheiten bestehen. Die α-Untereinheit setzt sich aus 4 homologen Domänen (D1-D4), jede Domäne wiederum aus 6 α-helikalen Segmenten (S1-S6) zusammen. Als Komponenten der LA-Bindungsstelle sind bisher zwei aromatische Aminosäuren (AS), Phenylalanin (F) und Tyrosin (Y), in Segment 6 der Domäne 4 (D4-S6) (3) und die AS Asparagin (N) in Segment 6 der Domäne 1 (D1-S6) (2) in Na^+-Kanälen des Gehirns und des Skelettmuskels postuliert worden. Diese mutmaßlich zur LA-Bindungsstelle beitragenden AS sind konserviert in kardialen, neuronalen und muskulären Na^+-Kanal Isoformen. Der Beitrag dieser AS zur LA-Bindungsstelle in menschlichen kardialen (hH1) Na^+-Kanälen ist bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

* **Die Erstautorin ist zusammen mit Herrn Dr. *B. Preckel* Gewinnerin des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.**

Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, den Beitrag dieser AS sowie eines weiteren konservierten Asparagins in D4-S6 zur LA-Bindungsstelle in hH1 Na^+-Kanälen zu untersuchen. Die entsprechenden AS befinden sich in den Positionen hH1-F1760, hH1-Y1767 (beide D4-S6), hH1-N406 (D1-S6) bzw. hH1-N1765 (D4-S6). Außerdem sollten die intrinsischen Affinitäten von hH1 Na^+-Kanälen für LA mit einer anderen Na^+-Kanal Isoform, dem Na^+-Kanal des Skelettmuskels der Ratte (μ1), verglichen werden.

Methodik

Als LA wurden exemplarisch die Enantiomere von Bupivacain gewählt. Die α-Untereinheiten von hH1 oder μ1 Na^+ Kanälen wurden transient in einer Zellinie menschlicher embryonaler Nierenzellen, HEK 293t Zellen, exprimiert und mit der Ganzzell-Konfiguration der Patch-Clamp-Methode untersucht. Mit Hilfe von gerichteter Mutagenese wurden Punktmutationen an den Positionen hH1-F1760, hH1-N1765, hH1-Y1767 und hH1-N406 kreiert, indem die nativen AS jeweils mit der positiv geladenen AS Lysin (K) oder der negativ geladenen AS Aspartat (D) ersetzt wurden. Dann wurde der Einfluß dieser Mutationen auf den Block ruhender und inaktivierter Kanäle durch Bupivacain Enantiomere untersucht. Dazu wurden 10-s lange konditionierende Vorimpulse (E_{pp}) nach -180 mV bzw. -70 mV appliziert, um die Na^+-Kanäle in den ruhenden bzw. inaktivierten Zustand zu bringen. Nach einem 100-ms langen Intervall beim Haltepotential von -140 mV wurden dann Na^+-Ströme durch einen 5-ms langen Testimpuls nach +30 mV ausgelöst. Zur Bestimmung des Blocks (b) wurden die Na^+-Spitzenströme in Ab- und Anwesenheit verschiedener Konzentrationen (c) R(+)- oder S(-)-Bupivacain gemessen. Die halbmaximal blockierenden Konzentrationen (IC_{50}) wurden bestimmt wie in der Legende der Abbildung 1 beschrieben.

Ergebnisse

Die IC_{50}-Werte für den Block der hH1 Wild-Typ (WT) Na^+-Kanäle, der Mutationen und der μ1 WT Na^+-Kanäle sind in Abbildung 1 aufgetragen. Verglichen mit hH1 WT Na^+-Kanälen zeigten die Mutationen hH1-F1760K und hH1-N1765K eine ~20- bis 40fach, die Mutation hH1-N406K eine ~7-fach und die Mutationen hH1-Y1767K und hH1-Y1767D eine ~2- bis 3fach reduzierte Affinität im inaktivierten Zustand gegenüber Bupivacain Enantiomeren. Inaktivierte hH1 WT Na^+-Kanäle zeigten eine geringfügig (~1,5fach) höhere intrinsische Affinität gegenüber Bupivacain Enantiomeren als μ1 WT Na^+-Kanäle.

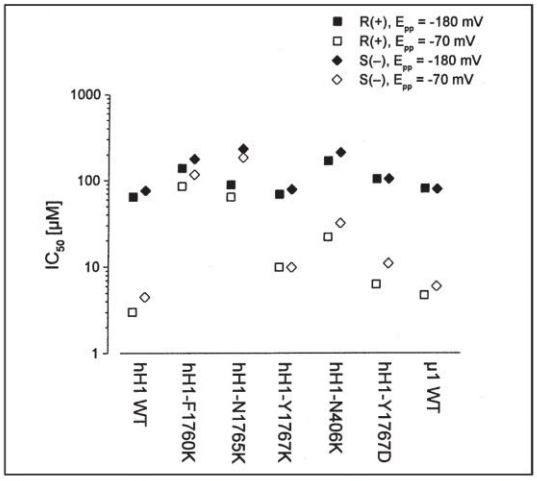


Abbildung: IC_{50}-Werte für den Block ruhender (ausgefüllte Symbole, konditionierende Vorimpulse E_{pp} = -180 mV) oder inaktivierter (offene Symbole, E_{pp} = -70 mV) WT und mutierter Na^+-Kanäle durch R(+)- (Quadrate) oder S(-)-Bupivacain (Rauten). Die IC_{50}-Werte für den Block (b) der WT Na^+-Kanäle wurden durch nichtlineare Kurvenanpassungen der Gleichung $b(c) = c^h / (IC_{50}^h + c^h)$ an die Datenpunkte aus Konzentrations(c)-Wirkungs-Experimenten (n = 7) bestimmt (h: Hill Koeffizient). Die IC_{50}-Werte für den Block der Mutationen wurden geschätzt aus dem Mittelwert des Blocks (n = 6) bei einer Konzentration von 100 μM R(+)- oder S(-)-Bupivacain anhand der o.g. Gleichung.

Interpretation

Die AS in den Positionen hH1-F1760, hH1-N1765 und hH1-N406 tragen in hH1 Na^+-Kanälen zur Interaktion mit Bupivacain Enantiomeren bei, während die Rolle der AS in Position hH1-Y1767 ungeklärt bleibt. Die Unterschiede in der intrinsischen Affinität zwischen hH1 und μ1 Na^+-Kanälen sind gering und wahrscheinlich von untergeordneter klinischer Bedeutung. Sie weisen aber auf eine Beteiligung anderer Strukturen in hH1 und μ1 Na^+-Kanälen als der hier untersuchten AS bei der Interaktion mit Bupivacain Enantiomeren hin, z.B. auf eine direkte oder indirekte Beteiligung der Aktivierungs- und/oder Inaktivierungsmaschinerie dieser Na^+-Kanäle.

Literatur

1. *Fozzard HA, Hanck DA:* Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. Physiol Rev 76 *(1996)* 887-926
2. *Nau C, Wang S-Y, Strichartz GR, Wang GK:* Point mutations at N434 in D1-S6 of μ1 Na^+-channels modulate binding affinity and stereoselectivity of local anesthetic enantiomers. Mol Pharmacol 56 *(1999)* 404-413
3. *Ragsdale D, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA:* Molecular determinants of state-dependent block of Na^+-channels by local anesthetics. Science 265 *(1994)* 1724-1728.

Name	**Prof. Dr. med. Carla Nau** Professorin für Anästhesiologie (W3) an der Universität zu Lübeck Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	
Akademischer Werdegang	1988 – 1994	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
	1994	Ärztliche Prüfung
	1996	Promotion (Dr. med.)
	1997 - 1999	Postdoc im Dept. of Anesthesia Research Laboratories, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
	2000 – 2005	Leitung einer Emmy Noether-Nachwuchsgruppe der DFG an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
	2002	Habilitation
	2005 - 2012	Leiterin der DFG Klinischen Forschergruppe „Determinanten und Modulatoren der postoperativen Schmerzverarbeitung“
	2006	Ernennung zur Universitätsprofessorin für Anästhesiologie mit dem Schwerpunkt Schmerzforschung (W2) an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
	2010	Ruf auf die W3-Professur für Experimentelle Anästhesiologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (abgelehnt)
	2012	Ruf auf die W3-Professur für Anästhesiologie an der Universität zu Lübeck
	seit 2013	Professorin für Anästhesiologie an der Universität zu Lübeck
Berufstätigkeit	12/1994 – 05/1996	Ärztin im Praktikum in der Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
	06/1996 – 03/1997	Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Ärztin in Weiterbildung), Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
	11/1999 – 08/2006	Wissenschaftliche Angestellte (Ärztin in Weiterbildung bzw. Fachärztin), Anästhesiologische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
	09/2006 – 03/2009	Oberärztin der Anästhesiologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen
	04/2009 – 06/2013	Leitende Oberärztin und Stellvertreterin des Klinikdirektors an der Anästhesiologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen
	seit 07/2013	Professorin für Anästhesiologie an der Universität zu Lübeck und Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am UKSH, Campus Lübeck
Forschungsgebiete	Postoperative Schmerzverarbeitung Plastizität der nozizeptiven Signaltransduktion Struktur und Funktion von Ionenkanälen in Nozizeptoren	

Xenon-Anästhesie: Regionale myokardiale Effekte und Einfluß auf die Hämodynamik bei Herzinsuffizienz im Tierversuch*

B. Preckel[1], H. Rütten[2], D. Ebel[1], J. Müllenheim[3], V. Thämer[3], W. Schlack[1]

[1] Institut für Klinische Anaesthesiologie und
[3] Institut für Herz-Kreislaufphysiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
[2] Indikationsgruppe Herz-Kreislauf, Aventis Pharma, Frankfurt/Main

Fragestellung
In orientierenden Untersuchungen an Patienten (Echokardiographie) konnten während Xenon-Anästhesie keine wesentlichen globalen hämodynamischen Veränderungen festgestellt werden (1). Unbekannt ist dagegen, wie Xenon auf die regionale Myokardfunktion wirkt. Wir untersuchten daher im ersten Teil der Studie den direkten Einfluß von Xenon bei ausschließlich regionaler Gabe auf gesundes Myokard des Hundes. Über den Einfluß von Xenon bei Herzinsuffizienz liegen nur Daten für eine Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie vor (2). Im zweiten Teil der Studie untersuchten wir die hämodynamischen Veränderungen während Xenon-Anästhesie bei Kaninchen mit chronisch-ischämischer Herzinsuffizienz.

Methodik
Nach Genehmigung der Studie durch die Aufsichtsbehörde wurden 8 anästhesierte Hunde (Midazolam/Piritramid) thorakotomiert und instrumentiert zur Messung des linksventrikulären Druckes (LVD), des dP/dt, des Herzzeitvolumens (HZV) sowie der Blutflüsse im Ramus interventricularis anterior (RIVA) und Ramus circumflexus (RCX). Die regionale myokardiale Funktion wurde mittels Sonomikrometrie im RIVA- und im RCX-abhängigen Myokard bestimmt (systolische Wandverdickung (sWT), mittlere Geschwindigkeit der Wandverdickung (WTmv)). Es wurde ein Bypass von der Arteria carotis auf den RIVA gelegt (druckkonstante Perfusion, 80 mmHg) und über einen integrierten Membranoxygenator 50% bzw. 70% Xenon ausschließlich in das vom RIVA perfundierte Myokard gegeben.

Hämodynamische Effekte von 70% Xenon wurden an 6 herzinsuffizienten anästhesierten Kaninchen (Ketanest/Propofol) 9 Wochen nach einer Koronarligatur echokardiographisch bei geschlossenem Thorax bestimmt (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVedD), prozentuale Querachsenverkürzung (FS), zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit (VcF), Ejektionsfraktion (EF)). Die Tiere wurden anschließend thorakotomiert und erneut der Effekt von 70% Xenon nach Instrumentierung zur invasiven Messung des LVD, des dP/dt und des HZV bei geöffnetem Thorax untersucht. Statistik: Student's t-test für gepaarte Stichproben, MW±SEM.

Ergebnisse
50% Xenon hatte keinen signifikanten Einfluß auf die regionale Myokardfunktion (sWT: 22,6±2,6 vs. 22,1±2,5%; WTmv: 11,8±1,8 vs. 11,4±1,7 mm/s, p = 0,15-0,25), während sich unter 70% Xenon eine Abnahme der Kontraktilität im RIVA-abhängigen Myokard zeigte (sWT: von 20,5±2,9 auf 19,2±2,9%; WTmv: von 10,5±1,8 auf 9,7±1,7 mm/s, beide p<0,05). Xenon hatte in beiden Konzentrationen keinen Einfluß auf den Blutfluß im RIVA. Die regionale Xenon-Gabe führte zu keinen Veränderungen der regionalen Funktion in der Kontrollwand und der globalen Hämodynamik (LVD, dP/dt, HZV, Abb. 1).

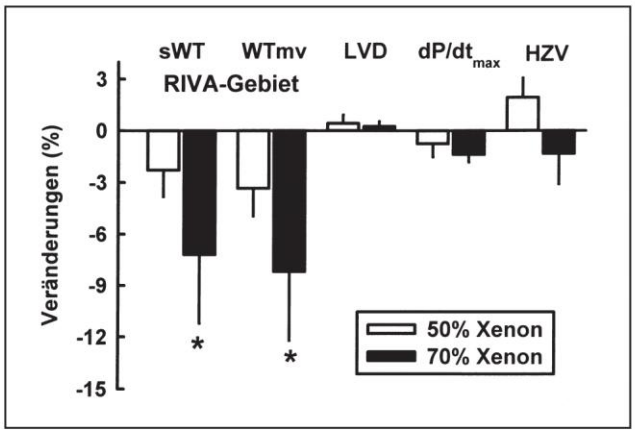


Abbildung 1: Veränderungen (% des Ausgangswertes, Mittelwert ± Standardfehler, n = 8) der regionalen Wandfunktion und der globalen Hämodynamik während regionaler Xenon-Applikation. sWT = systolische Wandverdickung, WTmv = mittlere Geschwindigkeit der systolischen Wandverdickung, RIVA = Ramus interventricularis anterior, LVD = linksventrikulärer Spitzendruck, dP/dt_{max} = maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, HZV = Herzzeitvolumen.

Die Kaninchen entwickelten 9 Wochen nach der Koronarligatur eine chronische Herzinsuffizienz (Zunahme des LVedD: 1,35±0,02 auf 1,74±0,05 cm; Abnahme der EF: 78,9±1,7 auf 68,3±6,1%; Abnahme der FS: 40,6±1,2 auf 32,7±3,3 %; Abnahme der VcF: 3,21±0,22 auf 2,02±0,20 circ/s, alle P<0.05). Die Inhalation von 70% Xenon bewirkte keine hämodynamischen Veränderungen bei geschlossenem Thorax (LVedD: 1,74±0,05 vs. 1,72±0,04 cm; EF: 68,3±6,1 vs. 70,5±5,5%; FS: 32,7±3,3 vs. 34,3±3,0%; VcF: 2,02±0,20 vs. 2,2±0,16 circ/s, P = 0,3-0,6). Nach invasiver Instrumentierung konnte jedoch eine geringe Abnahme des LVD (von 91±6 auf 84±6 mmHg), des dP/dt_{max} (von 3173±174 auf 2734±302 mmHg/s), und des HZV (von 280±24 auf 267±24 ml/min, alle P<0,05) durch 70% Xenon beobachtet werden.

Interpretation
Wir konnten erstmals zeigen, daß 70% Xenon eine negativ inotrope Wirkung sowohl auf das gesunde Myokard als auch bei chronisch-ischämischer Herzinsuffizienz besitzt. Das geringe Ausmaß der negativen Inotropie erklärt, warum dieser Effekt in bisherigen Untersuchungen der globalen Hämodynamik nicht nachgewiesen werden konnte. Im Unterschied zu anderen Anästhetika erscheinen die hämodynamischen Wirkungen von Xenon jedoch vergleichsweise unbedeutend. Xenon könnte daher ein geeignetes Anästhetikum besonders auch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sein.

* **Der Erstautor ist zusammen mit Frau Dr. *C. Nau* Gewinner des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.**

Name:	Prof. Dr. med. Benedikt Preckel
Geboren:	14. Juli 1966 in Münster
Konfession:	römisch-katholisch
Familienstand:	verheiratet mit Claudia Bieker

Schulbildung

1972-1985	Schulzeit in Münster/Westfalen
1985	Abitur am Johann-Conrad-Schlaun-Gymnasium in Münster

Zivildienst

1985-1987	Ziviler Ersatzdienst im Kranken- und Behindertentransport des Malteser-Hilfs-Dienstes der Stadt Münster

Studium

1987-1993	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und an den Städtischen Krankenanstalten Krefeld
1993	Medizinisches Staatsexamen und Teilapprobation

Promotion (Dr. med.)

1995	Dissertation erstellt an der Klinik für Kinderchirurgie (Prof. Dr. U. Willnow) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Titel: „Therapie und Prognose von Patienten mit primären Ewing-Tumoren der Rippen“

Habilitation (Dr. med. habil.) und Venia legendi (Priv.-Doz.)

2002	Habilitation und Venia legendi für das Fach Anästhesiologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Titel der Habilitationsschrift: „Untersuchung der Wirkung von Inhalationsanästhetika auf den Reperfusionsschaden des Herzens“

Professur für Anästhesiologie

2011	Ernennung zum „Professor für Anästhesiologie, im Besonderen Patienten-sicherheit im perioperativen Prozess“ an der Universität von Amsterdam - Academisch Medisch Centrum AMC

Klinik- und Qualitätsmanagement

2001	Fachweiterbildung "Krankenhausorganisation und –management" des Zusatz-studiengangs Gesundheitswissenschaften, HHU Düsseldorf
2004 – 2007	Postgraduales Fernstudium: Management von Gesundheits- und Sozialein-richtungen, Abschluss „Master of Arts, M.A.“

Berufstätigkeit

1993 - 1995	Weiterbildung in der Anästhesiologie als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Klinische Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1995 - 1997	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie I, Herz- und Kreislauf-Physiologie (Prof. Dr. Volker Thämer), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1998 – 2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Anästhesiologie, Universitäts-klinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow)
2001 – 1/2006	Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow)
2/2006 – heute	Leitender Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie des Academic Medical Center AMC, Universität von Amsterdam, Niederlande (Direktor: Prof. Dr. W.S. Schlack)

Kv1.1 Kanäle des Menschen sind mögliche Zielstruktur prokonvulsiver Anästhetika

P. Friederich*[1,3], S. Trellakis[2], O. Pongs[3] und B. W. Urban[2]

[1] Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
[2] Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin, Universität Bonn
[3] Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Universität Hamburg

Fragestellung
Mutationen im KCNA1 Gen des Menschen auf Chromosom 12p13 können über eine Unterdrückung von Kv1.1 Kanälen zu Epilepsie führen (1). Eine Unterdrückung dieser Ionenkanäle durch prokonvulsive Anästhetika (2) könnte somit zu ihrer neuroexzitatorischen Wirkung beitragen. Die Wirkung von Anästhetika auf diese menschlichen Kaliumkanäle ist unbekannt. Ziel dieser Studie war es deshalb, klonierte humane Kv1.1 Kanäle funktionell zu exprimieren und zu untersuchen, ob klinische Konzentrationen der prokonvulsiven Anästhetika Enfluran und Bupivacain auf Kv1.1 Kanäle wirken. Daneben sollte untersucht werden, ob ein Wirkunterschied zu dem nicht prokonvulsiven Isofluran und dem Antikonvulsivum Thiopental vorliegt.

Methodik
Funktionelle Expression nach Subklonierung eines BamHI/XhoI Fragmentes mit dem gesamten offenen Leserahmen humaner Kv1.1 Kanäle (Genbank Acc.No.02750) in pcDNA3-Phagen und Transfektion in HEK 293 Zellen. Untersuchung der pharmakologischen Effekte der Anästhetika mittels Patch-Clamp Messungen. Konzentrationskontrolle der volatilen Anästhetika während der Experimente mittels Gaschromatographie.

Ergebnisse
Kv1.1 Kanäle exprimieren funktionell in HEK 293 Zellen. Sie aktivieren bei Potentialen positiv von –50 mV mit einem Aktivierungsmittelpunkt von –13 ± 6 mV (MW ± SD, n = 56). Die maximale Leitfähigkeit beträgt 23 ± 13 nS (n = 77). Enfluran (E), Isofluran (I), Thiopental (T) und Bupivacain (B) unterdrücken konzentrationsabhängig und reversibel die Leitfähigkeit der Kv1.1 Kanäle. Die IC_{50}-Werte der Kanalblockade betragen (µM): 2760 (E, n = 22), 5160 (I, n = 29), 310 (T, n = 25), 100 (B, n = 37). Die Hill Koeffizienten betragen zwischen 0.8 (B) und 5.6 (I). Bei klinischen Konzentrationen zeigen nur Enfluran und Bupivacain messbare Effekte auf Kv1.1 Kanäle. Enfluran unterdrückt im Gegensatz zu Isofluran die Kanäle bei 2-4 facher minimaler alveolärer Konzentration (MAC, 2-4 x 520 µM) zwischen 2 und 25% (Abbildung). Konvulsive Konzentrationen von Bupivacain (30-100 µM) bewirken eine Unterdrückung der Kv1.1 Kanäle bis zu 50%.

* Der Erstautor ist gemeinsam mit Herrn Dr. T. Menges Gewinner des Forschungsstipendiums 2001 der Freseniusstiftung

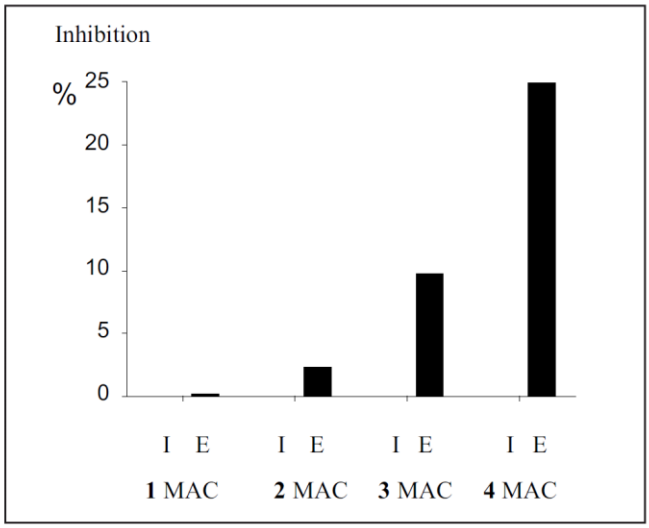


Abbildung: Enfluran (E) aber nicht sein Strukturisomer Isofluran (I) unterdrückt Kv1.1 Kanäle des Menschen bei klinischen Konzentrationen (MAC-Vielfache).

Interpretation
Aufgrund der molekularen Pathologie menschlicher Kv1.1 Kanäle (1) kann ihre Unterdrückung durch Anästhetika zu einer prokonvulsiven Wirkung beitragen. Bereits eine Unterdrückung spannungsabhängiger Kaliumkanäle von 25% reicht aus, um beim Menschen Krampfanfälle hervorzurufen (3). Damit könnten Kv1.1 Kanäle auch aus quantitativer Sicht die Voraussetzung erfüllen, um als ein molekulares Korrelat der prokonvulsiven Wirkung zumindest von Bupivacain zu gelten. Für Enfluran kann gezeigt werden, daß es im Gegensatz zu seinem Strukturisomer eine nachweisbare Unterdrückung von Kv1.1 Kanälen bei klinischen Konzentrationen hervorruft. Diese dürfte erst bei Konzentrationen oberhalb von 2 MAC ausreichen, um Krampfpotentiale im EEG erklären zu können. Beide Ergebnisse sind konsistent mit klinischen Beobachtungen. Isofluran besitzt im Gegensatz zu Enfluran keine ausgeprägten konvulsiven Wirkungen und Enfluran ruft bei Konzentrationen oberhalb von 2 MAC im EEG reproduzierbare Krampfpotentiale hervor (2). Der fehlende Einfluß klinischer Konzentrationen des Antikonvulsivums Thiopental auf Kv1.1 Kanäle unterstützt die Validität unserer Schlussfolgerungen. Es könnte somit ein Zusammenhang bestehen zwischen prokonvulsiven Anästhetikawirkungen und der Unterdrückung eines Ionenkanals, der für die Pathophysiologie einer menschlichen Epilepsieform verantwortlich ist.

Literatur
1. *Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, McWilliam RC, Stephenson JP, Kullmann DM, Hanna MG:* A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. Brain 122 (1999) 817-25
2. *Modica PA, Tempelhoff R, White PF:* Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics. Anesth Analg 70 (1990) 303-315
3. *Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ:* Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K+ channels causes epilepsy. Nature 396 (1998) 687-690.

Prof. Dr. med. Patrick Friederich ist seit 2007 Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie am Klinikum Bogenhausen.

Nach dem Studium in Deutschland, den USA und England hat er seine Ausbildung zum Notfallmediziner, Anästhesiologen und Intensivmediziner an den Universitätskliniken in Bonn (Prof.Dr. Dr. h.c. H. Stöckel, Prof. Dr. A. Hoeft) und am UKE in Hamburg (Prof. Dr .Dr. h.c. J. Schulte am Esch, Prof. Dr. A. Götz) absolviert, dort war er bis 2006 stellvertretender Direktor.

Er wurde 1997 über den molekularen Wirkmechanismus von Anästhetika an der Universität Bonn mit summa cum laude promoviert (Prof. Dr. B. Urban) und für seine wissenschaftlichen Arbeiten neben dem Fresenius Preis mit mehreren nationalen und internationalen Preisen ausgezeichnet. Von 2000-2006 führte er die von der ESA und der DFG geförderte Arbeitsgruppe molekulare Grundlagen der perioperativen Medizin am Institut für Neurale Signalverarbeitung (Prof. Dr. O. Pongs) des Zentrums für Molekulare Neurobiologie am UKE in Hamburg.

Im Jahr 2002 erfolgte die Habilitation für das Fach Anästhesiologie an der Universität Hamburg.

Im Jahr 2006 erhielt Prof. Dr. Friederich einen Ruf auf den Lehrstuhl für Anästhesiologie der Universität Dundee (Schottland, Nachfolge Prof. A. Wildsmith), parallel dazu wurde ihm die Chefarztposition am Städtischen Klinikum München Bogenhausen (Nachfolge Prof. Dr. B. Landauer) angeboten.

Die Habilitation an der Technischen Universität München erfolgte im Jahr 2009, gefolgt von der Ernennung zum außerplanmäßigen Professor an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München im Jahr 2010.

Neben seinen klinischen Weiterbildungen erwarb Prof. Dr. Friederich zusätzliche Qualifikationen im Qualitäts- und Gesundheitsmanagement. Er engagiert sich seit vielen Jahren insbesondere in der Aus- und Weiterbildung im Bereich der Transösophagealen Echokardiographie, der Anästhesie Fokusierten Sonographie und der Elektrokardiographie.

Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen im Bereich des perioperativen Managements von Patienten mit Herzrhythmusstörungen, im Bereich der hämodynamischen Diagnostik und Therapie und der pharmakologischen Wirkung von Anästhetika auf Ionenkanäle des menschlichen Herzen. Er ist Gutachter für die wesentlichen Zeitschriften der Anästhesiologie.

Risikostratifizierung polytraumatisierter Patienten mittels Genotypisierung

T. Menges*, T. Langefeld, SG. Little, M. Kostrzewa[1], T. Fröhlich[1], PWM. Hermans[2] und G. Hempelmann

Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Giessen
[1] Bruker Saxionia Analytik GmbH, Abteilung Bioanalytik, Leipzig
[2] Klinik für Kinderheilkunde, Erasmus Universität, Rotterdam

Fragestellung
Überfordern lokal autoaggressive Komponenten der inflammatorischen Reaktion nach schwerer Mehrfachverletzung die simultan einsetzende anti-inflammatorische Gegenregulation, so ist eine mediatorinduzierte, unkontrollierte, systemische Hyperinflammation ursächlich für akute, infektortferne Organfunktionsstörungen. Von verschiedenen Zytokinen und Serinproteasen sind „Zwei-Allel-Polymorphismen" beim Menschen beschrieben. Der im jeweiligen Genlocus existierende Zwei-Allel-Polymorphismus für Tumour necrosis factor (TNF, innerhalb des ersten Introns von TNFβ), für Interleukin-1 (IL-1β, C zu T Austausch in Position -511 in der 5'-Promotorregion), für IL-6 (C zu G Austausch in Position -174 der 5'-Promotorregion), und für PAI-1 (ein zusätzlich fünftes Guaninmolekül an Position - 675 innerhalb der Promotorregion), zeigt im Vergleich zu den TNFα-, IL-1β-, IL-6- und PAI-1-Plasmaspiegeln eine auffällige Genotypverteilung (1-3). Ausgehend von diesen klinischen Ergebnissen stellt sich die Frage nach der Bedeutung molekularbiologischer Genomanalysen als Möglichkeit der verbesserten Risikostratifizierung von polytraumatisierten Patienten speziell unter Berücksichtigung der Entwicklung einer Sepsis, eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) und dem Outcome.

Methodik
Die von der Ethikkommission genehmigte, prospektive Studie umfasste 91 polytraumatisierte Patienten, die über einen Zeitraum von 14 Tagen nach dem Unfall auf unserer Operativen Intensivstation untersucht wurden. Neben einer standardisierten Medikamenten-, Infusions- und Transfusionstherapie einschließlich bedarfsadaptierter, kontrollierter Beatmung erfolgte eine Antibiotikatherapie nach Antibiogramm. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wurden Segmente genomischer DNA jedes Patienten (TNFβ 740 bp (Basenpaare)), IL-1β (429 bp), IL-6 (149 bp) und PAI-1 (890 bp)) amplifiziert, mittels jeweils zweier für TNFβ, IL-1β, IL-6 und PAI-1 allelspezifischer Primer detektiert. Die TNFβ-Genotypen wurden mit Hilfe der Gelelektrophorese, die IL-1β-, IL-6- und PAI-1-Genotypen durch ein neu entwickeltes massenspektrometrisches Verfahren, der Matrix Assisted Laser Disorption lonisation - Time Of Flight - Mass Spectrometry (MALDI-TOF-MS), analysiert. Die TNFα-, IL-1β-, IL-6- und PAI-1-Plasmaspiegel wurden mittels Elisa-Technik in den ersten 48 Stunden 6stündlich und dann 24stündlich erfaßt. Die statistische Bewertung erfolgte mit deskriptiven und inferenzstatistischen Methoden (ANOVA,
Logistische Regressionsanalyse).

Ergebnisse
Die Verteilung der Genotypen für TNFβ, IL-lβ, IL-6 und PAI-1 der Patienten entsprach der des Normalkollektivs von 52 Patienten. 37 Patienten (40,7%) entwickelten eine Sepsis, 29 Patienten (31,9%) ein MODS und 27 Patienten (29,7%) verstarben. Homozygote Patienten für die Allele TNF/B2, IL-1/C2, IL-6/G und PAI-1/4G hatten signifikant höhere TNFα-, IL-lβ-, IL-6- und PAI-1-Plasmaspiegel als heterozygote und TNF/B1, IL-1/C1, IL-6/C und PAI-1/5G homozygote Patienten ($p<0,01$). Ein Multiorganversagen entwickelten 20 TNF/B2, 16 IL-1/C2, 21 IL-6/G und 20 PAI-1/4G homozygote Patienten. 67,6% der TNF/B2, 60,7% der IL-1/C2-, 75% der IL-6/G und 85,7% der PAI-1/4G homozygoten Patienten entwickelten eine Sepsis ($p>0,05$). Zwanzig von 34 Patienten, homozygot für TNF/B2, 15 von 28 homozygot für IL-1/C2, 20 von 32 homozygot für IL-6/G und 16 von 28 PAI-1/4G- homozygote Patienten verstarben ($p<0,05$). TNF/B2-, IL-1/C2-, IL-6/G- und PAI-1/4G- homozygote Patienten haben gegenüber Patienten, die TNF/B1, IL-1/C1, IL-6/C und PAI-1/5G homozygot genotypisiert sind, ein 32,9fach erhöhtes Risiko (90,2%) im septischen Multiorganversagen zu versterben.

Schlußfolgerung
Das gemeinsame Auftreten der Allele TNF/B2, IL-1/C2, IL-6/G und PAI-1/4G ist assoziiert mit der signifikant vermehrt freigesetzten Menge an TNFα, IL-1β, IL-6 und PAI-1. Die Genotypisierung polytraumatisierter Patienten kann durch die Unterscheidung von "High"- und "Low-Respondern" eine präzisere Definition von Hochrisikopatienten gewähren. Daneben ermöglicht die Genomanalyse des TNF-, IL-1-, IL-6- und PAI-1 Genlocus ein besseres Verständnis der genetischen Grundlagen von Entzündungsprozessen und könnte neue therapeutische Ansatzpunkte zur Verbesserung der Prognose kritisch kranker Patienten eröffnen.

* Der Erstautor ist gemeinsam mit Herrn Dr. P. Friedrich Gewinner des Forschungsstipendiums 2001 der Freseniusstiftung

Literatur
1. *Di Giovine FS, Takhash E, Blakemore AIF, Duff GW (1992):* Single base polymorphism at -511 in the human interleukin-1β gene (IL-1β). Human Mol Genet 1 (6): 400
2. *Biffl WL, Moore E, Moore FA, Peterson VM (1996):* Interleukin-6 in injured patients. Marker of injury or mediator of inflammation? An Surg 224: 647-664
3. *Hennans PWM, Mbberd NlL, Booy P, Darainola O, Hazelzet JA, de Groot K, Levin M, and the Meningococcal Research Group (1999):* 4G/5G promoter polymornorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Lancet 354: 556-561.

Persönliche Daten

Name	Thilo Menges, Prof. Dr. med.
Geburtsdatum	06. Juni 1955 in Kirberg/Taunus
Geburtsort	Hünfelden / Taunus
Wohnort	Mahrweg 23, 35440 Linden

Schulische Bildung

Mai 1975	Allgemeine Hochschulreife

Studienzeit

1975 – 1977	Jura Grundstudium an der Johannes Gutenberg Universität Mainz
1977 – 1981	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg
07. Dezember 1981	Approbation als Apotheker
1981 – 1987	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
22. Mai 1987	Approbation als Arzt
29. Juli 1987	Promotion zum Dr. med. am Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg, Schwerpunkt: Hämatologie und Onkologie

Berufstätigkeit

1981 – 1987	Apothekervertretungen in Apotheken
01. Oktober 1987	Wissenschaftlicher Angestellter der Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie des Universitätsklinikums Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)
1991- 1993	Diverse Auslandsaufenthalte
15. November 1991	Fachkundenachweis Rettungsdienst
18. Mai 1992	Fachkundenachweis Strahlenschutz gem. Röntgenverordnung
12. Januar1994	Facharzt für Anästhesiologie
21. Februar 1996	Zusatzbezeichnung „Spezielle Anästhesiologische Intensivmedizin
11. November 1997	Zusatzbezeichnung „Leitender Notarzt“
09. Juli 2001	Habilitation am Zentrum Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie des Universitätsklinikums Gießen für das Fach Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)
22. September 2001	Qualifizierung als Transfusionsverantwortlicher und -beauftragter
Seit 1. Januar 2002	1. Klinischer- und Leitender Oberarzt der Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie des Universitätsklinikums Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)
Januar – November 2002	Qualifizierung im Bereich Echokardiographie nach den Richtlinien der Kassenärztlichen Bundesvereinigung
2002 - 2003	Qualifizierung im Bereich Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement
02. Juli 2003	Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“
07. Mai 2004	Zertifikat für Transösophageale Echokardiographie (TEE) in der Anästhesiologie und Intensivmedizin
06. Dezember 2005	Zusatzbezeichnung „Notfallmedizin“
01. Februar 2007	Ernennung zum „außerplanmäßigen Professor“ der Abteilung Anästhesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)
18. August 2014	Zertifikat „Spezielle Kinderanästhesie“

Homer1a-Überexpression ist neuroprotektiv und verbessert die funktionelle Erholung nach globaler zerebraler Ischämie bei der Maus*

A. M. Brambrink[1,2], B. Hey[2], A. Schneider[3], P. Worley[4] und O. Kempski[2]

[1] Klinik für Anästhesiologie und
[2] Institut für Neurochirurgische. Pathophysiologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz;
[3] Axaron-Bioscience AG, Heidelberg
[4] Department of Neuroscience, The Johns Hopkins Univ., Baltimore, USA

Fragestellung
Ein unkontrollierter Anstieg der intrazellulären Kalzium(Ca^{2+})-Konzentration nach reversibler zerebraler Ischämie gilt als wichtiger Auslöser des verzögerten neuronalen Zelltods. Über Glutamatrezeptor-aktivierung werden neben dem Ca^{2+}-Einstrom von extrazellulär auch intrazelluläre Ca^{2+}-Speicher (z. B. im ER) eröffnet. Dabei kommt dem Homer1-Protein, daß dem metabotropen Glutamatrezeptor (mGluR) assoziiert ist, möglicherweise eine zentrale Rolle zu (1). Die Hochregulation des Gegenspielers Homer1a (ein Immediate Early Gen) moduliert vermutlich die Öffnung intrazellulärer Ca^{2+}-Speicher (2). Mittels transgener Mäuse untersuchten wir, ob eine erhöhte Homer1a-Expression mit verbesserter Langzeiterholung nach globaler zerebraler Ischämie assoziiert ist.

Methodik
Mit Zustimmung der regionalen Ethikkommission für Tierschutzfragen (Bezirksregierung Rheinhessen-Pfalz, D-67433 Neustadt) wurden anästhesierte (Ketamin, Xylazin, Midazolam (0,3 mg / 0,04 mg / 0,125 mg / 10 g Maus)) und beatmete männliche C57/Bl6 Mäuse (25 - 35g KG, Wildtyp (WT) n=10, Homer1a-Transgen (TG) n=9) einer 12-minütigen globalen zerebralen Ischämie ausgesetzt (bilateraler Karotisverschluß). Während Insult und früher Erholungsphase wurde der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF, Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF)) gemessen um Ischämie und Reperfusion zu verifizieren und Tiere ohne vollständigen zerebralen Zirkulationsstillstand (rCBF > 7 LDF-Units) ausschließen zu können. Die Überprüfung der postischämischen Erholung (7 Tage) umfasste klinischen Status, Körpergewicht und neurologisches Defizit (spezieller Score: Hirnstammfunktionen, Sensomotorik, Motorik, Aktivität, Verhalten, 0-100 Punkte). Die Tiere wurden abschließend transkardial perfundiert (4% Paraformaldehyd) und das Gehirn wurde histopathologisch ausgewertet (Paraffinschnitte (4µm), H&E-Färbung, Lichtmikroskopie, Auszählen der überlebenden Neurone in Hippocampus (CA1, CA2, CA3, CA4), Neokortex (parietal), Striatum). Als Referenz dienten weitere scheinoperierte (keine Ischämie; WT n=4, TG n=4) bzw. vollständig unbehandelte Tiere (WT n=3, TG n=3). Es bestanden keine Unterschiede im Phänotypus zwischen Wildtyp- und Homer1a-Tieren, insbesondere zeigten sich keine Verhaltensauffälligkeiten. Nach Bestätigung der Normalverteilung wurden die Daten mittels Student-t-Test bzw. Rank-Sum-Test (neurologisches Defizit) auf mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht (SigmaStat® 2 .0, Signifikanzniveau = p<0.05).

* Der Erstautor ist zusammen mit Herrn *P. Kienbaum*, Essen, Gewinner des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.

Tabelle 1: Neurologisches Defizit (0–100; *= p < 0,05; TG n=7 ab Tag 2, WT n=8 ab Tag 3)

Beobachtungstag	1	2	3	4	5	6	7
Wildtyp (n=9)	40 ± 12	34 ± 9	27 ± 7	26 ± 9	24 ± 7	23 ± 7	19 ± 5
Homer1a-TG (n=8)	28 ± 7*	24 ± 8*	24 ± 6	23 ± 9	17 ± 5*	19 ± 9	17 ± 10

Ergebnisse
Bei Homer1a-transgenen Tieren zeigte sich eine bessere funktionelle Erholung (signifikant an Tagen 1, 2 und 5, p<0,05, Tabelle 1) sowie eine signifikant geringere neuronale Schädigung in Hippocampus (CA1, CA4) und Neokortex (p<0,05, Tabelle 2). Nach 4 - 6 Std. bzw. nach 2 – 3 Tagen verstarb je 1 Tier pro Versuchsgruppe (Mortalität ca. 20%). Beim Wildtyp entsprachen neurologisches Defizit, neuronale Zellschädigung sowie Mortalität früheren Beobachtungen bei der Entwicklung des hier verwendeten Ischämiemodells (3).

Interpretation
Die Milderung der funktionellen und histologischen Schädigung bei Homer1a-überexprimierenden Mäusen deutet auf eine wesentliche Rolle der intrazellulären Ca2+-Freisetzung via Homer-Signaltransduktion während der Reperfusion nach globaler zerebraler Ischämie hin. Die Ergebnisse identifizieren einen möglichen Ansatzpunkt für die Entwicklung therapeutischer Verfahren zur Neuroprotektion.

Literatur

1. *Xiao B, Tu CJ, Worley PF (2000) Homer:* a link between neural activity and glutamate receptor function. Curr Opp Neurol 10: 370-374.
2. *Brakeman PR, Lanahan AA, O´Brien R, Roche K, Barnes CA, Huganir RL, Worley PF (1997) Homer:* a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. Nature 386: 284-288
3. *Brambrink AM, Hey B, Kempski O:* (2001) A novel model of global cerebral ischemia in mice. Soc. Neurosci. Abstr., Vol. 27, Program No. 436.6.

Tabelle 2: Überlebende Neurone 7 Tage nach globaler zerebraler Ischämie (/mm_, *= p<0,05)

Hirnregion	CA 1	CA 2	CA 3	CA 4	Neokortex
Wildtyp (n=8)	1765 ± 287	1933 ± 319	1871 ± 171	1208 ± 161	658 ± 145
Homer1a-TG (n=7)	2174 ± 336*	2094 ± 351	1985 ± 310	1309 ± 241*	758 ± 148*

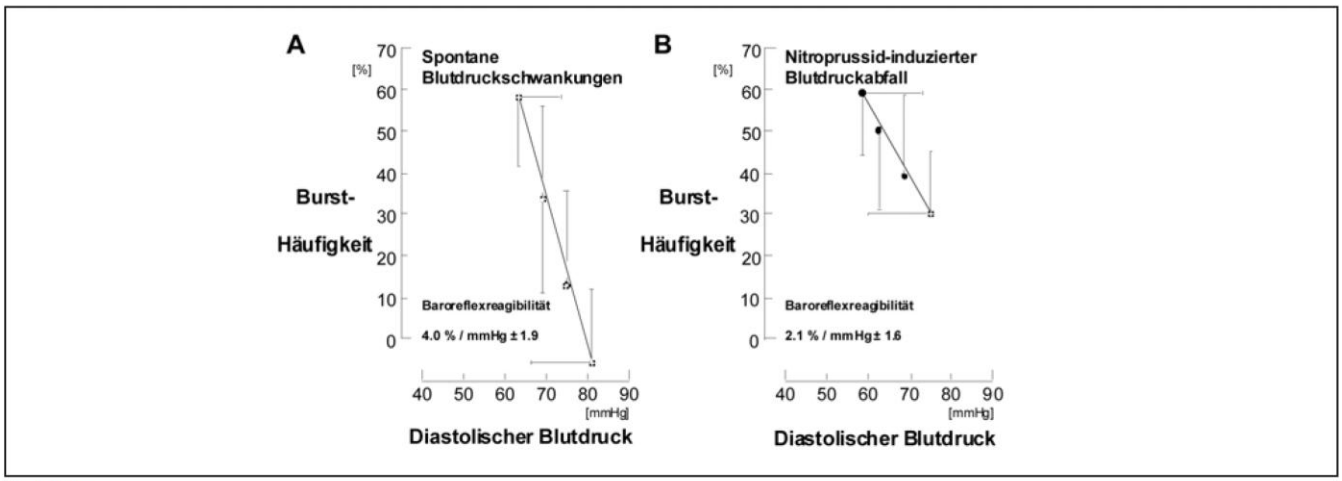
Werden sympathische Baroreflexe während spontaner Blutdruckschwankungen und nitroprussidinduzierter arterieller Hypotension vergleichbar reguliert?*

P. Kienbaum und J. Peters
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen

Fragestellung
Die sympathische Baroreflexreagibiliät wird konventionell als Abhängigkeit zwischen diastolischem Blutdruck (P_{DIA}) und efferenter Muskelsympathikusaktivität (MSA) während induzierter Hypotension charakterisiert (1). Dabei werden vasoaktive Pharmaka (z.B. Natrium-Nitroprussid, NPN) angewendet, die einerseits den arteriellen Blutdruck aus dem physiologischem Gleichgewicht bringen, andererseits aber als Kotransmitter sowohl zentral als auch peripher direkten Einfluß auf die sympathische Signalverarbeitung nehmen mögen (2). Eine auf spontane Blutdruckschwankungen beschränkte Evaluation der sympathischen Baroreflexreagibilität könnte dieses Methodenproblem ausschließen (3). Wir testeten die These, daß die während spontaner Blutdruckschwankungen bestimmte Baroreflexreagibilität mit der unter Hypotension bestimmten vergleichbar ist.

Methodik
Nach Votum der Ethikkommission wurde bei 15 gesunden Probanden (Alter 29 ± 5 Jahre) die MSA im N. peronaeus mikroneurographisch abgeleitet und der arterielle Blutdruck kontinuierlich volumenplethysmographisch gemessen. In Ruhe wurden über 5 Minuten während spontaner Blutdruckschwankungen alle P_{DIA}-Werte in Intervallen von 1 mmHg gruppiert und die Bursthäufigkeit für jedes Intervall bestimmt. Die Steigung der individuellen Regressionsgeraden der Korrelation zwischen Bursthäufigkeit und mittlerem P_{DIA} pro Blutdruckklasse ist dabei ein Maß für die sympathische Baroreflexreagibilität (3). Danach wurden vor und unter Hypotension (NPN, 2 - 3 µg kg^{-1} i.v.) das Verhältnis von Bursthäufigkeit (Anzahl der MSA-Bursts pro 100 Herzzyklen) zu PDIA gebildet (1) und die Ergebnisse beider Methoden

* Der Erstautor ist zusammen mit Herrn *A.M. Brambrink*, Mainz, Gewinner des Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung.



Abbildung

verglichen. Statistik: Mittelwerte ± s, lineare Regression, Fisher-Test, t-Test, $p<0.05$.

Ergebnisse
Die MSA Bursthäufigkeit betrug in Ruhe 28 ± 10 Bursts/100 Herzzyklen bei einem PDIA von 71 ± 11 mmHg. Die Baroreflexreagibilität während spontaner Blutdruckschwankungen betrug 4.0 ± 1.9 % pro mmHg Abnahme des PDIA (Abb. A). Während NPN-induziertem Blutdruckabfall war die Baroreflexreagibilität mit 2.1 ± 1.6 % pro mmHg Abnahme des PDIA signifikant ($p<0.001$) geringer (Abb. B). Darüber hinaus korrelierten die während spontaner Blutdruckschwankungen ermittelten Werte für die Baroreflexreagibilität nicht ($r=0.1$, $p=0.8$) mit denen während arterieller Hypotension.

Interpretation
Die während spontaner Blutdruckschwankungen ermittelte Baroreflexreagibilität zeigt im Mittel eine größere Empfindlichkeit als bei NPN-induzierter Hypotension. Es kann somit nicht von der Reagibilität unter Ruhebedingungen auf die bei induziertem Blutdruckabfall geschlossen werden. Möglicherweise zeigen die sympathischen Baroreflexe unter Ruhebedingungen und induzierter Hypotension unterschiedliche Charakteristika. Dazu mögen atembedingte Änderungen der kardialen Füllung ebenso beitragen wie Effekte des von Nitroprussid freigesetzten Stickstoffmonoxids (2).

Literatur
1. *Kienbaum P, Heuter Th, Michel MC, et al.:* Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. Anesthesiology 92 (2000) 94-101
2. *Zanzinger J:* Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. Cardiovasc Res 43 (1999) 639-649
3. *Kienbaum P, Karlsson T, Sverrisdottir YB, et al.:* Two sites for modulation of human sympathetic activity by arterial baroreceptors? J Physiol 531 (2001) 861-869.

Name **Peter Kienbaum**

Geboren am 04. Juli 1968 in Gelsenkirchen
Familienstand verheiratet mit Andrea Kienbaum-Reineke
Kinder Hannah, Fabian und Jonathan

Studium

1987 - 1994 Studium der Humanmedizin in Düsseldorf und Basel

Beruflicher Werdegang

1994 - 1996 Klinik für Anästhesiologie, UK Düsseldorf (Prof. Dr. J. Tarnow)
1996 - 2006 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, UK Essen (Prof. Dr. J. Peters)
2000 Oberarzt
2004 - 2006 **Leitender Oberarzt und Stellvertretender Klinikdirektor**
seit 2007 **Stellv. Klinikdirektor**, Klinik für Anästhesiologie, UK Düsseldorf (Prof. Dr. B. Pannen)

Wissenschaftliche Qualifikation

1989 - 1992 Experimentelle **Doktorarbeit** am Institut für Pharmakologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Mentor: Prof. Dr. K. Schrör)
1994 Promotion „magna cum laude“
1996 - 1997 Ausbildungsstipendium der DFG am Department of Clinical Neurophysiology, Sahlgrenska, Göteborg, Schweden (Ki 629/1-1, Mentor: Prof. Dr. G.Wallin)
2000-2001 Sachbeihilfe der DFG im Normalverfahren (Ki 629/2-1)
2002 **Habilitation** an der Medizinischen Fakultät der Universität Essen und Erlangung der „Venia Legendi“ für das Fach „Anästhesiologie und Intensivtherapie“
2009 Umhabilitation an die Med. Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
2009 Verleihung der Bezeichnung eines außerplanmäßigen **Professors**
seit 2014 **Associate Editor** BMC Anesthesiology
bis 2015 mehr als 70 Publikationen in Zeitschriften mit Gutachtersystem (**Impact Punkte > 250, Zitierungen > 700, h-Index: 13**)

Wissenschaftspreise

2002 Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung der DGAI
2002 Karl Thomas-Preis der DGAI

Universitäre Gremientätigkeit

2000-2006 Mitglied der Kommission **„Akademische Lehrkrankenhäuser“**
Mitglied der **Transfusionskommission** am UK Essen
Mitglied in mehreren **Berufungskommissionen** für die Besetzung von Professorenstellen (C4-/C3) im Bereich der Medizinischen Fakultät Essen
2001-2004 Mitglied des **Fachbereichsrates**, Medizinische Fakultät, Universität Essen
2001-2004 Mitglied der **Forschungskommission**, Medizinische Fakultät, Universität Essen
2004-2005 Mitglied der **Kommission für Planung und Finanzen**, Medizinische Fakultät, Universität Duisburg-Essen
2008-2012 Mitglied der **Arzneimittelkommission** am UK Düsseldorf
seit 2009 Mitglied der **Ethikkommission** an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
seit 2010 Stellvertretender Vorsitzender der **Ethikkommission**

Minimal-invasiver Provokationstest mit Koffein und Halothan zur Diagnose einer Disposition zur Malignen Hyperthermie und mutationsspezifische Effekte*

M. Anetseder, M. Hager, F. Schuster, R. Müller und N. Roewer
Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg

Fragestellung
Koffein und Halothan steigern bei Patienten mit Veranlagung zur malignen Hyperthermie (MH) die sarkoplasmatische Ca^{2+}-Freisetzung [1] und induzieren mutationsspezifische Kontrakturen im in-vitro-Kontrakturtest [2]. Kürzlich stellten wir einen metabolischen Kohlendioxid-Provokationstest mit Koffein vor [3]. Dieses Verfahren wurde um die intra-muskuläre Laktatmessung mit lokaler Koffein- und Halothan-Applikation erweitert und validiert. Die maximalen Laktatkonzentrationen wurden abhängig von der amino-terminalen oder zentralen Lokalisation der MH-Mutation im Ryanodin-Rezeptor verglichen.

Methodik
Mit Genehmigung der Ethikkommission untersuchten wir 22 MH-veranlagte (MHS), 23 nicht MH-veranlagte (MHN) und 9 Kontroll-Probanden. Bei 14 MHS-Probanden wurde eine MH-spezifische Mutation (G1021A x 2, C1840T x 5, G6617T x 2, G7300A x 5) nachgewiesen. Mikrodialyse-(MD)-Sonden im M. rectus femoris wurden mit 1 µl/min Ringer-Lösung perfundiert. Nach Äquilibrierung wurden 250 µl Koffein 80 mM an die Spitze der ersten MD-Sonde injiziert. Die zweite MD-Sonde wurde mit Halothan 10 Vol% in Sojabohnen-Öl perfundiert. Im Dialysat wurde Laktat indirekt photometrisch analysiert. An eine intramuskuläre pCO_2-Messsonde wurden nach Äquilibrierung 500 µl Koffein 80 mM injiziert. Hämodynamische (Puls, Blutdruck) und metabolische (pH_v, BE_v, p_vCO_2) Parameter sowie das Schmerzempfinden (VAS 1 - 10) wurden intermittierend gemessen. Myoglobin und Kreatinkinase (CK) wurden vor, unmittelbar nach und 24 h nach dem Experiment untersucht. Messwerte als Median und Quartilen; statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test und U-Test mit $p < 0,05$.

