

1. Projekte des 1. Jahrgangs (2015/2016)¹

1.1. Analyse und Validierung von *Next Generation Sequencing* Daten zur Identifikation und Translation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Kollegiatin: Isolde Rangnau

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ruthild Gisela Weber, Institut für Humangenetik; Prof. Dr. Susanne Petri, Klinik für Neurologie; Dr. Alma Osmanovic, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Humangenetik und Neurologie

Hintergrund und Fragestellung: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente, unheilbare, neurodegenerative Systemerkrankung und die häufigste Motoneuronenerkrankung des Erwachsenenalters. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch ein Nebeneinander von zentralen und peripheren Paresen, mit fortschreitender Lähmung der gesamten Willkürmuskulatur. Innerhalb weniger Jahre nach Symptombeginn kommt es zum Tod durch respiratorische Insuffizienz. Die zugrundeliegende Pathogenese der ALS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Neben zahlreichen Studien zu möglichen Umwelteinflüssen, rückt die genetische Prädisposition zunehmend in den Fokus von nationalen und internationalen Forschungsbemühungen. Ziel dieses Projekts war es, die genetische Ursache der ALS in einer deutschen Familie mit zwei Betroffenen zu identifizieren. Darüber hinaus sollte die Häufigkeit von Varianten im identifizierten Risikogen *FIG4* in einer mitteleuropäischen ALS-Kohorte ermittelt werden.

Kohorte und Methodik: In einer ALS-Familie, die eine autosomal dominante Vererbung und verminderte Penetranz zeigt, wurde eine Gesamtexomsequenzierung (*whole-exome sequencing*, WES) mit nachfolgender überlappender Datenanalysestrategie durchgeführt. Darüber hinaus wurden 200 mitteleuropäische ALS-Patienten mittels WES oder gezielter Sequenzierung analysiert. Bei allen Patienten wurde eine klinische, elektrophysiologische und neuroradiologische Charakterisierung vorgenommen, um Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zu untersuchen.

Ergebnisse: In dieser ALS-Familie wurde mittels WES die seltene heterozygote *frameshift* Variante im *FIG4*-Gen, *FIG4:c.759delG*, p.(F254Sfs*8), nachgewiesen, deren Konsequenz eine Deletion der katalytischen Domäne und des aktiven Zentrums der kodierten Phosphoinositid-5-Phosphatase, die eine wichtige Rolle im Transport von endosomalen Vesikeln spielt, sein soll. Darüber hinaus wurden neue oder seltene heterozygote *FIG4 missense* Varianten, die als pathogen bewertet werden, bei fünf sporadischen ALS-Patienten identifiziert, so dass die Häufigkeit von *FIG4*-Varianten in unserer Kohorte 3% betrug. Vier der sechs nachgewiesenen Varianten waren zuvor mit ALS oder der sensorischen Neuropathie Charcot-Marie-Tooth Erkrankung Typ 4J (CMT4J) assoziiert worden, während zwei Varianten unbeschrieben waren. Bei *FIG4*-Variantenträgern zeigte sich eine längere Überlebenszeit, und ein Phänotyp mit Prädominanz des ersten Motoneurons war signifikant häufiger im Vergleich zu ALS-Patienten ohne *FIG4*-Variante. Unsere Studie belegt die Bedeutung von *FIG4* als ALS-Risikogen in einer mitteleuropäischen Kohorte, fügt dem bekannten Mutationsspektrum neue Varianten zu, verbindet ALS und CMT4J auf einer genetischen Ebene und beschreibt einen eigenen ALS-

¹ Stand November 2017

Phänotyp für *FIG4*-Variantenträger (Publikation *Osmanovic und Rangnau et al., Eur J Hum Genet 2017; 25:324-331*).