Ergebnisse
MHS-, MHN- und Kontroll-Gruppe unterschieden sich nicht in Alter, Größe und Gewicht. Bei vergleichbaren basalen Laktatwerten erhöhten Koffein und Halothan die intramuskuläre Laktatkonzentration bei MHS-Probanden signifikant stärker als bei MHN- und Kontroll-Probanden (Tab. 1). In Kombination mit der intramuskulären pCO_2-Messung unter Koffein-Stimulation erreicht dieser metabolische Provokationstest eine Sensitivität und Spezifität von 95% bezogen auf den in-vitro-Kontrakturtest.

Bei Probanden mit MH-Mutationen am amino-terminalen Teil des RYR1 induzierte Koffein einen signifikant höheren Laktatanstieg als bei Mutationen in der Zentralregion, während Halothan einen signifikantem geringeren Anstieg auslöste (Tab. 2).

MHS-Probanden empfanden nach Triggerapplikation stärkere Schmerzen als MHN und Kontrollen. Die CK stieg nach 24 h bei MHS mit 204 (142 - 347) U/l stärker als bei MHN und Kontrollen mit 67 (40 - 96) U/l und 46 (36 - 53) U/l. Hämodynamische und metabolische Parameter unterschieden sich nicht.

Schlussfolgerung
Koffein und Halothan erhöhen die lokale Laktatkonzentration nach intramuskulärer Gabe bei MH-Veranlagten in Folge einer lokalen hypermetabolen Reaktion. Klinisch relevante Nebenwirkungen treten nicht auf. In Kombination mit der pCO_2-Messung [3] scheint ein minimal-invasiver Provokationstest zur Diagnose einer MH-Disposition in greifbarer Nähe, sobald multizentrische Untersuchungen diese Ergebnisse bestätigen. Unterschiedlich starke Laktatanstiege in Abhängigkeit von der Lokalisation der Mutation im amino-terminalen oder zentralen Teil des RYR1 bestätigen einen mutationsspezifischen Effekt. Dies könnte bei der Suche nach einer MH-spezifischen Mutation von Nutzen sein.

Literatur
1. Tong J, Oyamada H, Demaurex N, et al: J.Biol.Chem. 1997; 272: 26332-26339
2. Robinson RL, Brooks C, Brown SL et al: Hum Mut 2002; 20:88-97
3. Anetseder M, Hager M, Müller CR, et al: Lancet 2002; 359:1579-80.

Tabelle 1: Maximale Laktatkonzentration nach intramuskulärer Applikation von Koffein bzw. Halothan und maximaler pCO_2-Anstieg nach Koffein-Applikation bei MHS-, MHN- und Kontrollprobanden. Median und Quartilen. * MHS vs. MHN; # MHS vs. Kontrolle mit $p < 0,05$.

Diagnose	n	Laktat (mM) nach Koffein	Laktat (mM) nach Halothan	max CO_2-Anstieg (mmHg/h) nach Koffein
MHS	22	4,8*# (2,5 – 8,6)	3,4*# (2,5 – 5,2)	93*# (54 – 105)
MHN	23	1,5 (1,2 – 1,9)	1,9 (1,5 – 2,2)	4,5 (-0,5 – 8,9)
Kontrolle	9	1,9 (1,7 – 2,1)	1,4 (1,4 – 2,3)	1,9 (1,3 – 7,8)

Tabelle 2: Maximale Laktatkonzentration bei MHS-Probanden mit Mutation am Amino-Terminal (G1021A, C1840T) bzw. in der Zentralregion (G6617T, G7300A) des Ryanodin-Rezeptors nach intramuskulärer Applikation von Koffein bzw. Halothan. Median und Quartilen. *$Mutation_{Amino\text{-}Terminal}$ vs. $Mutation_{Zentralregion}$ mit $p < 0,05$.

MH-Mutation	n	Laktat (mM) nach Koffein	Laktat (mM) nach Halothan
$Mutation_{Amino\text{-}Terminal}$	7	8,0* (6,0 – 9,2)	2,4* (2,3 – 3,3)
$Mutation_{Zentralregion}$	7	3,0 (1,9 – 4,8)	5,1 (3,2 – 5,7)

Prof. Dr. med. Martin Johann Anetseder,
geb. 25.11.1963 in Passau,
aus 97204 Höchberg, Bayernstr. 73

Familie verheiratet, drei Kinder

Universitäre Ausbildung

1985 – 1991	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg
1993	Amerikanisches Staatsexamen für ausländische Medizinstudenten
1993	Promotion bei Prof. Dr. M. Sold am Institut für Anaesthesiologie der Universität Würzburg zum Thema: „Der Einfluß von Epinephrin, Dobutamin und Enoximon auf die Kontraktilität menschlicher Vorhofmuskulatur vor, in und nach Hypoxie: in vitro“

Beruflicher Werdegang

1992 - 1996	Ärztlicher Mitarbeiter des Instituts für Anaesthesiologie der Universität Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. K.H. Weis; ab 1995 Prof. Dr. N. Roewer)
1993	Ärztliche Approbation
1996 – 1997	Ärztlicher Mitarbeiter des Department of Anesthesiology, University of Illinois at Chicago, USA (Head: Prof. A. Albrecht)
1997 - 2007	Ärztlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. N. Roewer)
1998	Facharzt für Anästhesiologie
2000	Oberarzt
2003	Habilitation: „Minimal-invasive Diagnostik der Disposition zur Malignen Hyperthermie durch lokale intramuskuläre Applikation von MH-Triggersubstanzen“
2003 - 2007	Leitender Notarzt
seit 2007	Chefarzt der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Krankenhaus Landshut-Achdorf (Akad. Lehrkrankenhaus der TU München)
2009	Weiterbildung Spezielle Anästhesiologische Intensivmedizin
seit 2010	Außerplanmäßige Professur für Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Gewebeständige Monozyten/Makrophagen in der Entzündung: Hyperalgesie versus Opioid-vermittelte periphere Antinozizeption

A. Brack[1], D. Labuz[1], A. Schiltz[1], H.L. Rittner[1], M. Schäfer[1], R. Reszka[2] und C. Stein[1]
[1] Klinik für Anästhesiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und
[2] AG Drug Targeting, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Fragestellung
In einer Entzündung werden schmerzverstärkende (i.e. pro-algetische; z.B. Zytokine und Protonen) und schmerzhemmende (i.e. antinozizeptive) Mediatoren von Leukozyten gebildet [1]. Die am besten charakterisierte antinozizeptive Wirkung wird durch endogene Opioidpeptide vermittelt: im Tiermodell einer durch Freund's Complete Adjuvant (FCA) induzierten Entzündung wandern Opioid-haltige Leukozyten ein, setzen nach Stressreizen wie z.B. Kaltwasserschwimmstress (CWS) Opioidpeptide frei und erzeugen eine lokale Antinozizeption [2]. In dieser Studie wurde untersucht, i) in welchen Phasen der Entzündung Monozyten/Makrophagen die größte Leukozytensubpopulation darstellen und ii) ob die selektive Depletion dieser Zellpopulation durch Clodronat-haltige Liposomen (Cl2MDPLipos) in der späten Entzündung die Hyperalgesie oder die Antinozizeption vermindert.

Methodik
Wistar-Ratten (n = 5 - 7 je Gruppe) wurde 150µl FCA intraplantar (i.pl.) injiziert. Zellsuspensionen der entzündeten Pfote wurden mittels Durchflusszytometrie (FACS) mit Antikörpern gegen Leukozyten (CD45), Monozyten/Makrophagen (ED1), Granulozyten (RP-1), Lymphozyten (CD3) und Opioidpeptide (3E7) im Zeitraum 2 - 96 h post FCA analysiert. Weitere FCA-injizierte Ratten erhielten entweder Cl2MDP-Lipos oder PBS i.pl. injiziert (je 150 µl; 1 und 24 h post FCA für 48 h sowie 1 und 48 h post FCA für 96 h Entzündungsdauer). Nach 48 bzw 96 h post FCA wurden i) Zellsuspensionen mittels FACS analysiert, ii) die Pfotendruckschwelle (PPT = paw pressure threshold in [g]) und die Hitzeschwelle (PWL = paw withdrawal latency in [sec]) bestimmt und iii) die PPT nach CWS oder i.pl. Injektion von Fentanyl (1 µg) erneut gemessen [%MPE = maximum possible effect].

Ergebnisse
i) In der späten Entzündung (> 24 h post FCA) waren ED1$^+$ Zellen die dominante Leukozytenpopulation (Abb. A, Mittelwert ± SEM) und die wesentlichen 3E7$^+$ Zellen (71 - 77% aller CD45$^+$ Zellen bei 48 bzw. 96 h post FCA); die Depletion mit Cl2MDP-Lipos wurde sowohl bei 48 als auch bei 96 h post FCA untersucht (letztere als Grafiken B-C): ii) Cl2MDP-Lipos reduzierten die Anzahl von ED1$^+$CD45$^+$ und 3E7$^+$CD45$^+$ Zellen, nicht aber von RP-1$^+$CD45$^+$ Zellen (48 h post FCA: PBS vs. Cl2MDP-Lipos: ED1: 661 ± 40 vs. 468 ± 77 x10^3 Zellen/Pfote, 3E7: 381 ± 46 vs. 247 ± 29 x 10^3 Zellen/Pfote beide $p < 0.05$, RP-1: 345 ± 51 vs. 295 ± 42 x 103 Zellen/Pfote, $p > 0,05$, alle t-test; 96 h post FCA: Abb. B); iii) Cl2MDP-Lipos veränderten die PWL und die PPT der entzündeten Pfote nicht (48 h post FCA: PBS vs. Cl2MDP-Lipos: PWL 5,1 ± 0,3 vs. 5,5 ± 1,0 sec und PPT 33,3 ± 0,9 vs. 34,8 ± 1,3 g, beide $p > 0,05$, t-test; 96 h post FCA: Abb. C); iv) Cl2MDP-Lipos führten zu einem reduzierten Anstieg der PPT nach CWS, nicht aber nach Fentanylgabe (48 h post FCA: PBS vs. Cl2MDP-Lipos: PPT CWS: 74,9 ± 4,0 vs. 61,0 ± 4,9 % MPE; PPT Fentanyl: 56.9 ± 8.6 vs. 56,1 ± 7,6 % MPE, $p < 0,05$ und $p > 0,05$; t-test; 96 h post FCA: Abb. D).

Interpretation
In der späten Entzündung (> 24 h pst FCA) vermitteln Opioid-haltige Monozyten/Makrophagen die periphere, Stress-induzierte Antinozizeption. Bereits eine moderate Depletion dieser Zellpopulation durch Clodronat-haltige Liposomen vermindert die körpereigene Schmerzhemmung, nicht aber die inflammatorische Hyperalgesie. Dieser Effekt beruht nicht auf einer unspezifischen Wirkung auf die Opioidrezeptoren, da die exogene Antinozizeption gegenüber Fentanyl unbeeinträchtigt bleibt. Unsere Daten legen folgende Interpretation nahe: Während eine erhöhte Migration von Leukozyten die Hyperalgesie nicht verstärkt [3], könnte eine entzündungshemmende Therapie initial paradoxerweise zu mehr Schmerzen führen.

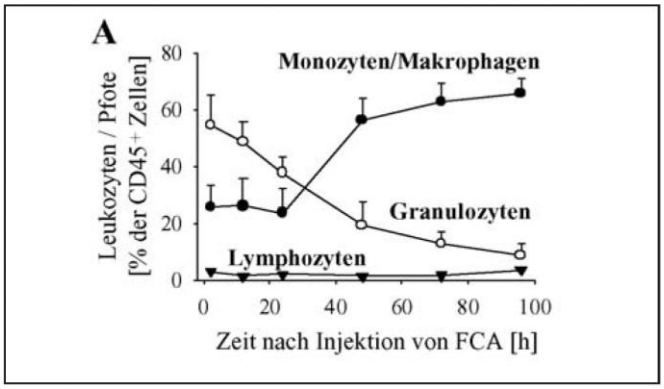


Abbildung 1a

Literatur
1. Rittner H.L., Brack A., Stein C. Current Opinion in Anaesthesiology 2003; 16(5): 527-33.
2. Stein C., Schäfer M., Machelska H. Nature Medicine 2003; 9(8): 1003-8.
3. Brack A, Rittner HL, Machelska H et al. Pain 2004 in press.

Gefördert von der DFG (Klinische Forschergruppe KFO 100/1, TP 2: Brack/Rittner).

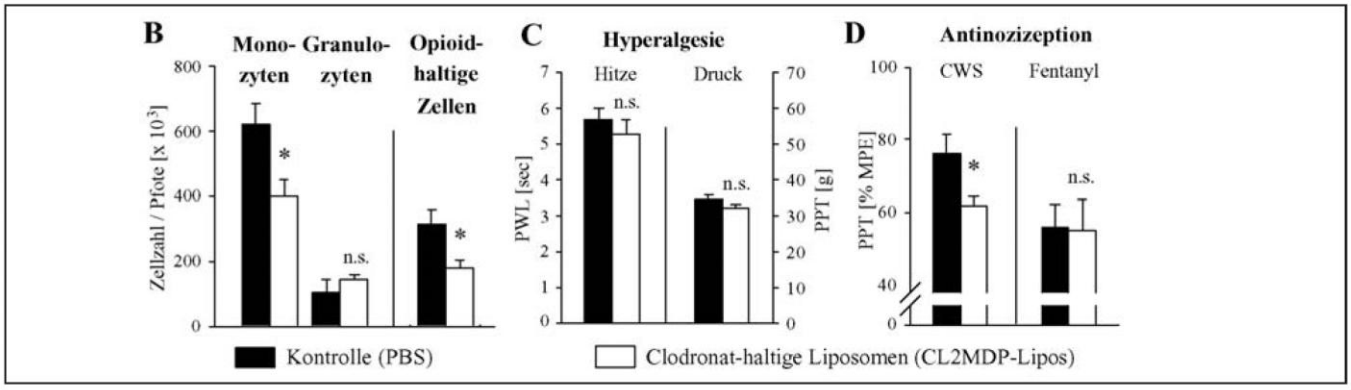


Abbildung 1 b-d

Persönliches

Name	Prof. Dr. med. Alexander Brack
Anschrift (Dienst)	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6 97080 Würzburg Email: brack_a@ukw.de
Geburtsdatum	02.08.1967 in Oldenburg

Medizinstudium und Ärztliche Tätigkeit

04. Nov. 1993	Ärztliche Prüfung "sehr gut", Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1998-2008	Assistenzarzt und Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin (Direktor: Prof. Dr. C. Stein)
07. Juni 2001	Facharzt für Anästhesiologie
30. Nov. 2002	**Diploma of the European Academy of Anaesthesiology** (D.E.A.A.)
seit März 2004	Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
08. Dez. 2008	Weiterbildung „Intensivmedizin“
2008-2010	Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg (UKW) (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. N. Roewer)
seit Nov. 2009	**Geschäftsführender Oberarzt**
19. Dez. 2011	**Master of Health Business Administration** (MHBA) der Universität Erlangen-Nürnberg

Wissenschaftliche Tätigkeit

05. Juli 1994	Promotion, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Bayerischen Julius-Maximilians Universität Würzburg (Prof. Dr. G. Sprotte) (magna cum laude)
Aug. 1994 - Aug. 1996	DFG-Ausbildungsstipendium Rheumatology Research Unit, Mayo Clinic, Rochester (Minnesota), USA (Prof. Dr. C.M. Weyand und Prof. Dr. J. J. Goronzy)
15. Okt 2007	**Habilitation** für das Fach Anästhesiologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin
seit Okt. 2008	Leitung Forschergruppe „Experimentelle Schmerzforschung“, Klinik für Anästhesiologie, UKW
28. Nov. 2012	**Außerplanmäßige Professur** der Bayerischen Julius-Maximilians Universität Würzburg

Publikationen

Publikationen	Gesamt/Erst- und Seniorautor (ohne Abstracts) 70/43
Hirsch-Index	persönlicher H-Index nach Web of Science 22
Sauer RS […] Brack A	“Safety, efficacy, and molecular mechanism of claudin-1-specific peptides to enhance blood-nerve barrier permeability” *J Controlled Release (2014) 185:88-98*
Hackel D […] Brack A	„Transient opening of the perineurial barrier for analgesic drug delivery.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2012) 109(29): E2018-E2027*
Rittner HL […] Brack A	„Mycobacteria Relieve Inflammatory Pain by Formyl Peptide Receptor Triggered Opioid Peptide Release from Neutrophils” *PLOS Pathogens (2009) 5(4):e1000362*

Drittmittel und Preise

Drittmittel	DFG (FOR 721/2, KFO 100/2, KFO100/1), IZKF Würzburg (N-203, N-162), Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (2010_A52)
Preise	Forschungsstipendium der Else-Kröner-Fresenius Stiftung (2004) Carl-Ludwig-Schleich-Preis der DGAI (2005)

Bakterielle DNA (CpG-DNA) induziert eine Toll-Like Rezeptor 9-abhängige Entzündungsreaktion im Herzen und vermindert die kardiomyozytäre Kontraktilität

P. Knuefermann[1]*, M. Schwederski[1], U. Dreiner[2], R. Meyer[2], C. Grohé[3], A. Hoeft[1] und G. Baumgarten[1]

[1] Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
[2] Institut für Physiologie II
[3] Medizinische Universitätspoliklinik
Universitätsklinik Bonn

Fragestellung

Negativ inotrop wirksame Mediatoren (TNF, IL-1β) spielen eine wichtige Rolle für die Pathogenese der septischen Kardiomyopathie. Gram-positive Bakterien *(S. aureus)* und Lipopolysaccharide als Zellwandbestandteile von gram-negativen Erregern können über Aktivierung des Toll/IL-1-Signaltransduktionsweges eine kardiale Inflammation mit nachfolgender Myokarddepression hervorrufen [1, 2]. Bisher war jedoch nicht bekannt, ob auch andere Toll-Like Rezeptor-Liganden eine inflammatorische Reaktion im Herzen induzieren. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass bakterielle DNA (CpG-DNA) eine Entzündungsreaktion bis hin zur Sepsis induziert und dass der Toll-Like Rezeptor 9 (TLR9) als primärer Rezeptor für die Erkennung von bakterieller DNA fungiert [3]. Inzwischen wurde TLR9 auch im Herzen nachgewiesen. Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung von TLR9 für eine inflammatorische Antwort im Herzen durch bakterielle DNA zu untersuchen.

Methodik

Zur Simulation einer Sepsis wurden Wildtyp (WT)-Mäuse und Toll-Like Rezeptor 9-defiziente (TLR9-D)-Mäuse mit bakterieller DNA bzw. mit synthetischen CpG-Oligonukleotiden (20nmol) intraperitoneal stimuliert (Tierversuchsprotokoll genehmigt durch Bezirksregierung Köln). Mittels RT-PCR wurde die RNA-Expression von TLR9 im Herzen untersucht. Nach den entsprechenden Stimulationsintervallen mit CpG-DNA wurde die myokardiale mRNA-Expression für TNF und IL-1β mittels RNAse Protection Assay, die dazugehörigen Proteinspiegel mittels ELISA und die NFkB-Aktivierung mit einem Bandenshift-Assay untersucht. Die mRNA-Expression der induzierbaren NO-Synthetase (iNOS) im Herzen wurde mittels RT-PCR bestimmt. Die Aufnahme von fluoreszenzmarkierter CpG-DNA (CpG-ODN 1668 Cy5) in das Herz wurde mittels Durchflusszytometrie (FACS) analysiert. Zu diesem Zweck wurden spezifische Antikörper gegen Makrophagen (CD11b), dendritische Zellen (CD11c) und Endothelzellen (ME9F1) verwendet. Zur Evaluierung der funktionellen Bedeutung von TLR9 wurden Kardiomyozyten von WT- und TLR9-defizienten Mäusen mittels Langendorff-Perfusion isoliert. Nach 5-stündiger Stimulation mit CpG-DNA (1µg/ml) wurde die Sarkomerverkürzung unter externer Stimulation (0,5 bis 10 Hz) mit einer Spezialkamera (IonOptix) aufgezeichnet.

Ergebnisse

Mittels RT-PCR konnte gezeigt werden, dass Toll-Like Rezeptor 9 im Herzgewebe von WT-Mäusen exprimiert wird. Die Gabe von CpG-DNA führte zu einer raschen Aktivierung des TLR9-Signaltransduktionsweges. Innerhalb von 1h kam es zu einem deutlichen Anstieg der kardialen NFκB-Aktivität, die bis zum Zeitpunkt 6h anhielt. Diese Aktivitätszunahme wurde nicht in den TLR9-D-Mäusen beobachtet. Die myokardiale TNF- und IL-1β-mRNA-Expression war in den WT-Mäusen 1h und 2h nach CpG-Verabreichung signifikant größer als in den TLR9-D-Mäusen ($n=5$; $p<0,05$; 2-Weg-ANOVA). Die Zytokin-Proteinspiegel waren ebenfalls signifikant größer in den WT-Mäusen (TNF 1h: 4,41 vs. 0,99 pg/mg; TNF 2h: 3,2 vs. 1,0 pg/mg; IL-1b 1h: 21,06 vs. 3,1 pg/mg; IL-1β 2h: 26,45 vs. 5,71 pg/mg) im Vergleich zu den TLR9-D-Mäusen ($n=5$; $p<0,05$; 2-Weg-ANOVA). Die Gabe von CpG-DNA führte nach 4h zu einer vermehrten iNOS-mRNA-Expression ($n=4$). Bei TLR9-D-Mäusen war eine iNOS-mRNA-Produktion nicht detektierbar. Weiterhin konnte mittels FACS-Analyse nachgewiesen werden, dass CpG-DNA im Herzen aufgenommen wurde. Die Aufnahme von CpG-DNA wurde in Endothelzellen, Makrophagen und dendritischen Zellen detektiert.
Die Stimulation mit CpG-DNA führte zu einer signifikanten Reduktion der Sarkomerverkürzung von WT-Herzmuskelzellen in allen Frequenzbereichen ($p<0,05$; 2-Weg-ANOVA). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den isolierten Kardiomyozyten von TLR9-D-Tieren keine Veränderung der Sarkomerverkürzung.

Interpretation

Der Nachweis einer Beteiligung von TLR9 an der Initiierung der kardialen Entzündungsantwort und der damit verbundenen Einschränkung der kardiomyozytären Kontraktilität unter den experimentellen Bedingungen einer Sepsis eröffnet neue Perspektiven für die experimentelle und klinische Forschung auf dem Gebiet der septischen Kardiomyopathie.

Literatur

1. Knuefermann P, Nemoto S, Misra A, Nozaki N, Defreitas G, Goyert SM, Carabello BA, Mann DL, Vallejo JG. CD14-deficient mice are protected against lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation and left ventricular dysfunction. Circulation 2002; 106:2608-2615
2. Knuefermann P, Sakata Y, Baker JS, Huang CH, Sekiguchi K, Hardarson HS, Takeuchi O, Akira S, Vallejo JG. Toll-like receptor 2 mediates Staphylococcus aureus-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart. Circulation 2004; 110:3693-3698
3. Bauer S, Kirschning CJ, Hacker H, Redecke V, Hausmann S, Akira S, Wagner H, Lipford GB. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98:9237-9242.

* **Der Erstautor ist Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2005.**

Persönliche Biographie

Name:	Pascal Paul Gerhard Knüfermann
Geburtsdatum:	07.12.1969
Familienstand:	verheiratet
Ehefrau:	Dr. med. Christiane Knüfermann, Ärztin
Kinder:	4

Schulausbildung

1976 - 1989	Schulausbildung in Wiesbaden und Bonn

Berufliche und wissenschaftliche Biographie

01.07.1989-30.09.1990	Zivildienst Kinderklinik St. Augustin (heute Asklepios Klinik Sankt Augustin)
15.04.1991-25.11.1997	Studium der Humanmedizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, an der Universität Rennes, Frankreich sowie an der University of Natal, Durban, Südafrika
01.01.1998-31.12.1998	Arzt im Praktikum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn (UKB) Direktor: Universitätsprofessor. Dr. med. Andreas Hoeft
28.07.1999	Promotion, Medizinischen Klinik II, UKB Thema: „*Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator: Langzeiteffektivität der Defibrillationsschwelle und der Einfluß einer zusätzlichen SVC-Sonde auf die Defibrillationsschwelle*“
01.01.1999-31.12.2001	Arzt im Praktikum und Postdoctoral Fellowship Winter's Center for Heart Failure Research, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA, Direktor: Prof. Douglas L. Mann
01.08.2000-31.12.2001	Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft Thema: „*Gram-positive Sepsis: Bedeutung des TLR2 für die Entstehung der septischen Kardiomyopathie*“
01.01.1998-31.08.2013	Tätigkeit an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn mit - Facharzt für Anästhesie (2006) - Ernennung zum Oberarzt (2006) - Habilitation und *Venia legendi (2007)* - Oberarzt im Bereich operative Intensivmedizin (2008-2009) - Qualifikation zum Transfusionsbeauftragten (2009) - Zusatzbezeichnung „Spezielle Intensivmedizin“ (2009) - Oberarzt der anästhesiologischen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik (2009-2010) - geschäftsführender Oberarzt für den Bereich Anästhesiologie sowie verantwortlicher Oberarzt der anästhesiologischen Abteilung für den Bereich Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie und Urologie (1.6.2010 - 31.8.2013)
seit 01.09.2013	Chefarzt für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie im Gemeinschaftskrankenhaus Bonn

p21-aktivierte Kinase reguliert die LPS-induzierte Migration neutrophiler Granulozyten in die Lunge

J. Reutershan[*1,3], **R. Stockton**[1], **M. Schwartz**[1,2] und **K. Ley**[1,2]
[1] Robert M. Berne Cardiovascular Research Center,
[2] Department of Biomedical Engineering,
University of Virginia, Charlottesville, VA
[3] Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Fragestellung

Im Rahmen der akuten respiratorischen Insuffizienz (ALI/ARDS) kommt es zur Transmigration neutrophiler Granulozyten (polymorphkernige Leukozyten, PMN) in die Lunge. Dieser Prozess setzt strukturelle Veränderungen des Zytoskeletts von Endothelzellen und PMN voraus und wird von so genannten „small GTPases" wie Rac oder Cdc42 reguliert. Nach ihrer Aktivierung binden Rac und Cdc42 an die Familie der p21-aktivierten Kinasen (PAK 1, 2 und 3), die wiederum die Polymerisierung von Aktin und die Phosphorylierung von Myosin regulieren und damit unmittelbar die Motilität der Zelle regulieren [1]. Wir untersuchten den Effekt eines PAK-Inhibitors auf die Transmigration von PMN in vivo und in vitro.

Methodik

Nach Genehmigung durch die örtliche Tierschutzkommission wurde in C57Bl6-wildtyp-Mäusen eine akute pulmonale Inflammation mittels Inhalation von LPS (S. enteritidis) induziert. 30 Minuten vor LPS-Exposition erhielt eine Versuchsgruppe ein PAK-blockierendes Peptid (1mg, intraperitoneal), die andere Gruppe erhielt ein Kontrollpeptid. Nach 12 Stunden wurde die Migration von PMN in die verschiedenen Kompartimente der Lunge sowie die mikrovaskuläre Permeabilität mittels Evans-blue-Extravasation bestimmt [2]. In einer separaten Versuchsreihe wurde die Aufnahme von fluoreszenzmarkiertem PAK-Peptid in PMN untersucht und die Anzahl PAK-positiver PMN in Blut, Lunge und Bronchiallavage (BAL) durchflusszytometrisch bestimmt. Der Effekt auf die PMN-Migration wurde außerdem in einem In-vitro-Chemotaxisassay mit zwei verschiedenen Endothelzellarten (Aortenendothel des Rindes und Lungenendothel der Maus) untersucht. Die Aktivierung von PAK in PMN wurde schließlich molekularbiologisch mittels Western-Blot geprüft.

Ergebnisse

Die Inhalation von LPS führte zu einer signifikanten Migration von PMN in das Lungeninterstitium und in den Alveolarraum. Die Blockierung von PAK reduzierte die transendotheliale und transepitheliale PMN Migration um ~60% ($p < 0,05$) (Abb. 1). Darüber hinaus wurde die LPS-induzierte Steigerung der mikrovaskulären Permeabilität in der Lunge durch das PAK-Peptid signifikant reduziert (EB Index 1,3 ± 1,5 vs. 2.1 ± 1.7, $p < 0,05$). Die Injektion von fluoreszierendem PAK-Peptid demonstrierte eine Aufnahme des Peptids durch PMN. PAK-positive PMN waren im Blut und in geringer Anzahl in der Lunge, nicht jedoch in der BAL zu finden. Die Hemmung der Transmigration wurde in den In-vitro-Chemotaxisassays bestätigt. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion

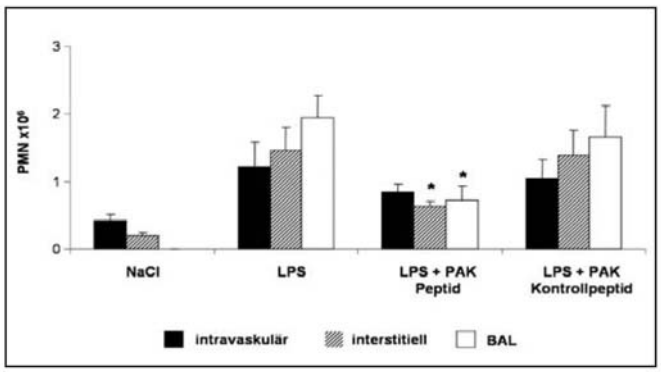


Abb. 1: PAK-abhängige PMN Migration in die verschiedenen Kompartimente der Lunge. * $p < 0,05$ versus LPS-Kontrolle.

der Migration, wenn entweder PMN, Endothel oder beide Kompartimente mit dem PAK-Peptid vorbehandelt wurden (alle $p < 0,05$). In allen Versuchen zeigte das Kontrollpeptid keinen Effekt. Die Aktivierung von PMN mit dem für die akute Lungeninflammation kritischen CXCR2-Liganden CXCL2/3 (MIP-2) führte darüber hinaus zu einer zeitabhängigen Phosphorylierung von PAK.

Interpretation

Die Infiltration von PMN in der Lunge ist eines der kritischsten Ereignisse im Rahmen der akuten respiratorischen Insuffizienz. Dennoch sind die zugrunde liegenden Mechanismen kaum verstanden. Die Beteiligung von Adhäsionsmolekülen ist etabliert, ihre Blockierung scheint aber aufgrund ihrer immunsupprimierenden Effekte nicht wünschenswert. Die Bedeutung des Chemokinrezeptors CXCR2 auf PMN und Endothelzellen wurde in vielen ARDS-Modellen demonstriert [3]. Die hier gezeigte Aktivierung von PAK durch den CXCR2-Liganden CXCL2/3 impliziert, dass die beobachteten CXCR2-Effekte möglicherweise PAK-abhängig sind. Jedoch ist die Beteiligung weiterer Signalwege wahrscheinlich. Die Blockierung von PAK als direktem Effektor der Motilität von PMN und Endothelzellen scheint deshalb eine attraktive therapeutische Option im Rahmen PMN-abhängiger Inflammationen zu sein.

Literatur

1. Stockton RA, Schaefer E, and Schwartz MA. p21-activated kinase regulates endothelial permeability through modulation of contractility. J Bio Chem 2004;279:46621-46630.
2. Reutershan J, Basit A, Galkina EV, and Ley K. Sequential recruitment of neutrophils into lung and bronchoalveolar lavage fluid in LPS-induced acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;289:L807-L815.
3. Reutershan J, Morris MA, Burcin TL, Smith DF, Chang D, Saprito MS, et al. Critical role of endothelial CXCR2 in LPS-induced neutrophil migration into the lung. J Clin Invest 2005 In press.

* Preisträger des Fresenius-Stipendiums 2006

Persönliche Daten

Name	Prof. Dr. med. Jörg Reutershan
Klinikanschrift	Universitätsklinikum Tübingen Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin Hoppe-Seyler-Str. 3 72076 Tübingen

Promotion

1997	„Etablierung eines in-vitro-Verfahrens zur Bestimmung der durch Chemotherapeutika vermittelten Zytotoxizität in Blutzellen“ Institut für Toxikologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Prof. Dr. P. Steinberg

Habilitation und außerplanmäßige Professur

2008	„Molekulare Mechanismen der Infiltration neutrophiler Granulozyten im Rahmen der akuten respiratorischen Insuffizienz“
2010	Ernennung zum **außerplanmäßigen Professor**

Wissenschaftliche Tätigkeit

2003 – 2006	Cardiovascular ResearchCenter, University of Virginia Health System Charlottesville, VA, 22903, USA, Direktor: Prof.Dr. med. Klaus Ley
Seit 2006	Leiter der Arbeitsgruppe “Molekulare Grundlagen der akuten respiratorischen Insuffizienz“, Zentrum für Medizinische Forschung, Universitätsklinikum Tübingen

Auswahl Wissenschaftliche Preise

1. 2010 **Karl Thomas-Preis der DGAI**
   „Adenosineandinflammation: CD39 and CD73 arecriticalmediators in LPS-induced PMN traffickingintothelungs“
   Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Euro 5.250
2. 2007 **Hanse-Preis für Intensivmedizin**
   „Kritische Rolle von endothelialem CXCR2 für die LPS-induzierte Migration von PMNs in die Lunge“
   17. Symposium Intensivmedizin & Intensivpflege vom 14. - 16.02.07 in Bremen. Euro 3.000
3. 2006 **DGAI-Forschungsstipendium der Freseniusstiftung**
   „p21-aktivierte Kinase reguliert die LPS-induzierte Migration neutrophiler Granulozyten in die Lunge“
   Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Euro 7.500

Auswahl Publikationen

1. Tissue heme oxygenase-1 exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced pulmonary inflammation. Konrad FM, Knausberg U, Höne R, Ngamsri KC, **Reutershan J**. Mucosal Immunol. 2015 May 6. doi: 10.1038/mi.2015.39.
2. Heme oxygenase-1 attenuates acute pulmonary inflammation by decreasing the release of egmented neutrophils from the bone marrow. Konrad FM, Braun S, Ngamsri KC, Vollmer I, **Reutershan J**. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014 Nov 1;307(9):L707-17
3. Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent.Konrad FM, Neudeck G, Vollmer I, Ngamsri KC, Thiel M, **Reutershan J**.FASEB J. 2013 Sep;27(9):3524-35.
4. Adenosine Receptor A2b on Hematopoietic Cells Mediates LPS-induced Migration of PMNs into the Lung Interstitium. Konrad FM, Witte E, Vollmer I, Stark S, **Reutershan J.** Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012 Jun 15
5. Ngamsri KC, Wagner R, Stark S, Vollmer I, **Reutershan J**. Adenosine receptor A1 regulates PMN trafficking and microvascular permeability in LPS-induced lung injury. J Immunol. 2010 Oct 1;185(7):4374-84
6. **Reutershan J**, Stockton R, Zarbock A, Sullivan GW, Chang D, Scott D, Schwartz MA, Ley K. 2007. Blocking p21-Activated Kinase Reduces LPS-Induced Acute Lung Injury by Preventing PMN Infiltration. *Am J Respir Crit Care Med* 175:1027-35
7. **Reutershan J**, Morris MA, Burcin TL, Smith DF, Chang D, Saprito MS, Ley K. 2006. Critical role of endothelial CXCR2 in LPS-induced neutrophil migration into the lung. *J Clin Invest* 116:695-702

Chemokininduzierte Antinozizeption durch Opioidfreisetzung aus polymorpho-nukleären Zellen bei Ratten: Intrazelluläre Lokalisation und Signalübertragungswege von in vitro zu in vivo

H.L. Rittner*, **S. Mousa, D. Labuz, M. Schäfer, C. Stein** und **A. Brack**
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Fragestellung

In der frühen Entzündungsphase (z. B. nach Injektion von komplettem Freunds Adjuvans [CFA] in die Rattenpfote) wandern opioidhaltige polymorphonukleäre Zellen (PMN) in das Gewebe ein und sezernieren nach Stimulation Opioidpeptide [1]. Opioidpeptide wie β-Endorphin (END) und Met-Enkephalin (ENK) binden an Opioidrezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen und erzeugen eine lokale Antinozizeption. PMN-spezifische Chemokine wie CXCL2/3 (macrophage inflammatory protein-2) binden an den CXCR2-Rezeptor und regulieren die Einwanderung von opioidhaltigen PMN [2]. Die Rolle von Chemokinen in Schmerzentstehung bzw. -inhibition wird kontrovers diskutiert: Injektion von CXCL12 oder CXCL1 in nichtentzündetes Gewebe wirkt hyperalgetisch [3]. Dagegen führt die lokale Injektion von CXCL2/3 in CFA-entzündetes Gewebe zu einer opioidabhängigen Antinozizeption. In dieser Studie untersuchten wir: i) die intrazelluläre Lokalisation von Opioidpeptiden in Granula von PMN, ii) die Mechanismen der Signalübertragung bei CXCL2/3-induzierter Opioidpeptidsekretion in vitro und iii) PMN- und kalziumabhängige Antinozizeption nach Transfer allogener PMN in PMN-depletierte Ratten in vivo.

Methodik

Peritoneale Ratten-PMN wurden 4 h nach intraperitonealer Injektion von 1% Glykogen gewonnen. Die intrazelluläre Lokalisation in Granula wurde durch konfokale Doppelimmunfluoreszenz nach Färbung mit granulaspezifischen Antikörpern kombiniert mit Anti-Opioidpeptidantikörpern analysiert. Für Sekretionsexperimente wurden PMN mit Kinase- oder Kalziuminhibitoren vorinkubiert, dann mit CXCL2/3 stimuliert und nach 7 min der Gehalt von END und ENK im Überstand mittels Radioimmunoassay gemessen. In vivo wurden PMN durch systemische Behandlung mit Anti-PMN-Serum (aPMN) depletiert und durch intraplantare (i.pl.) Injektion mit peritonealen PMN von allogenen Ratten rekonstituiert. Anschließend wurden mit dem Pfotendrucktest (PPT) Hyperalgesie und Antinozizeption gemessen. In einigen Experimenten wurden die allogenen PMN ex vivo mit einem intrazellulären Kalziumchelator 1,2-Bis(o-Aminophenoxy)Ethan-N,N,N´,N´-Tetraessigsäure Acetoxymethylester (BAPTA/AM) inkubiert.

* Preisträgerin des Fresenius-Stipendiums 2006

Ergebnisse

Opioidpeptide wurden in primären azurophilen Granula von PMN detektiert. In sekundären, tertiären oder sekretorischen Granula waren keine Opioidpeptide nachweisbar. Sekretion von ENK und END nach Inkubation mit 1 mM CXCL2/3 ließ sich durch intrazelluläre Kalziumchelierung mit BAPTA/AM (Abb. A, CXCL2/3=karierter Balken, BAPTA + CXCL2/3=diagonal gestreifter Balken. *p<0,05, repeated measurement ANOVA, n=6-9, Mittelwert ±Standardfehler), nicht aber durch extrazelluläre Kalziumchelierung mit EDTA komplett hemmen. Blockade der Phosphoinositol-3-kinase mit LY294002 hemmte die CXCL2/3-induzierte Opioidpeptidfreisetzung partiell. Depletion von PMN führte zu einem Verlust der CXCL2/3-induzierten Antinozizeption (Abb. B, n=6, *p<0,05 ANOVA. Weißer Balken=basale Hyperalgesie, CXCL2/3 i.pl.=karierter Balken, graue Balken=Behandlung mit anti-PMN Serum. Mittelwert±Standardfehler). Diese ließ sich dosisabhängig durch i.pl. Injektion von allogenen PMN wiederherstellen (= quergestreifter Balken). Ex-vivo-Behandlung der allogenen PMN mit BAPTA/AM blockierte die CXCL2/3-induzierte Antinozizeption nach Zelltransfer (=diagonalgestreifter Balken).

Interpretation

Unter Entzündungsbedingungen wirken CXCR2-Liganden über eine Sekretion von Opioidpeptiden aus primären Granula von PMN antinozizeptiv. Die Sekretion ist ausschließlich abhängig von einer intrazellulären Kalziumfreisetzung und wird unterstützt durch Aktivierung der Phosphoinositol-3-kinase entsprechend den notwendigen Signalen für die Freisetzung primärer Granula. In vivo lässt sich der antinozizeptive Effekt in PMN-depletierten Ratten durch Injektion allogener PMN rekonstituieren, sofern intrazelluläres Kalzium mobilisiert werden kann. Unser Modell der Rekonstitution mit allogenen PMN erlaubt die Untersuchung von Signalwegen der Opioidpeptidfreisetzung aus Leukozyten ohne die Signalwege in anderen Zellen, z.B. sensorischen Neuronen, zu beeinflussen.

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe 100/2).

Literatur

1. Stein C, Schäfer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. Nat Med 2003;9:1003-1008.
2. Brack A, Rittner HL, Machelska H, Leder K, Mousa SA, Schäfer M, Stein C. Control of inflammatory pain by chemokine-mediated recruitment of opioid-containing polymorphonuclear cells. Pain 2004;112:229-238.
3. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. J Leukoc Biol 2005;79:1215-1222.

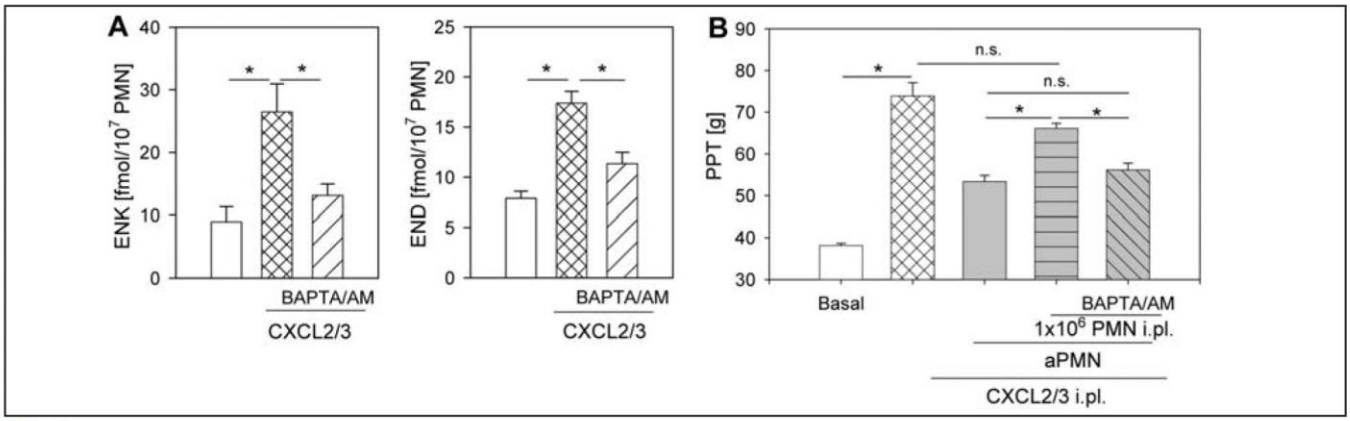


Abb. 1

Persönliches

Name	Prof. Dr. med. Heike Lydia Rittner
Anschrift (Dienst)	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Schmerzzentrum Universitätsklinikum Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg. Tel. 0931 201-30254 Email: Rittner_H@ukw.de
Geburtsdatum	19.04.1968 in Berlin

Medizinstudium und Ärztliche Tätigkeit

18. Mai 1994	Ärztliche Prüfung "sehr gut", Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1998-2008	Assistenzärztin, Klinik für Anästhesiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin (Direktor: Prof. Dr. C. Stein)
19. März 2003	**Fachärztin** für Anästhesiologie
2008/2011	Weiterbildung „Spezielle Schmerztherapie“ und „Palliativmedizin“
2008-2010	Oberärztin, Schmerzzentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg (UKW) (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. N. Roewer)
2010-2012	Leiterin der Schmerzambulanz, Interdisziplinäres Schmerzzentrum UKW
seit März 2012	**Leiterin der Interdisziplinäre Schmerztagesklinik**, Interdisziplinäres Schmerzzentrum UKW

Wissenschaftliche Tätigkeit

25. Juni 1995	**Promotion**, Kinderklinik der Universität Würzburg (Prof. Dr. H.-W. Kreth) (magna cum laude)
Juli 95 – Sept. 97	DFG-Ausbildungsstipendium Rheumatology Research Unit, Mayo Clinic, Rochester (Minnesota), USA (Prof. Dr. C.M. Weyand)
16. Juni 2008	**Habilitation** für das Fach Anästhesiologie Charité, Universitätsmedizin Berlin
seit Okt. 2008	Leitung Forschergruppe „Experimentelle Schmerzforschung“, Klinik für Anästhesiologie, UKW
März 2014	**Ruf: W2 Professur** Chronische Schmerztherapie Aachen
Dezember 2014	**Außerplanmäßige Professur**: Universität Würzburg

Publikationen

Publikationen (ohne Abstracts)	Gesamt/Erst- und Seniorautorin	65/38
Persönlicher Hirsch-Index (H-Index) (Web of Science)		21

Sauer RS, […] Rittner HL “Safety, efficacy, and molecular mechanism of claudin-1-specific peptides to enhance blood-nerve-barrier permeability” *J Controlled Release (2014) 185:88-98*

Hackel D, […] Rittner HL „Transient opening of the perineurial barrier for analgesic drug delivery.” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2012) 109(29): E2018-E2027*

Rittner HL, et al. „Mycobacteria Relieve Inflammatory Pain by Formyl Peptide Receptor Triggered Opioid Peptide Release from Neutrophils” *PLOS Pathogens (2009) 5(4):e1000362*

Drittmittel und Preise

Drittmittel	EU FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1 “ncRNAPain“ , DFG (FOR 721/2, Ri 817/5-1 und KFO 100/1 Ri 817/3-4), IZKF Würzburg (N-203, N-162, N-261), Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (2010_A52, 2014_A257)
Preise	Carl-Ludwig-Schleich-Preis der DGAI (2002) Forschungsstipendium der Else-Kröner-Fresenius Stiftung (2006)

Kardioprotektive Rolle von E-NTPDase1 (CD39) bei akuter Myokardischämie

T. Eckle[1]*, D. Köhler[1], Almut Grenz[2], M. Mittelbronn[3], S.C. Robson[4], Christa E. Müller[5], K. Unertl[1] und H.K. Eltzschig[1]

[1] Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin,
[2] Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
[3] Institut für Neuropathologie,
Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
[4] Liver and Transplant Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA
[5] Pharmazeutisches Institut, Universitätsklinikum Bonn, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Fragestellung

Verschiedene Studien konnten belegen, dass der extrazellulären Adenosin-Bildung und Signalübertragung eine kardioprotektive Bedeutung während akuter Myokardischämie zukommt [1]. Extrazelluläres Adenosin wird vorwiegend enzymatisch via Phosphohydrolyse aus ATP und ADP gebildet. Dieser enzymatische Prozess wird durch Ekto-Nukleosid Triphosphat Diphosphohydrolasen (E-NTPDasen 1-3, 8) gesteuert. Daher untersuchten wir hier eine mögliche kardioprotektive Rolle dieser Enzyme bei akuter Myokardischämie im murinen Tiermodell.

Methodik

Vor Versuchsbeginn lag eine Tierversuchsgenehmigung durch das zuständige Regierungspräsidium vor. Als ersten Schritt untersuchten wir die Folgen einer pharmakologischen Hemmung aller E-NTPDasen bei Myokardischämie und ischämischer Präkonditionierung (IP). Hierzu verwendeten wir einen neuen, nicht-selektiven E-NTPDase Inhibitor ($Na_6(H_2W_{12}O_{40})$, POM-1, 3mg/kg KG i.p.) [2] und untersuchten die Herzinfarktgröße nach 60-minütiger Ischämie mit und ohne vorheriger IP (5 min Ischämie, 5 min Reperfusion, 4 Zyklen) [1]. Anschließend wurden mittels Echtzeit-RT-PCR an präkonditioniertem Myokard transkriptionelle Folgen von IP auf die E-NTPDasen untersucht. Diese Befunde wurden durch Western-Blot- und immunhistochemische Analysen bestätigt. Für eine genetische Beweisführung wurden anschließend Myokardischämie und IP bei Mäusen nach gezielter Deletion der E-NTPDase1 (CD39) durchgeführt ($cd39^{-/-}$-Mäuse). Um zu zeigen, dass ein unterschiedliches Verhalten von $cd39^{-/-}$-Mäusen tatsächlich auf einen extrazellulären Nukleosid-Mangel zurückzuführen ist, bestimmten wir die Adenosin-Konzentrationen im Herzgewebe dieser Mäuse mittels HPLC-Technik. Anschließend rekonstituierten wir die $cd39^{-/-}$-Mäuse durch Apyraseinfusionen und führten erneut murine Myokardischämie und in situ IP durch.

Ergebnisse

Durch POM-1-Behandlung wurde die basale Infarktgröße erhöht (44±2,3% vs. 52,5±6,6%,p<0.05, n=6) und der infarktgrößenreduzierende Effekt von IP aufgehoben (Mäuse mit IP ohne POM-1: 13,8±3,6 % vs. Mäuse mit IP mit POM-1: 53,6±5,2 %,n=6,p<0.0001). In präkonditioniertem Herzgewebe zeigte sich eine selektive Induktion der E-NTPDase1/CD39 mRNA (8,2±1,5-fach,n=6,p<0.0001) mit IP. Western-Blot-Analysen bestätigten die Induktion von CD39 und immunhistochemische Färbungen lokalisierten CD39 auf Myokard- und Endothel-Zellen. Untersuchungen an $cd39^{-/-}$-Mäusen bestätigten eine funktionelle Rolle von CD39 bei Myokardischämie und IP (Abb. 1A). So hatten diese Mäuse ohne IP größere Infarkte, und die IP-bedingte Infarktgrößenreduktion war aufgehoben. Adenosin-Messungen bei $cd39^{-/-}$-Mäusen ergaben, dass ein durch IP bedingter Anstieg der Adenosin-Konzentration bei diesen Mäusen ausblieb. Rekonstitution von $cd39^{-/-}$-Mäusen mit löslicher Apyrase führte zu einer Wiederherstellung des Wildtyp-Phänotyps. Zusätzlich führt die Gabe von Apyrase bei Myokardischämie zu einer 50%-igen (44,2±3,2% vs. 23,2± 4,7 %) Infarktgrößenreduktion bei Wildtyp-Mäusen (Abb. 1B). Statistische Analysen: ANOVA, *p<0.05.

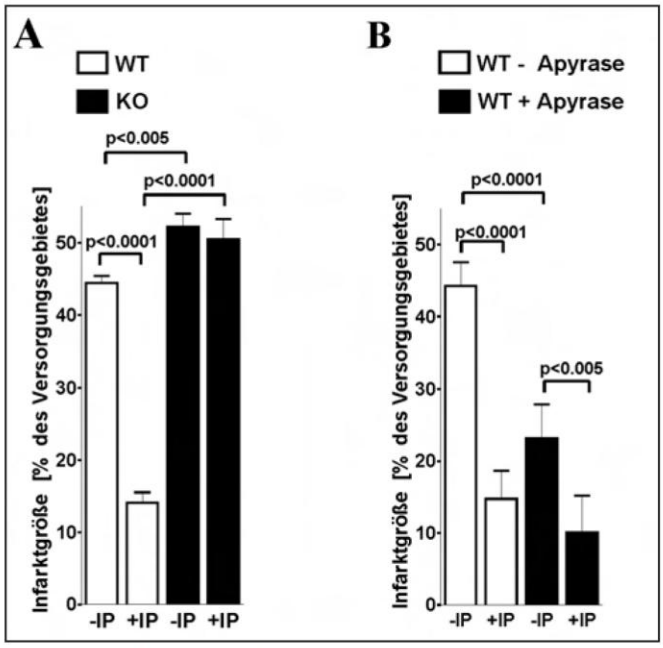


Abb. 1: (A) Myokardischämie und ischämische Präkonditionierung (IP) bei $cd39^{-/-}$-Mäusen.
(B) Therapeutische Wirkung von Apyrase bei der akuten Myokardischämie.

Interpretation

Die vorliegenden Untersuchungen weisen erstmalig auf eine kardioprotektive Rolle der CD39-abhängigen ATP/ADP-Phosphohydrolyse bei akuter Myokardischämie hin. Der Einsatz von löslicher Nukleotidase (Apyrase) stellt möglicherweise eine neue Therapieform in der Behandlung oder Prophylaxe der akuten Koronarischämie dar.

Zur Infarktinduktion wurde mit oder ohne IP (± IP [4 x 5 min]) die linke Koronararterie für 60 Minuten verschlossen. Nach 2 Stunden Reperfusion wurde durch retrograde Färbung mit Evan's Blue und durch eine spezifische Infarktfärbung die prozentuale Infarktgröße bestimmt.

Literatur

1. Eckle T, Krahn T, Grenz A, Köhler D, Mittelbronn M, Ledent C, et al. Cardioprotection by ecto-5'-nucleotidase (CD73) and A2B adenosine receptors. Circulation 2007; 2007;115(12):1581-1590.
2. Muller C, Iqbal J, Baqi Y, Zimmermann H, Rollich A, Stephan H. Polyoxometalates -- a new class of potent ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase (NTPDase) inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 2006;16(23):5943-5947.

*** Preisträger des Fresenius-Stipendiums 2007**

Korrespondenzadresse: t.eckle@arcor.de

Priv. Doz. Dr. med. Tobias Eckle

Geburtsdatum: 24. Januar 1974
Geburtsort: Tübingen
Adresse: 8583 E 36th Avenue, Denver, 80238, Colorado, USA
Tel.: +49 720 949 5646
E-Mail: tobias.eckle@ucdenver.edu

Studium der Humanmedizin bis 2001 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

2001	Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Summa cum Laude)
2001-2008	wissenschaftlicher Mitarbeiter, Klinik für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
2007	DGAI Forschungsstipendium der Freseniusstiftung
2007	Facharztprüfung Anästhesiologie
2008	DGAI Dräger Preis
2008	Habilitation

Seit 2008	Oberarzt, Department of Anesthesiology, University of Colorado Denver, USA
2008-2010	Assistant Professor in Anesthesia, University of Colorado at Denver, USA
Seit 2008	Director for Resident Training in Basic Science Research, University of Colorado at Denver, USA
Seit 2010	Associate Professor of Anesthesiology, University of Colorado at Denver, USA
Seit 2010	Associate Professor of Cardiology, University of Colorado at Denver, USA
Seit 2010	Associate Professor of Cell Biology, Stem Cells and Development, University of Colorado at Denver, USA
Seit 2011	Academic Editor and Editorial Board Member, Plos *One*

2011	Nature Medicine Review
2012-2014	Assistant Clerkship Director for 3rd year Medical Students
2012	*9NEWS* TV live Interview (Nature Medicine Publikation)
2014/2015	Gast Editor, Current Pharmaceutical Design,
2015	Review Article: *Clinical Concepts* in Anesthesiology; *Featured Article*
Seit 2015	Mitglied der Association of University Anesthesiologists (AUA)
Seit 2015	Vollapprobation in USA, Colorado (Full Medical License)
2016	Eingereicht: Promotion Full Professor of Anesthesiology, University of Colorado at Denver, USA

Propofol aktiviert nozizeptor-spezifische Membranrezeptoren der „Transient Receptor Potential“-Familie

A. Leffler[1*], **F. Niedermirtl**[1], **M. Fischer**[2], **P. Reeh**[2] und **C. Nau**[1]
[1] Anästhesiologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen,
[2] Institut für Physiologie und Pathophysiologie,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
* Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2008

Fragestellung

Die hypnotische Wirkung von Propofol (2,6-diisopropylphenol) wird hauptsächlich über eine direkte Aktivierung oder eine Co-Aktivierung zentraler, hemmender GABA-A-Rezeptoren und Glycin-Rezeptoren vermittelt. Eine klinisch relevante Nebenwirkung von Propofol ist der ausgeprägte Injektionsschmerz bei intravenöser Applikation. Diese Wirkung von Propofol ist vermutlich auf eine Aktivierung nozizeptiver Nervenendigungen in der Venenwand zurückzuführen, der molekulare Mechanismus ist jedoch unbekannt. Determinanten dieser Wirkung von Propofol sind laut klinischen Studien der Anteil des wassergelösten Propofols sowie der pH-Wert in unterschiedlichen Propofol-Formulierungen [1]. Auch eine Freisetzung der pro-algetischen Substanz Bradykinin ist diskutiert worden [2]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Propofol auf nozizeptive Neurone und nozizeptorspezifische Membranrezeptoren untersucht. Hierbei handelt es sich um TRPV1 und TRPA1, die eine bedeutende Rolle für die Polymodalität nozizeptiver Neurone und für die periphere Sensibilisierung bei Gewebeverletzung und Entzündung spielen [3]. TRPV1 wird durch Hitze (>42°C) sowie durch zahlreiche endogene und exogene Substanzen wie z.B. Capsaicin, Protonen und das endogene Cannabinoid Anandamid aktiviert. Im Rahmen einer Entzündung ist TRPV1 entscheidend für die Ausbildung einer thermischen Hyperalgesie. TRPA1 gilt als Detektor multipler endogener und exogener algogener Substanzen oder Irritantien wie Senföl, Acrolein, Cannabinoide, Formalin und Prostaglandine. TRPA1 ist entscheidend für die Bradykinin-induzierte Hyperalgesie aber auch für die Kälte-Hyperalgesie im Rahmen einer Entzündung oder einer Neuropathie.

Methodik

Mit behördlicher Genehmigung wurden adulte Wildtyp-C57/BL6-Mäuse, TRPV1-Knockout-Mäuse und TRPA1-Knockout-Mäuse zur Gewebeentnahme mit CO_2 getötet. In kultivierten Spinalganglienzellen aus diesen Tieren wurde der intrazelluläre Ca^{2+}-Anstieg auf eine Applikation von Propofol hin mittels der Ca^{2+}-Imaging-Technik gemessen. Kultivierte HEK293t-Zellen wurden mit cDNA verschiedener TRP-Rezeptoren transfiziert und mit der Whole-Cell-Konfiguration der Patch-Clamp-Methode untersucht.

Ergebnisse

Propofol induzierte einen konzentrationsabhängigen Ca^{2+}-Einstrom in Spinalganglienzellen der Wildtyp-Maus ab 10 µM (n=101). Sowohl Spinalganglienzellen von TRPV1-defizienten Mäusen als auch von TRPA1-defizienten Mäusen zeigten zwar eine deutliche Antwort auf Propofol, in beiden Genotypen war diese Antwort jedoch kleiner als in Spinalganglienzellen der Wildtyp-Maus (TRPV1 67 %, n= 62 und TRPA1 45 %, n= 46). Die noch erhaltene Antwort in TRPA1-defizienten Spinalganglien konnte effizient durch den selektiven TRPV1-Blocker BCTC (N-(4-tertiarybutylphenyl)-4-(3-cholorphyridin-2-yl, 10µM) gehemmt werden (62 %,n= 30). Eine entsprechende Untersuchung an TRPV1-defizienten Zellen ist nicht möglich, da derzeit keine selektiven TRPA1-Blocker verfügbar sind. Die Wirkung von Propofol auf TRPV1 und TRPA1 wurde auch im heterologen Expressionssystem untersucht. Wie in Abbildung 1A demonstriert, zeigten untransfizierte HEK293t-Zellen (HEK293t-Mock) keine Einwärtsströme auf Propofol bis 300 µM. In HEK293t-Zellen mit TRPV1 aber induzierte Propofol konzentrationsabhängig Einwärtsströme ab 10 µM (Abb. 1B) mit einem EC50-Wert von 102 ± 3.4 µM, (n= 5-6 pro Konzentration). Auch HEK293t-Zellen mit TRPA1 zeigten Propofolinduzierte Einwärtsströme. Diese Antworten waren jedoch klein und in den meisten Zellen nur einmalig auslösbar. Eine pharmakologische Charakterisierung Propofol-induzierter Einwärtsströme wurde aus diesem Grund mit TRPV1 ausgeführt. Der kompetitive TRPV1-Blocker Capsazepin (10 µM) blockierte vollständig Propofol-induzierte TRPV1-Ströme (99 ± 2 %, n= 5). Propofol-induzierte Einwärtsströme zeigten auch eine für TRPV1 typische Desensibilisierung. Bei wiederholten Applikationen von Propofol (300 µM) zeigte sich in Ca2+-haltiger Lösung eine starke Abnahme der Stromamplituden (72.3 ± 14.2 % des Ursprungsstroms, n= 5). Während die Desensibilisierung von TRPV1 durch viele andere Agonisten eine starke Abhängigkeit von der extrazellulären Ca^{2+}-Konzentration zeigt, war die Desensibilisierung durch Propofol komplett erhalten in Ca^{2+}-freier Lösung (53.7 ± 9.0 % des Ursprungsstroms, n= 7) ($p>0.05$ ungepaarter t-Test). Propofol-induzierte Einwärtsströme konnten durch eine Proteinkinase-C-vermittelte Phosphorylierung von TRPV1 sensibilisiert werden: Die Vorbehandlung mit dem PKC-Aktivator PMA (phorbol12-myristat13-acetat, 1 µM) verursachte eine 27.9 ± 6.8-fache Potenzierung Propofol-induzierter Einwärtsströme (n= 8). Diese Potenzierung war in der TRPV1-Mutante S502A/S800A, in der beide PKC Phosphorylierungsstellen von TRPV1 blockiert sind, signifikant reduziert (1.6 ± 0.7-fach, n= 7) ($p<0.001$, ungepaarter t-Test).

Interpretation

Propofol ist ein potenter Agonist von TRPV1, aber auch von TRPA1. Diese Wirkung von Propofol wird sowohl im heterologen Expressionssystem als auch in nativen Spinalganglienzellen der Maus beobachtet. Die Aktivierung der TRP-Rezeptoren TRPV1 und TRPA1 könnte dem Injektionsschmerz von Propofol zu Grunde liegen und zu einer Modulation des nozizeptiven Systems bei Anästhesien mit Propofol beitragen.

Literatur

1. Iwama H, Nakane M, Ohmori S, et al. Nafamostat mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol. Br J Anaesth 1998;81: 963–964.
2. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. Anesthesiology 2005;103:860-876. Review.
3. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. Neuron 2005;46:9-12. Review.

Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (KFO 130).

Korrespondenzadresse: andreas.leffler@kfa.imed.uni-erlangen.de

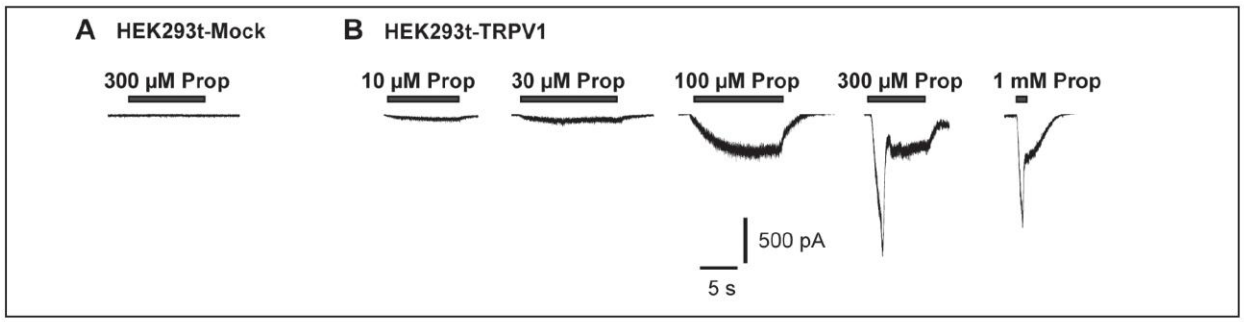


Abb. 1: A) Propofol hat keine Wirkung an untransfizierten HEK293t-Zellen (HEK293t-Mock). B) Propofol induziert Einwärtsströme in HEK293t-Zellen mit TRPV1. Zellen wurden bei einem Haltepotential V_h -60 mV gehalten. Propofol in steigenden Konzentrationen wurde für ~10s appliziert in Abständen von 2 Minuten.

Professor Dr. med. Andreas Leffler

Geburtsdatum: 01. Mai 1975
Geburtsort: Lerum, Schweden
Nationalität: schwedisch
Zivilstand: verheiratet, 2 Kinder

Ausbildung und Qualifikation

1994	Abitur in Schweden (Durchschnittsnote 1,3)
1995 – 1997	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Lübeck
1997 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2002	Ärztliche Prüfung, Gesamtnote gut (1,83)
11/2002 – 06/2003	Arzt im Praktikum, Institut für Klinische Pharmakologie, Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt a.M.
07/2003 – 04/2004	Arzt im Praktikum, Klinik für Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,
05/2004 – 07/2010	Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
11/2009	Facharzt für Anästhesiologie
seit 10/2010	W2-Professor für Experimentelle Schmerzforschung, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover
seit 1/2012	Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover
seit 6/2014	Stellvertretender Klinikdirektor, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover
05 – 10/2000	Forschungsaufenthalt an der Yale University, Department of Neurology, New Haven, USA.
11/2004	Promotion (*summa cum laude*), Julius-Maximilians Universität Würzburg
05/2010	Habilitation für das Fach Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
05/2006	Promotionspreis der medizinischen Fakulät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
10/2007	Förderpreis für Schmerzforschung der DGSS. 2. Preis Grundlagenforschung
04/2008	Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
06/2010	August-Bier-Preis, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
06/2010	1. Preis Vortragswettbewerb „Research-for-Safety“ bei der deutschen Anästhesiecongress, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Netrin-1 wird unter Hypoxie durch HIF-1α induziert und beeinflusst die Migration neutrophiler Granulozyten durch den A2B-Adenosin-Rezeptor

P. Rosenberger[1]*, V Mirakaj[1], J. Schwab[2], E. Masekowsky[1], A. Mager[1], K E. Unertl[1] und H.K. Eltzschig[1,3]

[1] Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
[2] Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin
[3] Mucosal Inflammation Program, University of Colorado, Denver, CO, USA
* Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2008

Fragestellung

Während einer Minderversorgung mit Sauerstoff (Hypoxie) kommt es zur Infiltration neutrophiler Granulozyten (PMN) in das betroffene Gewebsareal [1]. Endogene Proteine, wie Netrin-1 kontrollieren dabei eine überschießende Immunantwort [2]. Die Regulation von Netrin-1 unter Hypoxie und der Signalmechanismus der Netrin-1-induzierten Wirkung auf PMN sind dabei noch weitgehend unbekannt [2,3].

Methodik

Die Tierversuchsgenehmigung des Regierungspräsidiums Tübingen lag vor. Die Netrin-1-Expression wurde in vitro mittels Echtzeit-PCR und Protein-Analyse untersucht. Der Netrin-1-Promoter wurde in einen PGL4-Luziferase-Vektor kloniert, die Bindungssequenz für HIF-1α mutiert und danach Hypoxie (24 h, 2%O_2, 98%N2) ausgesetzt. Die CaCo-Zellinie mit induzierter Überexpression (HIF+) und Repression (HIF-) von HIF-1α wurden Hypoxie ausgesetzt. Die Netrin-1-Expression wurde bei Wildtyp (WT)- und Mäusen mit einer Deletion der intestinalen HIF1α (cHIF-1$\alpha^{-/-}$)-Expression unter Hypoxie (4h, 8%O_2, 92%N_2) untersucht. Die Netrin-1-Wirkung auf PMN wurde unter Blockade der Adenosinrezeptoren untersucht, und die spezifische Rezeptorantwort zusätzlich mittels intrazellulärer cAMP-Messungen beurteilt. Die funktionelle Auswirkungen von Netrin-1 unter Hypoxie (4h, 8%O_2,92%N_2) wurde in vivo bei WT-, Adenosin-Rezeptor-Knockout-Mäusen für den A2A- (A2AAR$^{-/-}$-Mäuse) und den A2B-Rezeptor (A2BAR$^{-/-}$-Mäuse) sowie bei entsprechenden Knochenmarks-Chimären-Mäusen untersucht (WT↔A2BAR$^{-/-}$). Die statistischen Analysen wurden mittels ANOVA und Student's-t-test durchgeführt.

Ergebnisse

Netrin-1-mRNA wurde in epithelialen Zellen unter Hypoxie verstärkt exprimiert (6,3±0,93fach, 48h Hx, p<0.01). Westernblot- und Immunhistochemische Färbungen bestätigten diese Induktion. Der Netrin-1-PGL4-Reporter zeigte verstärkte Luziferase-Aktivität unter Hypoxie, die durch Mutation der HIF-1α-Bindestelle aufgehoben werden konnte (Kontrolle 1 ± 0,18-fach; Netrin-1-PGL4 3,25 ± 0,46-fach, HIF-1α-Mutation 0,84 ± 0,07-fach; n=4; p<0.05). Studien in den HIF+- und HIF-CaCo bestätigten die HIF-1α-Abhängigkeit der Netrin-1-Expression. Netrin-1-mRNA war zudem in vivo HIF-1α-abhängig induziert (WT Kolon Nx 1±0.2-fach vs. Hx 4,3±1,3-fach, n=5; p<0.05, cHIF1α$^{-/-}$ Kolon Nx 1,2±0.33-fach vs. Hx 0,89±0.1-fach, n=5; p=ns). Die In-vitro-Transmigrationsstudien zeigten nach Blockade des A2B-Adenosin-Rezeptors eine Aufhebung der Netrin-1-Wirkung (Kontrolle 1± 0,18-fach; Netrin-1 500ng/ml 0,51 ± 0,12-fach, Netrin-1 und PSB1115 1,06 ± 0,17-fach; n=6, p<0,05). Die intrazelluläre PMN-cAMP-Messung nach Netrin-1-Stimulation bestätigte dies (Kontrolle 127± 39pmol, Netrin-1 500ng/ml 278 ± 46pmol, Netrin-1 und PSB1115 146pmol±49fach; p<0.05). Bei WT-Mäusen reduzierte Netrin-1 die hypoxieinduzierte MPO-Aktivität in Lunge, Kolon und Niere signifikant (Abb. 1a). Dieser Effekt konnte bei den A2BAR$^{-/-}$-Mäusen nicht beobachtet werden, war aber bei A2AAR$^{-/-}$-Mäusen vorhanden (Abb. 1b und c). In der Gruppe der chimären Mäuse zeigten die A2BAR$^{-/-}$ auf WT transplantierten Mäuse keine signifikante Reduktion der MPO-Aktivität in der Lunge (Nx 1±0,1-fach; Hx 2,6±0,5fach, Hx+Netrin-1 2,4±0,2fach), in der intestinalen Mukosa (Nx 1±0,2-fach; Hx 1,8±0,3fach, Hx+Netrin-1 1,84±0,1fach und in der Niere (Nx 1±0,1fach; Hx 1,6±0,1fach, Hx+Netrin-1 1,6±0,1fach) durch Netrin-1. In der Gruppe der WT auf A2BAR$^{-/-}$ transplantierten Tiere konnte eine eindeutige Reduktion der hypoxieinduzierten MPO-Aktivität in der Lunge (Nx 1±0,1-fach; Hx 1,7±0,1fach, Hx+Netrin-1 1,1±0,1fach), in der intestinaler Mukosa (Nx 1±0,2-fach; Hx 1,64±0,3fach, Hx+Netrin-1 0,83±0,3fach) und in der Niere (Nx 1±0,2fach; Hx 1,54±0,1fach, Hx+Netrin-1 0,89±0,1fach) durch Netrin-1 gemessen werden.

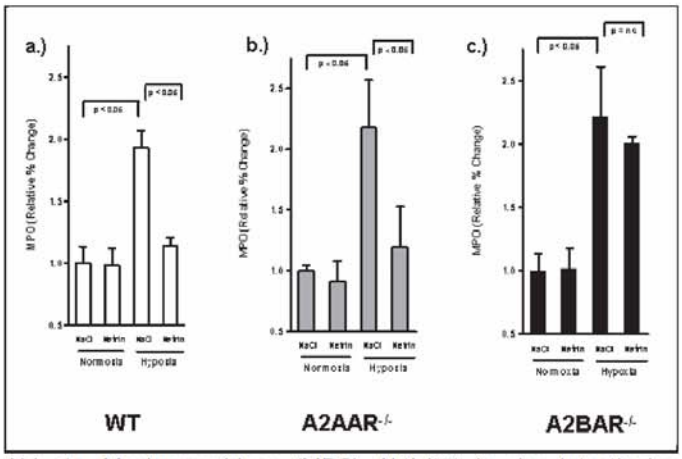


Abb. 1: Myeloperoxidase (MPO) Aktivität in der intestinalen Mukosa von a.) WT b.) A2AAR$^{-/-}$ und c.) A2BAR$^{-/-}$ Mäusen nach 4h normobarer Hypoxie (8 % O_2). Daten sind Mittelwert±SEM, n=5.

Interpretation

Hypoxie induziert die Netrin-1-Expression durch einen HIF-1α-abhängigen Mechanismus. Netrin-1 hemmt die Infiltration von PMN in hypoxisches Gewebe durch einen A2BAR-abhängigen Mechanismus an PMN.

Literatur

1. Karhausen J, Haase VH, Colgan SP. Inflammatory hypoxia: role of hypoxia-inducible factor. Cell Cycle 2005;4:256-258.
2. Ly NP, Komatsuzaki K, Fraser IP, Tseng AA, Prodhan P, Moore KJ, et al. Netrin-1 inhibits leukocyte migration in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:14729-14734.
3. Corset V, Nguyen-Ba-Charvet KT, Forcet C, Moyse E, Chedotal A, Mehlen P. Netrin-1-mediated axon outgrowth and cAMP production requires interaction with adenosine A2b receptor. Nature 2000;407:747-750.

Korrespondenzadresse: peter.rosenberger@medizin.uni-tuebingen.de

Name: Rosenberger
Vorname: Peter
Geburtsdatum: 02.10.1970
Klinikadresse: Klinik für Anästhesiologie und, Intensivmedizin
Hoppe Seyler Strasse 3, 2076 Tübingen

Studium

1992- 1999	Humanmedizin an der Albert-Ludwigs Universität Freiburg
1999	Staatsexamen und Ernennung zum Dr. med., Albert-Ludwigs Universität Freiburg

Klinischer Werdegang

1999 – 2001	Assistenzarzt Universitätsklinikum Charité *Humboldt Universität Berlin*
2001 – 2002	Chirurgisches Internship, Brigham and Women's Hospital *Harvard Medical School, Boston*
2002 – 2005	Resident, Brigham and Women's Hospital *Harvard Medical School, Boston*
2005 – 2006	Fellow in Cardiothoracic Anesthesia and Critical Care Medicine *Harvard Medical School, Boston*
2007	Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin *Eberhard-Karls Universität Tübingen*
2009	Leitender Oberarzt und Stv. Ärztlicher Direktor, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin *Eberhard-Karls Universität Tübingen*
2010	Leitender Oberarzt und W2 Professor, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie *Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main*
2012	W3 Professur und Ärztlicher Direktor für Anästhesiologie und Intensivmedizin *Eberhard-Karls Universität Tübingen*

Preise und Auszeichnungen

2008	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Forschungspreis und -stipendium der Else-Kröner-Freseniusstiftung
2008	1. Posterpreis: Hauptstadtkongress der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
2009	Deutsche Sepsisgesellschaft - Hugo-Schottmüller-Preis

Klinische Qualifikationen

American National Board of Transesophageal Echocardiography
American Board of Anesthesiology
Amerikanische Zusatzbezeichnung Kardioanästhesie
Facharzt Anästhesie
Zusatzbezeichung spezielle anästhesiologische Intensivmedizin
Transösophageale Echokardiographie der DGAI
Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
OP-Manager

Der Aquaporin-5-Gen-Promotor-A (-1364)C-Polymorphismus ist mit der Letalität bei schwerer Sepsis assoziiert

M. Adamzik[6,*], U.H. Frey[6], G. Markgraf[4], C. Waydhas[3], F. Saner[5], St. Möhlenkamp[2], W. Siffert[1] und J. Peters[6]

[1] Institut für Pharmakogenetik,
[2] Klinik für Innere Medizin,
[3] Klinik für Unfallchirurgie,
[4] Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie,
[5] Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
[6] Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
* **Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2009**

Fragestellung

Die große interindividuelle Variabilität des Krankheitsverlaufs bei schwerer Sepsis lässt sich durch bekannte Risikofaktoren nicht hinreichend erklären. Vielmehr scheinen genetische Faktoren Krankheitsverlauf und Letalität zu beeinflussen. Mögliche Kandidatengene könnten Aquaporine (AQPs) sein, die durch Regulation des Wassertransports auch Schlüsselmechanismen der Inflammation wie Zellmigration und Zellvolumen beeinflussen. Nachdem wir erstmalig einen funktionell wirksamen Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP) im AQP5-Promotor nachwiesen [1], testeten wir die Nullhypothese, dass der SNP A(-1364)C im AQP5-Promotor nicht mit der Letalität der schweren Sepsis assoziiert ist.

Methode und Ergebnisse

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Essen wurden 88 Patienten ((Alter: 58 Jahre ± 17 (Mittelwert ± Standardabweichung), 57 Männer, 31 Frauen)) mit schwerer Sepsis [2] der Intensivstationen des Universitätsklinikum Essen eingeschlossen und genotypisiert. Wesentlicher Befund war ein starker AQ5-genotypabhängiger Effekt auf die Letalität. Der AA-Genotyp zeigte nämlich im Vergleich zum AC/CC-Genotyp nicht nur eine signifikant erhöhte 30-Tage-Letalität (Hazard Ratio (HR) 2.0; 95 % CI 1.09-3.49; p=0.018), sondern auch eine stark erhöhte Krankenhausletalität (Hazard Ratio (HR) 2.6; 95 % CI 1.15-4.9, p=0.022) (Abb. 1). Obwohl die Letalität bei C-Allelträgern deutlich geringer war, war das C-Allel mit einer häufigeren Notwendigkeit zur Dialyse assoziiert und auch die Serum Kreatinin-Konzentration war bei C-Allelträgern um fast 30 % höher als beim homozygoten AA-Genotyp.

Die Genotypverteilung der Sepsis-Kohorte befand sich im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht und war nicht unterschiedlich (p=0.79) im Vergleich zu einer Kohorte gesunder Kaukasier. Alter, Größe, Gewicht, Marker der Infektion, Krankenhausverweildauer, Keimspektrum und Schweregrad der Erkrankung (SAPS II und SOFA) zwischen den Genotypen waren ebenfalls nicht unterschiedlich.

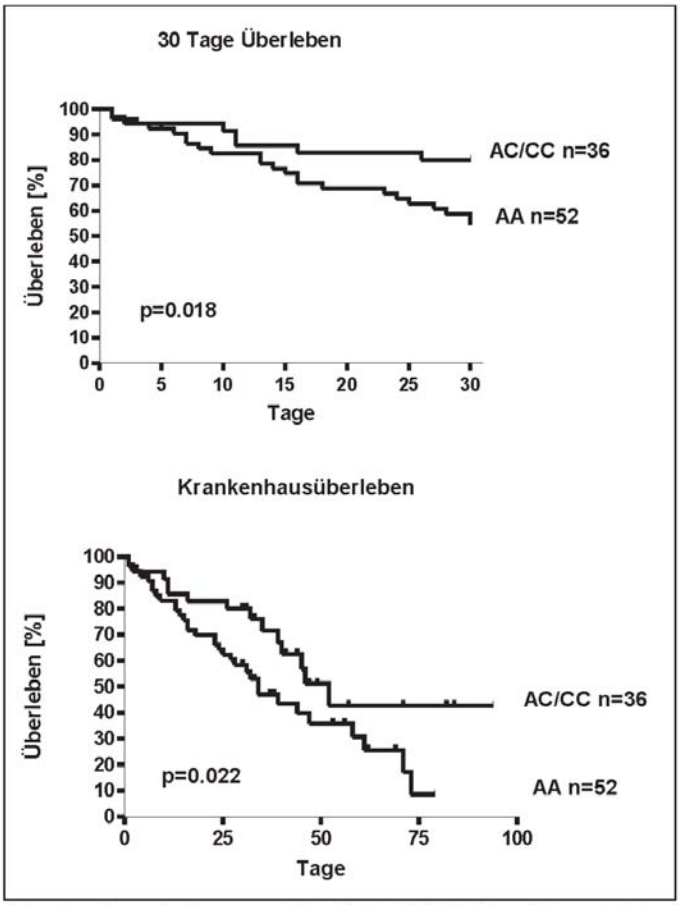


Abb. 1: Assoziation des AQ5-A(-1364)C-SNP mit Letalität bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Interpretation

Wir zeigen erstmalig eine Assoziation des AQP5-Promotor-A (-1364)C-SNP mit der Letalität bei schwerer Sepsis.

Literatur

1. Adamzik M, Frey UH, Bitzer K, Jakob H, Baba HA, Schmieder RE, Schneider MP, Heusch G, Peters J, Siffert W. A novel-1364A/C aquaporin 5 gene promoter polymorphism influences the responses to salt loading of the renin-angiotensin-aldosterone system and of blood pressure in young healthy men. Basic Res Cardiol 2008;103:598-610.
2. Bone RC. The sepsis syndrome. Definition and general approach to management. Clin Chest Med 1996;17:175-181.

Korrespondenzadresse: Michael.Adamzik@uk-essen.de

Name / akad. Grad **Univ.-Prof. Dr. med. Michael Adamzik**
*10. Juli 1971 in Gelsenkirchen

Aktueller Status Direktor und W3-Professur der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum

Klinik/Institut Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH
In der Schornau 23-25; 44892 Bochum
Tel. +49 234 -299 3001; Fax +49 234- 299 3009
Email: michael.adamzik@kk-bochum.de

Studium

1992 – 1994	Humanmedizin, Ruhr – Universität Bochum
1994 – 1999	Humanmedizin, Universität Duisburg – Essen
Promotion	
2002	„Vergleich der Elektronenstrahlcomputertomographie mit dem intravaskulären Ultraschall und der Koronarangiographie zur Erkennung von koronaratherosklerotischen Veränderungen auf Segmentebene“

Klinisch-wissenschaftliche Qualifikation

2001	Approbation als Arzt
2007	Facharzt für Anästhesiologie
2007	Zusatzweiterbildung Notfallmedizin
2008	Zusatzweiterbildung Intensivmedizin
2009	Zusatzweiterbildung spezielle Schmerztherapie
2010	Habilitation und venia legendi für das Fach „Anästhesiologie und Intensivmedizin“ als Privatdozent der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg – Essen
2012	außerplanmäßige Professor (APL) an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen

Berufstätigkeit

2001 - 2006	wissenschaftlicher Mitarbeiter der Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen
2006	Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen
2009	Geschäftsführender Oberarzt, Personal- und OP-Koordinator
2009	Leitender Notarzt der Stadt Essen
Seit 05/2013	Direktor und W3-Professur der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum

Auszeichnungen

09/2008	Wettbewerb „Freie Vorträge“ für die Studie „Der Insertions/Deletionspolymorphismus NF-kB1 (-94ins/delATTG) im Promotor von NF-kB1 beeinflusst die Expression von NF-kB1 und Tissue Faktor“, 10. Hauptstadtkongress der DGAI
05/2009	DGAI – Forschungsstipendium der Fresenius – Stiftung 2009 für die Studie „Der Aquaporin-5-Gen Promotor A(-1364)C Polymorphismus beeinflusst die Letalität bei schwerer Sepsis“
09/2009	„Posterpreiswettbewerb“ für die Studie „Der Aquaporin-5-Gen-A(-1364)C-Promotor-Polymorphismus beeinflusst die Lungenfunktion von Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung“, 11. Hauptstadtkongress der DGAI
09/2011	Roger-Bone-Preis 2011 der Deutschen Sepsis Gesellschaft e. V**.** mit der Studie „Comparison of thromboelastomertry with procalcitonin, interleukin 6, and C – reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults”

CO_2 reguliert die alveoläre Surfactant-sekretion

R. Kiefmann*, **S. Tank**, **M.O. Tritt**, **L. Schulte-Uentrop**, **K. Heckel** und **A.E. Goetz**
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg
* Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2009

Fragestellung

Pulmonale Gasaustauschstörungen können mit Veränderung der intraalveolären CO_2-Konzentration $[CO_2]_{IA}$ einhergehen. Ziel der Studie war es zu prüfen, ob Alveolarepithelzellen (AEC) in situ Veränderungen von $[CO_2]_{IA}$ erkennen und mit einer Signaltransduktion in Form einer intrazellulären Calcium-(Ca^{2+})-Antwort reagieren. Dabei sollte die Rolle der Mitochondrien als entscheidender intrazellulärer Ca^{2+}-Speicher untersucht werden [1]. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob die CO_2-induzierte Ca^{2+}-Antwort die Surfactantsekretion in AEC reguliert.

Methodik

Wir isolierten Rattenlungen und perfundierten diese mit autologem Blut (14ml/min) [2]. Der Atemwegsdruck betrug konstant 5 cmH_2O. Mit Hilfe der Epifluoreszenzmikroskopie quantifizierten wir in situ zytosolische Ca^{2+}-Konzentration $[Ca^{2+}]_{zyt}$ in einzelnen AEC mittels Fura 2. Die mitochondriale Ca^{2+}-Konzentration $[Ca^{2+}]_{mito}$ in AEC bestimmten wir mit Hilfe von Rhod 2, dessen Anreicherung in Mitochondrien durch die Co-Lokalisation mit MitoTracker Green (MTG) verifiziert wurde [2]. Die alveoläre Surfactantsekretion maßen wir mittels LysoTracker Green (LTG) [3]. Die Fluoreszenzindikatoren infundierten wir intraalveolär mittels Mikropunktion. Die Messungen erfolgten unter Ausgangsbedingung bei $[CO_2]_{IA}$ von 40 mmHg sowie bei $[CO_2]_{IA}$ von 10 mmHg oder 80 mmHg.

Ergebnisse

Unter Ausgangsbedingungen lag $[Ca^{2+}]_{zyt}$ in AEC bei 103±8 nM (Mittelwert±Standardabweichung). 15 Minuten nach Absenkung der $[CO_2]_{IA}$ auf 10 mmHg kam es zu einer Abnahme von $[Ca^{2+}]_{zyt}$ um 40±5 nM (n=6, $p < 0,05$ vs. Ausgangsbedingung). Eine Anhebung der $[CO_2]_{IA}$ auf 80 mmHg verursachte einen Anstieg von $[Ca^{2+}]_{zyt}$ um 45±6 nM (n=6, $p < 0,05$ vs. Ausgangsbedingung). Beide $[Ca^{2+}]_{zyt}$–Veränderungen waren nach Wiederherstellung der normokapnischen Bedingungen reversibel. Die CO_2-induzierte $[Ca^{2+}]_{mito}$-Antwort verhielt sich gegenläufig zu $[Ca^{2+}]_{zyt}$: Unter Ausgangsbedingungen lag die Fluoreszenzintensität von Rhod 2 bei 830±13 Grauwerten. Diese änderte sich während der Hyperkapnie nicht (n=4), wohingegen unter hypokapnischen Bedingungen die Rhod 2-Intensität um 140±11 Grauwerte anstieg (n=4, $p < 0,05$ vs. Ausgangsbedingung). Auch diese Rhod-2-Antwort war nach Herstellung der normokapnischen Bedingung reversibel.
Der Hypokapnie-induzierte Abfall von $[Ca^{2+}]_{zyt}$ konnte durch die vorherige alveoläre Mikroinjektion von Ruthenium Red, einem Inhibitor des mitochondrialen Ca^{2+}-Uniporters, oder von Rotenone, einem Inhibitor des mitochondrialen Cytochrom-Komplexes, blokkiert werden (je n=4, $p < 0,05$ vs. CO_2 alleine).
Die Surfactantsekretion, gemessen als Veränderung der LTG-Fluoreszenzintensität (Δ LTG-FI) pro 15 Minuten, kann im Vergleich zu normokapnischen Bedingungen durch Hypokapnie reduziert, dagegen durch Hyperkapnie gesteigert werden (Δ LTG-FI bei Normokapnie: 185±16 Grauwerte pro 15 Minuten, Δ LTG-FI bei Hyperkapnie: 388±12 Grauwerte pro 15 Minuten, Δ LTG-FI bei Hypokapnie: 60±8 Grauwerte pro 15 Minuten, je n=4, $p < 0,05$ vs. Normokapnie). Die vorherige intraalveoläre Applikation von Rotenone blockierte die Hypokapnie-bedingte Reduktion der Surfactantsekretion komplett (Δ LTG-FI: 179±17 Grauwerte pro 15 Minuten, n=4). Die intrazelluläre Komplexbildung von Ca^{2+} durch 1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid tetra (acetoxymethyl) ester in AEC blockierte die Surfactantsekretion vollständig.

Schlussfolgerung

AEC können $[CO_2]_{IA}$-Änderungen registrieren und mit einer gleichsinnigen $[Ca^{2+}]_{zyt}$-Antwort und Surfactantsekretion reagieren. Die Hypokapnie-bedingte Abnahme der $[Ca^{2+}]_{zyt}$ wird hierbei durch eine Verschiebung von Ca^{2+} in die Mitochondrien hervorgerufen. Verantwortlich hierfür könnte eine Zunahme der Atmungskettenaktivität mit Erhöhung des transmembranösen Potentials unter hypokapnischen Bedingungen sein.

Literatur

1. Szabadkai G, Duchen MR. Mitochondria: the hub of cellular Ca^{2+} signaling. Physiology (Bethesda) 2008;23:84-94.
2. Ichimura H, Parthasarathi K, Quadri S, Issekutz AC, Bhattacharya J. Mechano-oxidative coupling by mitochondria induces proinflammatory responses in lung venular capillaries. J Clin Invest 2003;111:691-699.
3. Ashino Y, Ying X, Dobbs LG, Bhattacharya J. [Ca(2+)](i) oscillations regulate type II cell exocytosis in the pulmonary alveolus. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000;279(1):L3

Korrespondenzadresse: r.kiefmann@uke.uni-hamburg.de

Rainer Kiefmann

Persönliche Daten	Ilsenweg 5a, 22395 Hamburg geboren am 19. Juli 1970 in München römisch-katholisch, verheiratet, 2 Kinder e-mail: r.kiefmann@uke.de Tel:. +49 (040) 35082375
Akademische Grade	• Berufung zum Universitätsprofessor (W2) für Gerontoanästhesiologie 2013 • Habilitation an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg mit Erteilung der Venia legendi 2010 • Promotion am Institut für Chirurgische Forschung, LMU, München, Direktor: Prof. K. Meßmer 1996

Beruflicher Werdegang

2006-heute	Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), in zusätzlicher Funktion als: • Stellvertreter des Personalbeauftragten • Stellvertreter des Koordinators für Lehre • Stellvertreter des Dienstplanbeauftragten • Mitbegründer des Cardiovascular Research Center • Leiter des Anästheiologischen Graduiertenkollegs • Koordinator Wissenschaftlicher Forschung und Fortbildung
2004–2006	Aufenthalt am Lung Biology Laboratory, Department of Physiology and Cellular Biophysics, Columbia University, New York, USA, als DFG-Stipendiat und Postdoc
1998–2004	Wissenschaftlicher Assistent, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München
7/1997-1998	Arzt im Praktikum, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München LMU
1-6/1997	Arzt im Praktikum, Institut für Anästhesiologie, Technischen Universität, München

Preise

2010	Hanse-Preis für Intensivmedizin der Freseniusstiftung über 5000 €
2009	DGAI-Forschungsstipendium der Freseniusstiftung über 3500€
2008	Heinrich Dräger **-** Preis für herausragende Arbeiten und Projekte auf dem Gebiet der Intensivmedizin über 7500 €
2006	*Traveller award* der National Institutes of Health (NIH)
2006	Vortragts-*award* der European Respiratory Society (ERS)
2006	*Traveller award* der ERS

Die Bruton-Tyrosin-Kinase (Btk) reguliert die Selektin-vermittelte Integrinaktivierung und die Rekrutierung von Leukozyten*

A. Zarbock · H. Mueller · A. Stadtmann · H. Van Aken

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Korrespondenz: zarbock@uni-muenster.de

Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2010.

Fragestellung

Leukozyten sind wichtig bei der Bekämpfung von bakteriell-induzierten Infektionen. Eine Störung der Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Gewebe, wie es zum Beispiel beim 'Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD)'-Syndrom vorkommt, geht mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen einher. Im Gegensatz hierzu kann die Hemmung der Leukozytenrekrutierung im Rahmen des Ischämie-Reperfusionsschadens, einer abakteriellen Entzündung und einer Autoimmunerkrankung auch protektive Effekte haben. Die Rekrutierung von Leukozyten in entzündliches Gewebe ist ein komplexer Prozess, der gewöhnlich als Kaskade dargestellt wird [1]. Selektine vermitteln den ersten Kontakt von Leukozyten mit dem Endothel, induzieren die Aktivierung von β2-Integrinen und sind an der Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Gewebe beteiligt [2,3]. Die Bindung von Selektinen an P-Selektin-Glykoproteinligand (PSGL)-1 induziert die Aktivierung eines Signaltransduktionsweges, der zu einer Aktivierung der Spleen-Tyrosin-Kinase (Syk) führt [2,3]. Der Signaltransduktionsweg zwischen Syk und den Integrinen nach der Bindung von Selektinen an PSGL-1 ist jedoch unbekannt. Um den Signaltransduktionsweg zu identifizieren, haben wir verschiedene Gen-defiziente Mäuse in autoperfundierten Flusskammerexperimenten, intravitalmikroskopischen Untersuchungen, inflammatorischen Modellen und biochemischen Studien untersucht.

Methodik

Die Tierschutzkommission genehmigte alle hier aufgeführten Tierversuche. Um die Rollgeschwindigkeit auf verschiedenen Adhäsionsmolekülen zu bestimmen, wurden Mäusen (C57/Black 6-Mäuse, $Btk^{-/-}$-Mäuse, $Plcg2^{-/-}$ (Phospholipase Cγ2)-Mäuse) die A. carotis kanüliert und der Katheter an autoperfundierte Flusskammern (E-Selektin: 2,5 µg/ml, ICAM-1: 2 µg/ml) angeschlossen. Intravitalmikroskopische Untersuchungen am M. cremaster wurden zwei Stunden nach intraskrotaler Applikation von 500 ng TNF-α durchgeführt, um die Rollgeschwindigkeit, Adhäsion und Rekrutierung von Leukozyten zu bestimmen. Die Rekrutierung von Leukozyten in die Peritonealhöhle in einem Peritonitis-Modell wurde benutzt, um die physiologische Relevanz unserer Ergebnisse zu überprüfen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANOVA und anschließenden Student-Newmann-Keul-Tests (Daten als Mittelwert±SEM, n=3-6).

Ergebnisse

In autoperfundierten Flusskammern war die Rollgeschwindigkeit von WT-Leukozyten auf E-Selektin und ICAM-1 (1,4 µm/sek.) signifikant reduziert im Vergleich zu E-Selektin allein (2,1 µm/sek). Leukozyten von $Btk^{-/-}$-Mäusen zeigten eine komplette Aufhebung der reduzierten Rollgeschwindigkeit auf E-selectin und ICAM-1 (2,1 µm/sek), wohingegen die Rollgeschwindigkeit von $Plcg2^{-/-}$-Leukozyten auf E-Selektin und ICAM-1 nur partiell aufgehoben war (1,8 µm/sek). Intravitalmikroskopische Untersuchungen an entzündeten postkapillären Venolen des M. cremaster bestätigten die Flusskammerdaten. Mit Hilfe von $Plcg2^{-/-}$-Mäusen und einem spezifischen PI3Kγ-Inhibitor konnte in Flusskammerexperimenten gezeigt werden, dass sich der Signaltransduktionsweg unterhalb von Btk in einen PLCγ2- und PI3Kγ-abhängigen Arm aufteilt. Biochemische Studien und die Bestimmung der intrazellulären Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3)-Konzentration zeigten, dass die Phosphorylierung von PLCγ2 und Akt, als Marker der PI3K-Aktivierung sowie ein Anstieg der IP3-Konzentration in Leukozyten von $Btk^{-/-}$-Mäusen aufgehoben war. Die Inhibierung des Signaltransduktionsweges verminderte die Gαi-unabhängige Adhäsion und Transmigration von Leukozyten in entzündeten postkapillären Venolen des M. cremaster. Die Gαi-unabhängige Rekrutierung von Leukozyten in die entzündete Peritonealhöhle war signifikant reduziert bei $Btk^{-/-}$- und $Plcg2^{-/-}$-Mäusen im Vergleich zu WT-Mäusen (WT-Mäuse: 6.3±0.9 x 105 Leukozyten/Maus, $Btk^{-/-}$-Mäuse: 1.8±0.8x105 Leukozyten/Maus und $Plcg2^{-/-}$-Mäuse: 0.5±0.1x105 Leukozyten/Maus, $p < 0,05$).

Interpretation

Diese Daten zeigen, dass der neu identifizierte Signaltransduktionsweg, der durch die Bindung von E-Selektin aktiviert wird, eine wichtige funktionelle Bedeutung hat.

Literatur

1. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol 2007;7:678-689.
2. Zarbock A, Lowell CA, Ley K. Spleen tyrosine kinase Syk is necessary for E-selectin-induced αLβ2 integrin-mediated rolling on ICAM-1. Immunity 2007;26:773-783.
3. Zarbock A, Abram CL, Hundt M, Altman A, Lowell CA, Ley K. PSGL-1 engagement by E-selectin signals through Src kinase Fgr and ITAM adapters DAP12 and FcRγ to induce slow leukocyte rolling. J Exp Med 2008;205:2339-2347.

Name / akad. Grad	**Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock** *30.01.1975, Wuppertal
Aktueller Status	Leitender Oberarzt der Klinik, Leiter der Abteilung für Experimentelle Intensivmedizin und Nachwuchsgruppenleiter im Rahmen der Heisenberg Professur der DFG am Max-Planck Institut Münster
Klinik/Institut	Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. H. Van Aken), Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1,Gebäude A1, 48149 Münster, Tel.: + 49 251-83 47252, Fax: + 49 251-8 87 04, E-mail: zarbock@uni-muenster.de

Studium

1996-2003	Humanmedizin, Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf
Promotion 2004	*Hat die prophylaktische Anwendung von nasalem CPAP nach herzchirurgischen Eingriffen Auswirkungen auf die Morbidität, Letalität und Krankenhausverweildauer. Eine prospektive randomisierte klinische Studie* Klinik für Anästhesiologie, HHU Düsseldorf (Prof. Dr. Tarnow), *magna cum laude*

Klinisch-wissenschaftliche Qualifikation

2003	Approbation als Arzt
2010	Facharzt für Anästhesiologie
2010	venia legendi für das Fach Anästhesiologie „*Mechanismen der Leukozytenaktivierung im Rahmen des akuten Lungenversagens und systemischer Entzündungsreaktionen*“, FB Humanmedizin, Universitätsklinikum Münster
2011	Zusatzweiterbildung Intensivmedizin

Berufstätigkeit

03/2003-08/2005	wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
09/2005-08/2007	Stipendiat im Postdoktorandenprogramm der DFG, University of Virginia, USA
09/2007-08/2008	Postdoc, La Jolla Institute for Allergy and Immunology, California, USA
2009- heute	wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster Nachwuchsgruppenleiter im Rahmen des Emmy-Noether Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Max-Planck Institut Münster
01/2011	Oberarzt, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, UKM, Münster

Auszeichnungen

05/2007	Emmy-Noether Programm (ZA428/3-1)
2012	DFG-Heisenberg-Professur
2014	Ernennung zum leitenden Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie

Die differentielle Regulation der Isoformen des Glukokortikoidrezeptors durch Micro-RNA-124 ist ein Mechanismus für Glukokortikoidresistenz bei T-Zellen

S. Kreth[1] · C. Ledderose[1,2] · J. Briegel[1] · P. Möhnle[1]

1 Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München

2 Klinik für Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Mannheim gGmbH, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Korrespondenz:
Simone.Kreth@med.uni-muenchen.de

Preisträgerin des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2011

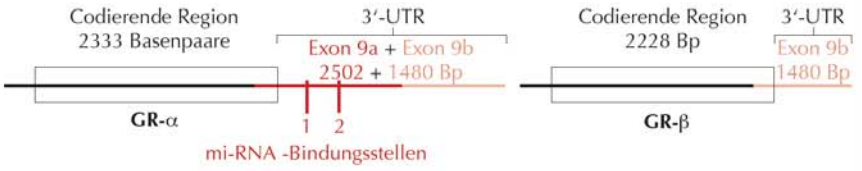
Fragestellung

Die Therapie inflammatorischer Krankheitsbilder, wie z.B. der Sepsis, wird häufig durch das Auftreten einer Glukokortikoidresistenz kompliziert. Prinzipiell wird als mögliche Ursache für eine Resistenzentwicklung eine differentielle Expression unterschiedlicher Subtypen des Glukokortikoidrezeptors (GR) diskutiert: Aus einem primären Transkript können die Splice-Varianten GR-α und GR-β entstehen (Abb.1), wobei GR-α die immunsuppressiven und antiinflammatorischen Wirkungen vermittelt, während GR-β auf die Aktivität der α-Form suppressiv wirkt [1,2]. Der molekulare Mechanismus der differentiellen Expression ist jedoch völlig ungeklärt. Da sich die beiden Splice-Varianten vorwiegend im 3´-untranslatierten Bereich (3´-UTR) unterscheiden, wäre eine Splice-Varianten-spezifische Regulation durch Micro-RNAs (miRNAs) denkbar. Diese Fragestellung wurde im vorgestellten Forschungsprojekt untersucht.

Methodik

Mittels bioinformatischer Methoden (Target Scan) wurde der ausschließlich in der GR-α-Form exprimierte Teil des 3´-UTRs auf potentielle miRNA-Bindungsstellen hin untersucht. Von gesunden Probanden (n=6, Blutentnahme durch Ethikkommission genehmigt) wurde RNA aus in vitro mit und ohne Hydrocortison stimulierten (24 h, anti-CD3/CD28) T-Zellen (über magnetische Zellseparation gereinigt) gewonnen und revers transkribiert. Die Expressionsraten der miR-124- und der GR-Splicevarianten wurden mit spezifischen real-time PCR Assays bestimmt. Der 3´-UTR des GR-α-Gens wurde mittels PCR amplifiziert und in einen Luciferase-Reporter-Vektor kloniert; Kontrollkonstrukte mit deletierten miR-124-Bindungstellen wurden mittels gerichteter Mutagenese erstellt. Zusätzlich wurde ein Vektor kloniert, der die entsprechende Vorläufer-miR-124 exprimiert (pmR-miR-124). Beide Vektorkonstrukte wurden in HEK293-Zellen co-transfiziert (Elektroporation). Die Luciferase-Aktivität der verschiedenen Transfektionsansätze wurde luminometrisch quantifiziert. Die mRNA-Expression der GR-Splice-Varianten nach Transfektion des miR-124-Vektors in Jurkat-T-Zellen wurde durch real-time-PCR bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels t-test (+ Bonferroni-Korrektur, Darstellung der Werte: MW±SD).

Abbildung 1



mRNA der α- und β-Form des Glukokortikoidrezeptors.

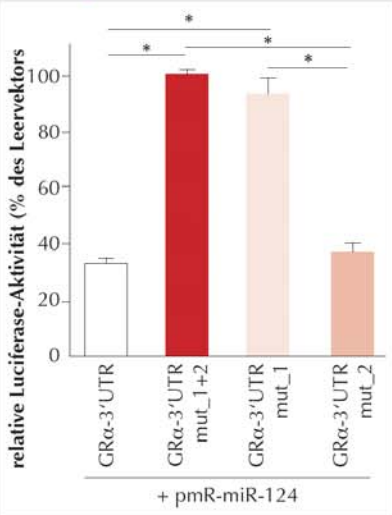
Ergebnisse

Bioinformatische Untersuchungen identifizierten zwei potentielle Bindungsstellen für miR-124 im ausschließlich in der α-Form exprimierten Anteil des GR-3´-UTR (Abb.1). In humanen T-Zellen konnte die Expression beider GR-Splice-Varianten und der miR-124 nachgewiesen werden; Inkubation mit Hydrocortison führte zu einer erhöhten miR-124-Expression (Faktor 3.5±2, n=6, p<0.05). In Zellkultur-Transfektionsexperimenten konnte gezeigt werden, dass miR-124 tatsächlich die Expression des GR-α reguliert. Dieser Effekt wird hauptsächlich über Bindungsstelle 1 des 3´-UTR vermittelt: Nur die beiden Vektorkonstrukte mit erhaltener Bindungsstelle 1 zeigten eine signifikant reduzierte Luciferase-Aktivität (>60%, n=6, p<0.05, Abb.2) im Vergleich zur Kontrolle (ohne miR-124). Durch Transfektion von Vorläufer-miR-124 in Jurkat-T-Zellen konnte die mRNA-Expression von GR-α um etwa 30 % vermindert werden (29±5 %, n=5, p<0.05).

Interpretation

Unsere Experimente identifizieren einen neuen, miRNA-vermittelten Mechanismus der Glukokortikoidresistenz bei T-Zellen: Die Expression der antiinflammatorisch wirksamen GR-α-Form unterliegt einer posttranskriptionellen negativen Regulation durch miR-124. Die Induktion der miR-124-Expression nach Glukokortikoidbehandlung mit konsekutiver Reduktion der GR-α-Form legt die Existenz eines negativen Feedback-Mechanismus in T-Zellen nahe.

Abbildung 2



Luciferase-Aktivität der Vektorkonstrukte.

Literatur

1. Nicolaidesa NC, Galataa Z, Kinob T, Chrousosa GP, Charmandaria E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. Steroids 2010;75:1-12.
2. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. Mol Cell Endocrinol 2009;300:7-16.

Prof. Dr. Dr. Simone Kreth

geb. am 15. 08.1969 in Altenkirchen

verheiratet, 3 Kinder (4, 8 und 11 Jahre alt)

Naturwissenschaftliche Ausbildung:

1988 – 1992	Diplomstudium der Humanbiologie mit Schwerpunkt Biochemie an der Philipps-Universität Marburg
1993-1996	Doktorarbeit im Fach Biochemie am Institut für physiologische Chemie der Philipps-Universität Marburg mit dem Titel „Expression und Charakterisierung von zwei Enzymen der Acylasefamilie“ Stipendiatin der Graduiertenkollegs „Enzymchemie“
1996	Promotion zum Doktor der Humanbiologie

Medizinische Ausbildung:

1990-1998	Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg
1998	Ärztliche Prüfung
1996-1998	Doktorarbeit an der Klinik für Innere Medizin an der Goethe-Universität Frankfurt mit dem Titel „Klonierung, Expression und Charakterisierung der GTP-bindenden Rab3-Proteine B und C sowie des GDP-Dissoziationsinhibitors GDIα“
2000	Promotion zum Doktor der Medizin

Berufliche Tätigkeit:

1993-1996	Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Physiologische Chemie der Philipps-Universität Marburg
1998-2000	Ärztin im Praktikum und danach Assistenzärztin an der Klinik für Innere Medizin der Universität Ulm
2001	6-monatige Tätigkeit als Consultant der Unternehmensberatung Boston Consulting
ab 9/2001	Ärztin in der Klinik für Anästhesiologie der LMU München
2007	Anerkennung als Fachärztin für Anästhesie
ab 2008	Leiterin des Forschungslabors und Oberärztin der Klinik für Anästhesiologie
2011	Habilitation im Fach Medizin, Anästhesiologie
2015	Berufung auf W2-Professur für Anästhesiologie- insbesondere Experimentelle Anästhesiologie an der LMU München

Preise:

2011	DGAI Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung
2011	Stipendium für den exzellenten wissenschaftlichen Nachwuchs des Landes Bayern

Der Lidocain-Metabolit N-Ethylglycin wirkt antinozizeptiv bei chronisch inflammatorischem Schmerz in der Maus

R. Werdehausen[1,3] · V. Eulenburg[2] · M. Minett[3] · N. Eijkelkamp[3] · I. Bauer[1] · J. N. Wood[3] · H. Hermanns[1]

1 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf;

2 Institut für Biochemie, Universität Erlangen-Nürnberg

3 Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London

Korrespondenz:
robert.werdehausen@uni-duesseldorf.de

Fragestellung

Systemisch appliziertes Lidocain wirkt antinozizeptiv in Konzentrationen, die nicht ausreichen, um Natriumkanäle zu blockieren [1]. Der Mechanismus dieser Wirkung ist bisher unklar. Tierexperimentelle Untersuchungen liefern Hinweise auf eine Beteiligung glycinerger Neurotransmission [2]. Jüngste in vitro Untersuchungen zeigen, dass der Lidocain-Metabolit N-Ethylglycin (EG) ein Inhibitor des Glycin Transporters 1 (GlyT1) ist [3]. EG könnte demnach die antinozizeptive Wirkung von Lidocain vermitteln. Hypothese der vorliegenden Studie war, dass EG in vivo antinozizeptiv wirkt.

Methodik

Mit Genehmigung der zuständigen Tierschutzbehörde wurde in adulten C57BL/6 Mäusen (n=8 pro Gruppe) inflammatorischer Schmerz mittels Injektion von komplettem Freunds Adjuvanz (CFA, 20 µl) in die linke Hinterpfote induziert. Der Effekt einer randomisierten, verblindeten, subkutanen Injektion von EG (200 mg/kg), Sarcosin (Positivkontrolle; GlyT1-Inhibitor; 200 mg/kg) und Vehikel (Kochsalzlösung 0,9%) auf Allodynie (von Frey Filament) und Hyperalgesie (Hargreaves Test) wurde im Zeitverlauf verglichen. Weiterhin wurden Motorkoordination (RotaRod Test), Gewebeschwellung (Pfotendurchmesser) und Körpergewicht dokumentiert. In einem separaten Experiment wurden unbehandelte Tiere hinsichtlich einer akut analgetischen Wirkung von EG im Hargreaves Test untersucht. Zur Untersuchung einer systemischen Toxizität wurde die Zeit bis zum Auftreten neurologischer Nebenwirkungen (Sedierung, unkoordinierte Abwehrbewegungen) nach subkutaner Injektion von Lidocain (40 mg/kg) und EG (400 mg/kg) bestimmt. Statistik: Mittelwert, Standardfehler, Varianzanalyse, Bonferroni post hoc Test, Signifikanzniveau P<0,05.

Ergebnisse

Die CFA-induzierte mechanische Allodynie war 1, 2 und 4 h nach Injektion von EG verringert (Abb. 1, * P<0,01). Wiederholung der Injektion in Intervallen von 12 h hatte keinen chronisch antinozizeptiven Effekt (12 h nach Injektion). Auch die CFA-induzierte Hyperalgesie war 1, 2, 4 und 6 h nach Injektion von EG signifikant erniedrigt im Vergleich zur Vehikelkontrolle (Abb. 2, * P<0,01). Die Injektion von EG hatte keinen akuten, analgetischen Effekt in naiven Tieren (ohne Vorbehandlung mit CFA; Abb. 3). Die Effekte von EG waren mit denen des GlyT1-Inhibitors Sarcosin in identischer Dosierung vergleichbar. Die Untersuchung von Motorkoordination, Pfotendurchmesser und Körpergewicht zeigte keinen Einfluss der Behandlung. Während die Injektion von Lidocain in allen untersuchten Tieren zu ausgeprägten neurologischen Symptomen führte, wurden bei keinem der mit EG behandelten Tiere neurologische Nebenwirkungen innerhalb eines Zeitraums von 6 h beobachtet (Abb. 4, * P<0,01).

Interpretation

Die subkutane Applikation von EG wirkt antinozizeptiv bei inflammatorisch vermitteltem Schmerz in der Maus. Es finden sich keine Hinweise für einen Einfluss auf Motorkoordination, inflammationsbedingte Gewebeschwellung und Allgemeinzustand. EG zeichnet sich im Vergleich zu Lidocain durch eine wesentlich geringere systemische Neurotoxizität aus. Somit konnten wir mit EG eine neue, antinozizeptiv wirksame Substanz mit potenziell günstigem Nebenwirkungsprofil identifizieren. Ob die beobachteten Effekte von EG durch Inhibition von GlytT1 vermittelt werden und klinisch nutzbar gemacht werden könnten ist Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

Dieses Projekt wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (DFG We 4860/1-1).

Literatur

1. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB: Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003345
2. Muth-Selbach U, Hermanns H, Stegmann JU, Kollosche K, Freynhagen R, Bauer I, et al: Antinociceptive effects of systemic lidocaine: involvement of the spinal glycinergic system. Eur J Pharmacol 2009;613:68-73
3. Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, Schlösser L, Jadasz J, Küry P, et al: Lidocaine Metabolites Inhibit Glycine Transporter 1: A Novel Mechanism for the Analgesic Action of Systemic Lidocaine? Anesthesiology 2012; 116:147-58.

Abbildung

Abb. 1 Mechanische Allodynie nach CFA Behandlung (n=8)

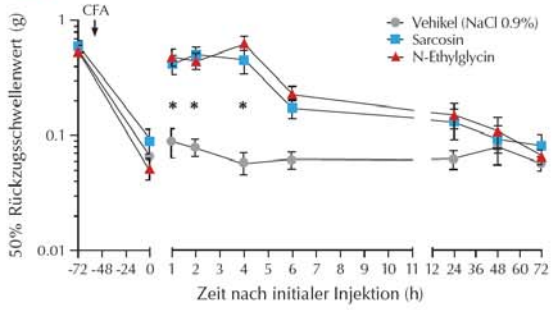


Abb. 3 Akute Analgesie (Hargreaves Test; n=8)

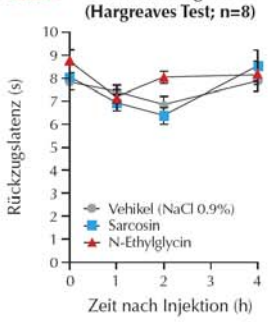


Abb. 2 Thermale Hyperalgesie nach CFA Behandlung (n=8)

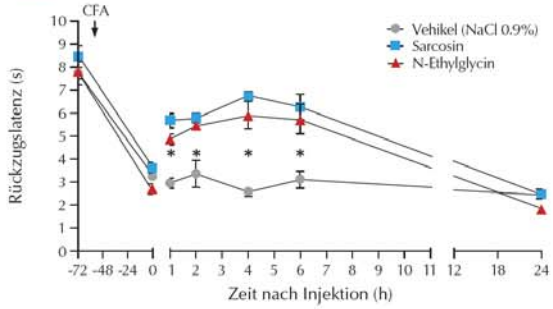
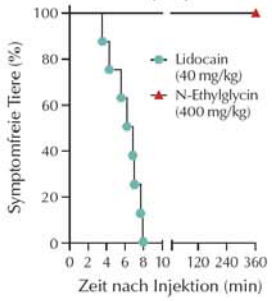


Abb. 4 Systemische Toxizität (n=8)



Dr. med. Robert Werdehausen

Ausbildung

1996 – 1997	staatl. geprüfter Rettungssanitäter, JUH Münster
1998 – 2000	staatl. geprüfter Rettungsassistent, DAA Köln
2001 - 2007	Medizinstudium, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf
2003 - 2007	Studiengang „Traditionelle Chinesische Medizin“ (TCM), Universität Witten/Herdecke, anerkanntes Zertifikat der ÄK

Berufliche Erfahrung und wissenschaftlicher Werdegang

1998 - 1999	Zivildienst: Rettungsdienst (JUH Mülheim a. d. Ruhr)
2000 - 2001	Rettungsassistent (JUH Mülheim a. d. Ruhr)
1999 - 2005	Interdisziplinäre Intensivstation (Wedau Kliniken, Duisburg)
2002	Grundkurs Sonographie (HHU Düsseldorf)
2003	Kurs der computertomographischen Bildgebung (HHU Düsseldorf)
2003 - 2007	Veranstaltung der Düsseldorfer Regionalanästhesie Symposien + Workshops (UKD)
2003 - 2007	Mitarbeiter der Arbeitsgruppe “Neuronale Plastizität” Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
2005	Fachkundenachweis Versuchstierkunde (HHU Düsseldorf)
2005 - 2007	Studentische Hilfskraft der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. J. Tarnow
2006	2. Preis im wissenschaftlichen Vortragswettbewerb der DGAI auf dem DAC
2007	Posterpreis der Europäischen Gesellschaft für Regionalanästhesie (ESRA)
2007	Ausgewählter Mentee des Mentoring-Programms des Wissenschaftlichen Arbeitskreises für wissenschaftlichen Nachwuchs (WAKWiN) der DGAI
2007 - heute	Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. B. Pannen
2008	Prüfarztzertifikat GCP (Universitätsklinikum Dresden)
2009	Fachkunde Rettungsmedizin (ÄK Nordrhein)
2009 - heute	Notarzt im Auftrag der Städte Mülheim a. d. Ruhr (bis 2011) und Düsseldorf
2009	Promotion „Experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung von Signalwegen der Apoptose für die Neurotoxizität von Lidocain” (HHU Düsseldorf, Note: sehr gut)
2010	Kenntnisse im Strahlenschutz (ÄK Nordrhein)
2010	Fachzusatzbezeichnung Notfallmedizin (ÄK Nordrhein)
2010	Didaktikschulung der Arbeitsgruppe Medizindidaktik (HHU Düsseldorf)
2011 - 2013	Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft für einen Forschungsaufenthalt am Wolfson Institute for Biomedical Research, Molecular Nociception Group (Prof. J. N. Wood, University College London, Großbritannien)
2012	DGAI-Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung
2013 – heute	Leitung der Arbeitsgruppe „Schmerzmechanismen und Therapie“ Universitätsklinikum Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. B. Pannen
2014	Facharztbezeichnung Anästhesiologie (ÄK Nordrhein)
2014	DGAI-zertifizierte Seminarreihe „Anästhesie Fokussierte Sonografie“ (Module 1-3, UKD, Düsseldorf)
2014 - heute	Ausgewählter Mentor des Mentoring-Programms des WAKWiN der DGAI
2014 - heute	Schriftführer des WAKWiN der DGAI
2015	Kurs der transösophagealen Echokardiographie (UKD, Düsseldorf)

Die Entzündungresolution wird entscheidend durch Netrin-1 beeinflusst

V. Mirakaj
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Korrespondenz: valbona.mirakaj@uni-tuebingen.de

Preisträgerin des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2013

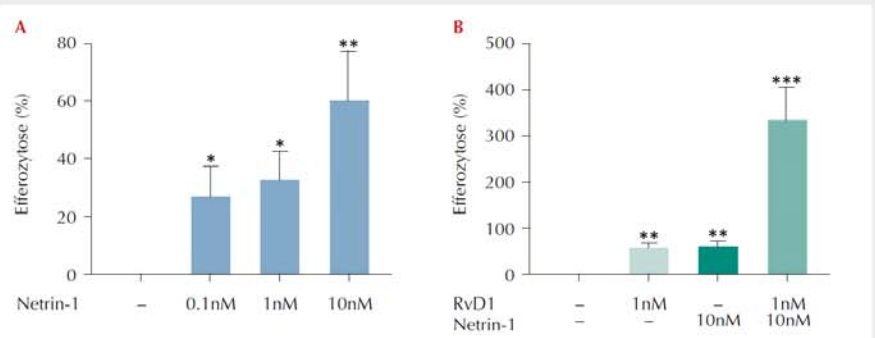
Fragestellung

Eine akute Entzündungsreaktion kann durch ein Gewebetrauma oder durch eine mikrobielle Invasion bedingt sein. Nach Beendigung der Frühphase dieser Entzündungsreaktion müssen die rekrutierten Entzündungszellen aus dem betroffenen Gewebe geklärt werden, um so eine Rückkehr zur Gewebshomöostase zu gewährleisten. Diese Resolutionsphase ist ein aktiver Prozess, der durch eine Reihe spezifischer Lipidmediatoren koordiniert wird. Kennzeichen dieser Entzündungsresolution ist eine Reduktion der pro-inflammatorischen Genexpression, eine reduzierte Leukozytenaktivierung und das Abräumen der inflammatorischen Zellen durch Efferozytose [1,2]. Neuere Arbeiten konnten eine wichtige Rolle des Neuronalen Guidance Proteins Netrin-1 während der Frühphase der akuten Entzündungsreaktion aufzeigen [3]. Die Rolle von Netrin-1 im Rahmen der Entzündungsresolution ist bisher aber nicht bekannt.

Methodik

Die Tierversuchsgenehmigung des zuständigen Regierungspräsidiums lag vor. In vitro wurde die Expression von Netrin-1 in immunkompetenten Zellen mittels Facs-Analysen und Immunhistochemie untersucht sowie die Phagozytose apoptotischer PMN nach Stimulation mit Netrin-1 und/oder Resolvin D1 (RvD1). Die Expression der Resolvin-Rezeptoren ALX und GPR-32 in den Makrophagen wurde nach Stimulation mit Netrin-1 mittels RT-PCR und Facs-Analysen untersucht. In vivo wurde in einem durch Zymosan-A-induzierten Peritonitis-Modell in Wildtyp-Mäusen (ZyA +/- Netrin-1 Injektion) eine Zeitkinetik (0-4h-12h-24h-48h-72h) durchgeführt und die Rekrutierung und Differenzierung immunmodulatorischer und pro-resolutionärer Zellen in der Peritoneallavage mittels Facs-Analysen evaluiert. Zusätzlich wurde die Proteinkonzentration sowie die Konzentration von TNF-α, Interleukin-1β, Interleukin-6, keratinocyte-derived chemokine (KC), IL-10 und TGF-β mittels ELISA ermittelt. Des Weiteren wurde die Expression der Resolvine, die Apoptose der PMN sowie die Phagozytose apoptotischer PMN bestimmt. Quantitativ wurde der Einfluss von Netrin-1 auf die Entzündungsresolution im Peritonitismodell mittels des Resolutionsindex erfasst. Die Daten wurden mittels Student's t-test und ANOVA evaluiert.

Abbildung 1



In-vitro-Efferozytose-Assay: **A)** Netrin-1 erhöht dosisabhängig die Phagozytose apoptotischer PMN **B)** Synergistischer Effekt nach Stimulation mit Netrin-1 und RvD1 (n=5 / Gruppe, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

Ergebnisse

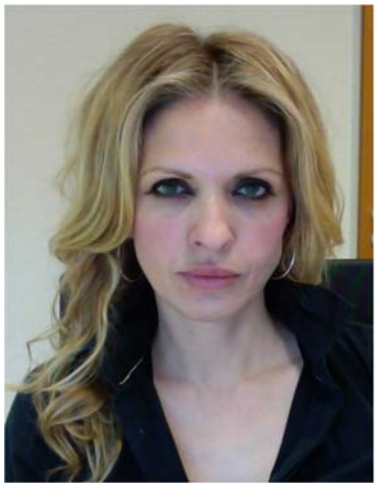
In vitro konnte mittels Facs-Analyse und Immunhistochemie die Expression von Netrin-1 in PMN, Monozyten, Makrophagen und T/B-Lymphozyten nachgewiesen werden. In einem Phagozytose-Assay führte die Stimulation mit Netrin-1 zu einem signifikanten Anstieg der Phagozytose apoptotischer PMN durch Makrophagen. Ein synergistischer Effekt zeigte sich nach Stimulation mit Netrin-1 und RvD1 (Abb. 1A und 1B). Die Stimulation mit Netrin-1 führte zu einem signifikanten Anstieg der Resolvin-Rezeptoren ALX und GPR-32 in den Makrophagen. In vivo führte die Induktion einer akuten Peritonitis unter der Netrin-1 Injektion zu einer signifikanten Reduktion der Leukozytenzahl in das Peritoneum (Zellzahl x10^6: ZyA: 0h 0,3±0,01; 4h 6,9±0,8; 12h 5,2±0,4; 24h 4,5±0,5; 48h 4,5±0,5; 72h 2,0±0,3 vs. Netrin-1: 0h 0,3±0,002; 4h 3,5±0,5; 12h 2,1±0,5; 24h 1,9 ±0,4; 48h 2,3±0,6; 72h 1,9±0,3; p<0.01; n=8). Des Weiteren führte die Netrin-1 Injektion im Vergleich zu den nur mit ZyA-injizierten Tieren zu einem signifikanten Anstieg der $CX3CR1^+$-Zellen sowie zu einer signifikanten Reduktion der $CCR2^+$- und $Ly6C^+$-Zellen nach 12h, 24h und 48h. Auch die Konzentration der pro-inflammatorischen Zytokine in der Peritoneallavage war nach Netrin-1 Injektion signifikant reduziert, während IL-10 und TGF-β signifikant erhöht waren. (KC pg/ml; ZyA 7758±1404 vs. Netrin-1: 3376±982; TGF-β pg/ml; ZyA 45±9,6 vs. Netrin-1: 95,55±34,47; p<0.05; n=8;). Die Expression der pro-inflammatorischen Lipidmediatoren Leukotrien B_4, Prostaglandin D_2 und Prostaglandin E_2 war signifikant reduziert durch Netrin-1 Injektion im Vergleich zu den mit ZyA-behandelten Tieren, während die pro-resolutionären Lipidmediatoren RvD1 und Protektin D1 signifikant erhöht waren. Des Weiteren zeigte sich nach 12h, 24h und 48h ein signifikanter Anstieg der PMN-Apoptose sowie eine signifikante Zunahme der Efferozytose durch Netrin-1. Der Resolutionsindex zeigte eine Verkürzung der Resolutionsphase um 4h durch Netrin-1.

Interpretation

Netrin-1 reduziert die Zellzahl sowie die Expression der pro-inflammatorischen Lipidmediatoren und Zytokine. Netrin-1 erhöht die Efferozytose und beschleunigt die Resolutionsphase um 4h. Demzufolge besitzt Netrin-1 anti-inflammatorische, aber auch pro-resolutionäre Funktion während einer experimentell induzierten Peritonitis.

Literatur

1. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: the beginning programs the end. Nat Immunol 2005;6:1191-1197
2 Serhan CN & Petasis NA: Resolvins and Protectins in Inflammation Resolution. Chem Rev 2011;111(10):5922-43
3. Mirakaj V, Laucher S, Mielke C, Morote-Garcia JC, Unertl KE, Rosenberger P: Netrin-1 dampens Pulmonary Inflammation during Acute Lung Injury. Am J of Resp Crit Care 2010;181(8):815-24.



Name:	PD Dr. med. Valbona Mirakaj
Geburtsdatum:	26.09.1973
Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder

Wissenschaftliche und Ärztliche Tätigkeit

Seit 2015	Fachärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin – Eberhard-Karls Universität Tübingen
Seit 2013	Wissenschaftliche Leitung in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin - Eberhard-Karls Universität Tübingen
Seit 2012	Ärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Eberhard-Karls Universität Tübingen
2011 - 2012	Research-Fellowship Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury Harvard Medical School, Boston MA, USA
2010 - 2011	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie – Goethe Universität Frankfurt am Main
2007 - 2010	Research-Fellowship Center for Inflammation and Hypoxia Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Eberhard-Karls Universität Tübingen
2006 - 2010	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin – Eberhard-Karls Universität Tübingen

Hochschulbildung und wissenschaftlicher Werdegang

2015	W2-Professur für Experimentelle Anästhesiologie an der LMU München: secundo loco
2015	Venia legendi für das Fach Anästhesiologie und Intensivmedizin
2015	Fachärztin für Anästhesiologie
2007	Promotion, Eberhard-Karls Universität Tübingen
2006	Approbation Medizin, Eberhard-Karls Universität Tübingen
1998 – 2004	BWL-Studium, Fernuniversität Hagen
2004 – 2006	Doktorandin in der Abteilung Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie, Eberhard-Karls Universität Tübingen
2002	Physikum, Eberhard-Karls Universität Tübingen

Preise und Auszeichnungen:

2015	Hugo-Schottmüller Preis der Deutschen Sepsis-Gesellschaft
2013	Forschungsstipendium der Fresenius - Stiftung
2011	Hugo-Schottmüller Preis der Deutschen Sepsis-Gesellschaft
2010	Dräger-Preis für Intensivmedizin
2009	ESA Research Grant – European Society of Anaesthesiology
2007	Karl –Liebermeister-Preis Eberhard-Karls Universität Tübingen
2007	Summa cum Laude, Dissertation, Eberhard-Karls Universität Tübingen

Die pro-angiogene Wirkung einer TLR2-Inhibition geht mit einer verbesserten regenerativen Funktion knochenmarkstämmiger Stammzellen einher

N.-M. Wagner[1] · L. Bierhansl[1] · G. E. F. Nöldge-Schomburg[1] · B. Vollmar[2] · J. P. Roesner[1]

1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsmedizin Rostock

2 Institut für Experimentelle Chirurgie, Universitätsmedizin Rostock

Korrespondenz:
nana-maria.wagner@med.uni-rostock.de

Preisträgerin des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2013

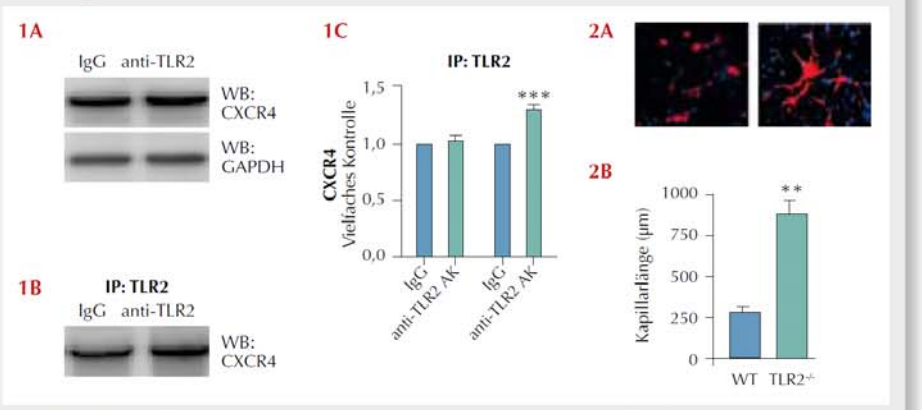
Fragestellung

Toll-like-Rezeptor-2 (TLR2)-Defizienz bzw. die Behandlung mit TLR2-blockierenden Antikörpern ist im Mausmodell mit verbessertem Outcome nach Herzinfarkt, Herzkreislaufstillstand und Reanimation assoziiert [1,2]. Wir konnten kürzlich zeigen, dass TLR2-blockierende Antikörper in vitro vergleichbar dem bekannten pro-angiogenen Faktor und Stammzellmodulator Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) Endothelzellfunktionen verstärken. In vivo resultierte die verstärkte Ischämie-induzierte Angiogenese durch TLR2-Blockade oder Defizienz in einer suffizienteren Reperfusion [3]. Es gelang nun, den durch Inkubation mit anti-TLR2-Antikörpern-induzierten pro-angiogenen Mechanismus in Endothelzellen zu identifizieren sowie Hinweise für die möglicherweise Stammzell-vermittelten günstigen Effekte einer TLR2-Defizienz im Herzkreislaufsystem zu sammeln.

Methodik

Humane Endothelzellen wurden mit TLR2-blockierenden Antikörpern bzw. SDF-1 behandelt und mittels Western Blot für die induzierten Signaltransduktionswege sowie mittels Immunpräzipitation für die Interaktion des TLR2 mit dem SDF-1 Rezeptor (CXCR4) analysiert. Inhibitoren gegen die identifizierten Signalmoleküle und TLR2-blockierende Antikörper bzw. SDF-1 wurden mit Endothelzellen ko-inkubiert und diese nachfolgend für ihre spontane Kapillarbildung in vitro analysiert. Mononukleäre Zellen (PBMNC) und knochenmarkstämmige, c-Kit-positive Stammzellen (BMSC) wurden aus TLR2-defizienten ($TLR2^{-/-}$)- und Wildtyp (WT)-Mäusen isoliert und für ihre supportive Wirkung auf die Kapillarbildung, Sprossung und Migration (Matrigel-/Sphäroid-Angiogenese- bzw. Scratch-Modell) ausdifferenzierter Endothelzellen in vitro untersucht. Im In-vivo-Matrigel-Plug-Modell in der Maus wurde die Gefäßneubildungspotenz der Zellen drei Wochen nach subkutaner Injektion analysiert.

Abbildung 1 und 2



Western Blot (WB) für CXCR4 **1A** vor und **1B** nach Immunpräzipitation (IP) für TLR2 nach 10-minütiger Behandlung von Endothelzellen mit 10 µg/ml Kontroll-IgG oder anti-TLR2 Antikörper (AK). **1C** Quantitative Zusammenfassung der densitometrischen Auswertung der CXCR4 Western Blots von n=4 unabhängigen Experimenten. Die Kontrollen wurden definiert als 1,0 (***P<0,001).
2A Repräsentative Bildausschnitte von Wildtyp- (links) und TLR2-defizienten (rechts) c-Kit-positiven Stammzellen im Matrigel-Plug, jeweils rot fluoreszierend. Kernfärbung mit DAPI, blau. 100-fache Vergrößerung.
2B Quantitative Zusammenfassung der kumulativen Kapillarlänge pro Gesichtsfeld bestehend aus Wildtyp (WT)- oder TLR2-defizienten ($TLR2^{-/-}$) Stammzellen nach drei Wochen im Matrigel-Plug (n=3 Mäuse pro Gruppe, **P<0,01).

Statistik: Mittelwert ± SD; t-Test bzw. ANOVA/Bonferroni.

Ergebnisse

Behandlung mit 10 µg/ml mono- oder polyklonalem anti-TLR2-Antikörper resultierte binnen zehn Minuten in einer verstärkten Assoziation des TLR2 mit CXCR4 (P<0,001; n=4, Abb. 1 A-C) und in der Aktivierung (Phosphorylierung) der für das SDF-1/CXCR4-System typischen Mitogen-activated protein (MAP) Kinasen ERK1/2 und AKT (jeweils P<0,05 im Vergleich zu Kontroll-IgG; n=4). Entsprechend unterdrückte die Inhibition des ERK1/2- und PI3K/AKT-Signalweges die pro-angiogene Wirkung der anti-TLR2 Antikörper in vitro vollständig (je P<0,001; n=8). PBMNC sowie knochenmarkstämmige c-Kit positive Stammzellen aus $TLR2^{-/-}$-Mäusen förderten die In-vitro-Kapillarbildung, Sprossung sowie Migration maturer Endothelzellen besser als aus WT-Mäusen isolierte Zellen (je P<0,01, n=4) und zeigten eine verstärkte Gefäßneubildungspotenz nach subkutaner Injektion in die Maus (P<0,01; n=3 Mäuse pro Gruppe, Abb. 2A, B).

Interpretation

Unsere Ergebnisse identifizieren eine bislang nicht beschriebene Interaktion des TLR2 mit dem SDF-1-Rezeptor CXCR4 in Endothelzellen, welche durch Bindung TLR2-blockierender Antikörper induziert wird und in einer vergleichbar pro-angiogenen Wirkung wie die Inkubation mit SDF-1 selbst resultiert. Genetische TLR2-Defizienz geht mit einer verbesserten, diverse Endothelzellfunktionen unterstützenden Stammzellpotenz einher, was insgesamt erstmals Hinweise für die Grundlage der günstigen Effekte einer TLR2-Inhibition bzw. Defizienz im kardiovaskulären System liefern könnte.

Zusammenfassend deuten unsere Befunde auf einen neuen molekularen Mechanismus an der Schnittstelle von Inflammation und Angiogenese hin und unterstützen die Annahme eines therapeutischen Potentials TLR2-blockierender Substanzen für den Erhalt und die Regeneration der vaskulären Homöostase.

Literatur

1. Favre J, Musette P, Richard V: Toll-like receptor 2-deficient mice are protected against postischemic coronary endothelial dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(5): 1064-71;
2. Bergt S, Grub A, Roesner J: TLR2-Defizienz verbessert die Überlebensrate und die funktionell-neurologische Regeneration von Mäusen nach einem Herz-Kreislaufstillstand und Reanimation. Abstract Wissenschaftliche Arbeitstage Würzburg 2011, Anästh Intensivmed 2011;7:483-84.
3. Wagner NM, Bierhansl L, Roesner JP: Der Toll-like Rezeptor 2 moduliert Endothelzellfunktionen und Gefäßneubildungsprozesse: Bedeutung der Interaktion von TLR2 mit dem SDF-1/CXCR4 System. Abstract Wissenschaftliche Arbeitstage Würzburg 2012, Anästh Intensivmed 2012;7:417-18.

PD Dr. med. Nana-Maria Wagner, geb. Heida

Geburtsdatum, -ort	12. Oktober 1982, Hamburg
Familienstand	verheiratet mit Stefan Wagner, Dipl.-Ing., Stabsoffizier Deutsche Marine ein Sohn, Peer Konstantin Wagner, geb. im Juni 2013

Ausbildung und wissenschaftlicher Werdegang

2003-2010	**Studium der Humanmedizin** Georg-August-Universität Göttingen
2007-2008	**Forschungsaufenthalt** Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA
2010	**Promotion** Abteilung für Kardiologie und Pneumologie Georg-August-Universität Göttingen *„Summa cum laude“*
seit 02/2011	**Assistenzärztin** Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Universitätsmedizin Rostock
2014	**Habilitation** Medizinische Fakultät der Universität Rostock
2015	**Venia Legendi** im Fach „Experimentelle Anästhesiologie und Intensivmedizin“
2015	**Zusatzbezeichnung Notfallmedizin**

Stipendien und Auszeichnungen

2007-2008	**MD-Scholarship des Boehringer Ingelheim Fonds**
2007	**Young Investigators Merit Award** American Heart Association, Orlando, FL, USA
2008-2009	**Doktorandenstipendium der Universität Göttingen**
2008	**Hans Blömer-Young Investigator Award für klinische Kardiologie (1. Preis)** Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung e.V.
2010	**Promotionspreis** Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.
2011	**Promotionspreis** Medizinische Fakultät Göttingen, Georg-August Universität Göttingen
2012	**1. Preis Vortragswettbewerb Grundlagenforschung** Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
2012	**Ludolph-Brauer-Preis** Nordwestdeutsche Gesellschaft für Innere Medizin
2013	**Fresenius Stipendium** der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Der NFκB1 Promotorpolymorphismus -94ins/delATTG beeinflusst die Wirkung von Hydrocortison bei schwerer Sepsis

S. Schäfer[1,2] · S. Gessner[1] · K. Rump[1] · U. Frey · W. Siffert[3] · J. Fandrey[2] · J. Peters[1] · M. Adamzik[1]

1 Klinik für Anästhesiologie & Intensivmedizin

2 Institut für Physiologie und

3 Institut für Pharmakogenetik

Universität Duisburg-Essen und Universitätsklinikum Essen

Korrespondenz: schaefer_simon@icloud.com

Preisträger des DGAI-Forschungsstipendiums der Fresenius-Stiftung 2014

Fragestellung

Trotz einer Vielzahl von Studien bleibt unklar, ob Hydrocortison (HC) die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis beeinflusst. Während einerseits eine Reduktion der Letalität aufgezeigt wurde [1], zeigte eine Corticoid-Gabe in vielen Studien keinen Vorteil, so dass die aktuellen „Surviving Sepsis Campaign" Empfehlungen für die Gabe von Corticosteroiden beim septischen Schock nur Evidenzgrad 2C ausweisen [2]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Polymorphismus -94ins/delATTG im Promotor von NFκB1, dem Schlüsselregulator der inflammatorischen Genregulation, ein unabhängiger Prädiktor für die 30 Tage-Letalität bei Sepsis ist und das Deletionsallel (ID/DD) im Vergleich zum homozygoten Insertionsgenotyp (II) mit einer gesteigerten NFκB Kerntranslokation nach Lipopolysaccharid (LPS) Inkubation in vitro assoziiert ist [3]. Da HC den Transkriptionsfaktor NFκB inhibiert, könnte vorgenannter Polymorphismus Einfluss auch auf die HC-Wirkung bei schwerer Sepsis haben. Wir testeten die Thesen, dass HC 1) die NFκB Kerntranslokation monozytärer Zellen genotypabhängig hemmt und 2) der Einfluss einer HC-Therapie auf die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis vom NFκB1 Promotor (-94ins/delATTG) Genotyp abhängt.

Methodik

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden 100 gesunde Blutspender sowie 160 Patienten mit schwerer Sepsis mit und ohne HC-Therapie (aufgrund Entscheidung des klinisch verantwortlichen Arztes) auf das Vorliegen des NFκB1 Polymorphismus -94ins/delATTG genotypisiert (Pyrosequenzierung). Monozytäre Zellen genotypisierter Blutspender (II-Genotyp: n=5; DD-Genotyp n=6) wurden isoliert, mit (10-5 M) bzw. ohne HC für eine Stunde mit LPS (10 µg ml-1) inkubiert und die NFκB Kerntranslokation analysiert (Immunfluoreszenz). Im nächsten Schritt analysierten wir retrospektiv die 30-Tage-Letalität von 160 Patienten mit schwerer Sepsis aus einer laufenden prospektiven Beobachtungsstudie in Abhängigkeit vom NFκB1 Genotyp (II vs. ID/DD) und HC-Therapie. Statistik: Mittelwerte ± Standardabweichung, Mann-Whitney-Test, Ein-Wege ANOVA mit post hoc Student´s T-Test, p<0,05/n, Kaplan-Meier-Analyse (Log Rank Test); multivariate Cox-Regression.

Ergebnisse

Hydrocortison hemmt die NFκB Kerntranslokation monozytärer Zellen nach LPS Inkubation nur beim II Genotyp (25% NFκB positive Zellkerne ± 11) nicht jedoch beim DD Genotyp (51% NFκB positive Zellkerne ± 15, p<0,0001, Abb. 1). Nicht unterschiedlich war hingegen der Prozentsatz nukleär NFκB positiver Zellen bei LPS unstimulierten (II 12%±2 vs. DD 15%±4, p=n.s.) sowie alleinig mit HC (II 12% ± 2 vs. DD 14% ± 3, p=n.s.) inkubierten monozytären Zellen.

102 von 160 Patienten mit schwerer Sepsis erhielten HC auf Entscheidung des klinisch verantwortlichen Arztes. Der DD Genotyp wies unter Hydrocortison-Therapie eine mehr als doppelt so hohe Letalität (58,3% von 60 Patienten, p<0,0001, Abb. 2) im Vergleich zum DD Genotyp ohne HC auf (17,6% von 34 Patienten). Die Letalität beim II Genotyp betrug unter HC 23,8% (von 42 Patienten) bzw. 26% ohne HC (von 23 Patienten). Der Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand des SAPS II bei Aufnahme auf die Intensivstation, war indes zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (alle p=n.s.). Bei einer multivariaten Cox-Regression mit Einschluss bekannter klassischer Risikofaktoren für die Letalität bei schwerer Sepsis (u.a. Alter, Geschlecht, SAPS II und C-reaktives Protein) zeigte sich die Hydrocortison-Therapie beim DD Genotyp als unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Letalität (Hazard ratio: 3,7; 95% Konfidenzintervall 1,69-8,14; p<0,001).

Abbildung 1 und 2

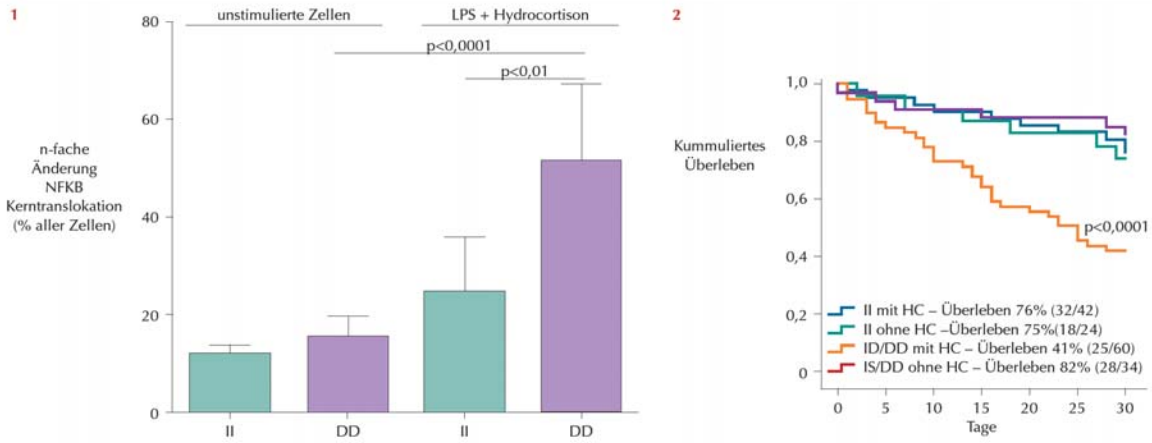


Abb. 1: Hydrocortison vermag beim Deletionsgenotyp (DD) die Lipopolysaccharid (LPS)-induzierte NFκB Kerntranslokation in monozytären Zellen im Vergleich zum Insertionsgenotyp (II) nicht zu hemmen, Deletionsallelträger weisen also nach Hydrocortison und LPS-Inkubation eine persistierend hohe NFκB-Kerntranslokation auf.

Abb. 2: Eine Hydrocortisontherapie (HC) ist bei Deletionsallelträgern (ID/DD) mit einer erhöhten Letalität bei schwerer Sepsis im Vergleich zum DD-Genotyp ohne HC-Therapie sowie dem Insertionsgenotyp (II) mit und ohne HC assoziiert, p<0,0001.

Interpretation

Hydrocortison bewirkt somit bei Deletionsallelträgern des NFκB Promotorpolymorphismus (-94ins/delATTG) in vitro keine Hemmung der NFκB-Kerntranslokation, wenngleich die Kerntranslokation des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB unter LPS Stimulation bei Deletionsallelträgern im Vergleich zum Insertionstyp erhöht ist [3].

Bei Deletionsallelträgern mit schwerer Sepsis ist also eine Hydrocortisontherapie mit einer doppelt so hohen Letalität assoziiert sowie unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage Letalität. Unsere molekulargenetischen und klinischen Daten könnten somit die heterogenen Ergebnisse hinsichtlich des Stellenwertes einer Corticoidtherapie bei Sepsis als genotypbedingt auflösen, möglicherweise weil Hydrocortison bei Deletionsallelträgern die ohnehin gesteigerte [3] Inflammationsreaktion nicht zu hemmen vermag.

Literatur

1. Annane D, Sebille V, Charpentier C: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A: Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2013;39:165-228
3. Adamzik M, Schäfer S.T, Frey U.H: The NFκB1 Promoter Polymorphism (-94ins/delATTG) Alters Nuclear Translocation of NFκB1 in Monocytes after Lipopolysaccharide Stimulation and Is Associated with Increased Mortality in Sepsis. Anesthesiol 2013;118:123-133

Name	PD Dr. med. Simon Thomas Schäfer, MHBA
Geburtsdatum	14.05.1975
Geburtsort	Regensburg
Familienstand	verheiratet; 1 Kind (* 24.04.2012)

Ärztliche Tätigkeit

2002-2004	Arzt im Praktikum/ wissenschaftlicher Mitarbeiter II. Medizinische Klinik, Innere Medizin/ Kardiologie, **Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg**
2004-2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, (Direktor: Prof. Dr. J. Peters), **Universitätsklinikum Essen und Universität Duisburg-Essen**
2008	Facharztanerkennung Anästhesiologie
2009-20111	Oberarztvertreter, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, (Direktor: Prof. Dr. J. Peters) Universitätsklinikum Essen und Universität Duisburg-Essen
2011-14	Oberarzt; Leitung Lebertransplantation, Allgemeine Chirurgie, Anästhesiekoordination; Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, (Direktor: Prof. Dr. J. Peters) Universitätsklinikum Essen und Universität Duisburg-Essen
2014-2015	Geschäftsführender Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, (Direktor: Prof. Dr. J. Peters), Universitätsklinikum Essen und Universität Duisburg-Essen
Seit 1.10.2015	Oberarzt, Klinik für Anästhesiologie (Direktor: Prof. Dr. B. Zwißler) **Ludwig-Maximilians-Universität München**

Habilitation

2014	Einfluss exogener und endogener Toll-Like-Rezeptor Liganden und Sepsis auf hypoxisch-inflammatorische Genregulation und Immunantwort; Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; **Universitätsklinikum Essen** Direktor: Prof. Dr. med. J. Peters

Wissenschaftliche Auszeichnungen

2012	**Erster Preis für experimentelle Studien,** 14. Hauptstadtkongress der DGAI, Berlin
2013	**Erster Preis für klinische Studien,** Deutscher Anästhesiekongress, Nürnberg
2014	**Forschungsstipendium der Freseniusstiftung** der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Würzburg (dotiert € 15.000)
2014	**Karl-Thomas-Preis** der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin für die Habilitationsschrift: „Einfluss exogener und endogener Toll-Like-Rezeptor Liganden und Sepsis auf hypoxisch-inflammatorische Genregulation und Immunantwort“ Leipzig
2014	**Roger-Bone Preis** der Deutschen Sepsis Gesellschaft

Untersuchungen zur Bedeutung der S1P-S1PR Achse in der septischen Kardiomyopathie der Maus

S. M. Coldewey[1,2] · E. Benetti[3] · M. Collino[3] · M. Bauer[1,2] · A. Huwiler[4] · Ch. Thiemermann[5]

1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena
2 Center for Sepsis Control and Care, Universitätsklinikum Jena
3 Department of Drug Science & Technology, University of Turin
4 Institut für Pharmakologie, Universität Bern
5 The William Harvey Research Institute, Barts & The London School of Medicine & Dentistry, Queen Mary University of London

Korrespondenz: sina.coldewey@med.uni-jena.de

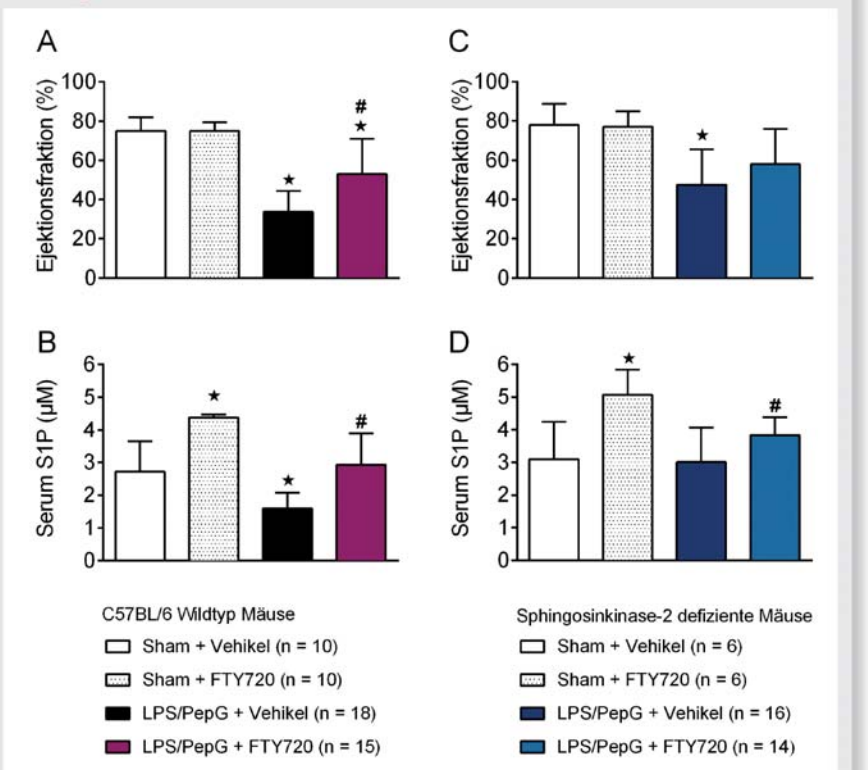
Fragestellung

Sphingosin-1-Phosphat (S1P) reguliert als Lipid-Signaltransduktor über Bindung an die fünf bekannten S1P-Rezeptoren (S1PR1-5) verschiedenste biologische Funktionen. S1P entsteht durch Phosphorylierung von Sphingosin durch Sphingosinkinase (SPHK)-1 und -2 [1]. Der Immunmodulator FTY720 wird in vivo zu FTY720-P phosphoryliert, welches primär ein unselektiver Agonist an S1PR1 und S1PR3-5 sowie sekundär ein selektiver funktioneller Antagonist an S1PR1 ist [1]. Die Bedeutung der S1P-S1PR Achse für die Pathophysiologie und ihre Eignung als Target für die Behandlung der septischen Kardiomyopathie ist unbekannt.

Material/Methodik

Wir verwendeten ein Modellsystem, in dem durch Verabreichung der bakteriellen Zellwandkomponenten Lipopolysaccharid (LPS; 9 mg/kg i.p.) und Peptidoglycan (PepG; 1 mg/kg i.p.) in C57BL/6 Wildtyp- (WT) und SPHK-2 defizienten Mäusen eine kardiale Dysfunktion induziert wurde [2]. Mäuse erhielten 1 h nach LPS/PepG-Gabe FTY720 (0,1 mg/kg i.v.). Um die molekularen Mechanismen für beobachtete FTY720 Effekte zu untersuchen, wurden WT-Mäusen 45 min nach LPS/PepG und 15 min vor FTY720 ein selektiver Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3K)-Inhibitor (LY294002; 0,3 mg/kg i.v.) oder ein selektiver S1PR2-Antagonist (JTE013; 1 mg/kg i.v.) oder 1 h nach LPS/PepG ein selektiver S1PR1-Agonist (SEW2871; 1 mg/kg i.v.) appliziert. Bei allen Tieren wurden nach 18 h die prozentuale Ejektionsfraktion (EF) echokardiographisch evaluiert [2], S1P Serumspiegel mittels Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/MS) bestimmt [3] und die Expression ausgewählter Signalmoleküle im Herzen mittels Immunoblot-Analysen ermittelt [2]. Tierversuche erfolgten nach Genehmigung durch die lokale Tierschutzkommission. Die statistischen Auswertungen erfolgten mit einer univariaten Varianzanalyse und Bonferroni Korrektur.

Abbildung 1



Effekte von LPS/PepG Applikation und Behandlung mit FTY720 auf die Ejektionsfraktion und die S1P-Serumspiegel von Wildtyp- und SPHK-2 defizienten Mäusen.
Mittelwerte und Standardabweichung, *p < 0,05 vs. Sham + Vehikel; #p < 0,05 vs. LPS/PepG + Vehikel.

Ergebnisse

WT-Mäuse entwickelten 18 h nach LPS/PepG-Gabe im Vergleich zu scheinbehandelten WT-Mäusen eine signifikante Reduktion der EF (Abb. 1A) und der S1P Serumspiegel (Abb. 1B). Die nach Behandlung mit FTY720 beobachtete signifikant verbesserte EF ging mit einer Erhöhung des Serum-S1P einher (Abb. 1A, B). Die EF von SPHK-2 defizienten Mäusen war 18 h nach LPS/PepG-Gabe nur mittelgradig eingeschränkt (Abb. 1 C) und signifikant höher als in korrespondierenden WT-Mäusen (Abb. 1A). Die hier gemessenen S1P Werte entsprachen denjenigen der scheinbehandelten Tiere (Abb. 1D). Nach Applikation von FTY720 stiegen die S1P-Serumspiegel signifikant an, einhergehend mit einer Verbesserung der EF, welche in SPHK-2 defizienten Mäusen jedoch nicht signifikant war (Abb. 1C, D). Die Verabreichung des PI3K-Inhibitors oder S1PR2-Antagonisten vor FTY720-Gabe konnte die protektiven Effekte von FTY720 in WT-Mäusen vollständig aufheben. Die Applikation des S1PR1-Agonisten hatte keinen Effekt auf die reduzierte EF der WT-Mäuse nach LPS/PepG-Gabe. Immunoblot-Analysen des Herzgewebes von WT-Mäusen, die nach LPS/PepG-Gabe FTY720 erhielten, zeigten eine signifikante Zunahme der Phosphorylierung (Aktivierung) von AKT und endothelialer Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten LPS/PepG Kontrollen.

Interpretation

SPHK-2 defiziente Mäuse weisen nach LPS/PepG eine bessere kardiale Funktion auf als WT-Tiere. Sie scheinen durch höhere endogene S1P-Spiegel geschützt zu sein. Die Verbesserung der eingeschränkten linksventrikulären Kontraktilität nach LPS/PepG-Gabe in WT-Mäusen durch die Behandlung mit FTY720 geht mit einer Erhöhung der biologischen Verfügbarkeit von S1P im Serum einher. Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Aktivierung des S1PR2 über durch FTY720 erhöhtes Serum-S1P und die nachfolgende Aktivierung von PI3K, AKT und eNOS eine entscheidende Rolle für den kardioprotektiven Effekt von FTY720 in unserem Modellsystem spielen.

Literatur

1. Maceyka M, Spiegel S: Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. Nature 2014; 510:58-67
2. Coldewey SM, Rogazzo M, Collino M, et al: Inhibition of IkappaB kinase reduces the multiple organ dysfunction caused by sepsis in the mouse. Dis Mod el Mech 2013;6:1031-1042
3. Schmidt H, Schmidt R, Geisslinger G: LC-MS/MS-analysis of sphingosine-1-phosphate and related compounds in plasma samples. Prostaglandins & other lipid mediators 2006;81:162-170.

Persönliche Angaben

Name	Dr. med. Sina Maren Coldewey, PhD
Geboren	29. Mai 1979 in Westerstede

Aktuelle Position

Seit 03/14	Oberärztin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Jena (UKJ)

Medizinischer Werdegang

08/2010 – 02/2014	Fachärztin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH, beurlaubt als Forschungsstipendiatin der DFG 09/2010 - 06/2013)
05/08/2010	Erwerb der Facharztbezeichnung Anästhesiologie
31/01/2008	Erwerb der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
08/2005 – 08/2010	Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MHH
30/05/2005	Approbation als Ärztin
10/1998 – 05/2005	Medizinstudium an der MHH

Wissenschaftlicher Werdegang

Seit 09/2015	Designierte Leiterin der Nachwuchsforschungsgruppe „Translational Septomics“ des ZIK Septomics (BMBF)
Seit 09/2015	Gewähltes Vorstandsmitglied des CSCC 2-0
Seit 08/2015	Projektleiterin, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum „Center for Sepsis Control and Care“ (BMBF)
Seit 06/2015	Projektleiterin, Forschergruppe 1738 (DFG)
Seit 10/2014	Juniorprojektleiterin, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
Seit 03/2014	Auditor der European Shock Society
31/07/2013	Verleihung des Doctor of Philosophy (PhD), University of London
10/2010 – 08/2013	PhD-Studentin, Queen Mary – University of London (QMUL), GB Gebiet: Translational Medicine und Therapeutics; Titel: Novel therapeutic strategies to reduce multiple organ dysfunction in experimental sepsis
09/2010 – 07/2013	Stipendiatin der DFG, Centre for Translational Medicine & Therapeutics, The William Harvey Research Institute, QMUL, Barts & The London, School of Medicine and Dentistry, GB
08/07/2005	Promotion zur Doktorin der Medizin (summa cum laude)
04/2002 – 06/2005	Medizinische Doktorandin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Gebiet: Molekulare Mechanismen bakterieller Virulenz; Titel: Der Einfluss des *rpoS* Gens auf die Streßresistenz enterohämorrhagischer *E. coli*

Auszeichnungen und Stipendien

07/05/2015	DGAI-Forschungsstipendium der Fresenius-Stiftung, Düsseldorf
20/02/2014	Hanse-Promotionspreis, Bremen
14/09/2013	Günther Schlag Memorial Award der European Shock Society, Wien
14/09/2012	2. Preis der DGAI „Freie Vorträge“, Berlin
10/06/2012	New Investigator Travel Award der American Shock Society, Miami
09/2010 – 06/2013	Forschungsstipendium der DFG
2009 – 2011	Mentee im Mentoringprogramm des WAKWiN der DGAI
04/11/2005	Promotionspreis der Gesellschaft der Freunde der MHH