Ausblick: Diese Arbeiten belegen, dass mittels WES in Verbindung mit unseren Datenanalysestrategien in familiären und sporadischen ALS-Patienten relevante Schnittstellen und wichtige Erkenntnisse zu überlappenden Pathomechanismen aufgedeckt werden können. Darüber hinaus konnten mindestens zwei weitere neue ALS-Kandidatengene identifiziert und teilweise charakterisiert werden. Diese Charakterisierung wird weiterverfolgt und soll Grundlage für eine weitere Publikation sein. Weiterhin dienen die generierten Gesamtexom-Datensätze sowie die erworbenen Erfahrungen bei der Datenanalyse als Grundlage für ein weiteres Projekt, das derzeit im Rahmen des Klin-StrucMed -Programms 2017/2018 von der Kollegiatin Maylin Widjaja bearbeitet wird.

1.2. Neue Biomarker zur Personalisierung der PEG-IFN alfa-Therapie der Hepatitis Delta

Kollegiat: Gunnar Lewon Lutterkort

Betreuergruppe: Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Dr. Benjamin Heidrich; Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Prof. Dr. Christian Könecke, Klinik für Hämatologie und Onkologie; Prof. Dr. Armin Koch, Institut für Biometrie

Fachgebiet: Innere Medizin – Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund und Fragestellung: Das Hepatitis D Virus (HDV) tritt nur in Verbindung mit dem Hepatitis B Virus (HBV) auf und führt zu einer schweren chronischen Leberentzündung. Für die Frage, ob Patienten eine potentiell nebenwirkungsreiche Therapie mit Interferon (IFN) alpha erhalten müssen, wäre es wünschenswert, ohne Leberbiopsie das Stadium der Lebervernarbung bestimmen zu können. Für andere Leberentzündungen entwickelte nicht-invasive Fibrosescores wurden für die HDV-Infektion bisher nicht evaluiert. Primäres Ziel dieses Projektes war es, einen nicht-invasiven Score zur Einschätzung der Lebervernarbung bei der HDV-Infektion zu entwickeln. Ein weiteres Ziel war es, mit Hilfe von viralen Dominanzen (Verhältnis aus HBV-/HDV-Viruslast) das Therapieansprechen auf pegyliertes (PEG) IFN alpha besser vorherzusagen.

Kohorte und Methodik: Wir analysierten Baseline-Daten von 120 Patienten einer prospektiven internationalen Multicenterstudie, die die Wirkung von PEG-IFN alpha mit und ohne Tenovofir über 96 Wochen untersuchte (HIDIT-2). Es lagen zudem Luminex-Daten zu 51 löslichen inflammatorischen Parametern für alle Patienten vor. Patienten einer anderen Therapiestudie (HIDIT-1) wurden als Validierungskohorte verwendet.

Ergebnisse: Wir konnten zunächst zeigen, dass für andere Erkrankungen entwickelte Fibrosescores bei der chronischen Hepatitis D nicht zuverlässig anzuwenden sind. Anschließend identifizierten wir die Parameter höheres Alter, niedrigere Cholinesterasewerte, niedrigere Albuminwerte sowie höhere gamma-Glutamyltransferasewerte als mit dem Vorhandensein einer fortschreitenden Lebervernarbung assoziiert. Daraus entwickelten wir den *Delta Fibrosis Score*, der in unserer Kohorte mit zufriedenstellender Sensitivität und Spezifität Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose identifiziert (Publikation *Lutterkort et al., Liver International 2017; 37:196-204*). Des Weiteren konnten wir erstmals zeigen, dass verschiedene virale Dominanzen (HBV vs. HDV) nicht nur mit einem unterschiedlich stark aktivierten

Immunsystem einhergehen, sondern sich diese auch auf das Therapieansprechen bei der Behandlung mit PEG-IFN alpha auswirken (Publikation Lutterkort et al., Manuskript eingereicht zur Veröffentlichung September 2017).

Ausblick: Der neu entwickelte *Delta Fibrosis Score* liefert Klinikern weltweit ein Instrument zur Einschätzung des Krankheitsstadiums, mit dem der Einsatz von PEG-IFN alpha gesteuert werden kann, was in anderen Kohorten bestätigt werden muss. Die Identifizierung von viralen Dominanzen als wichtigen Faktor für das systemische inflammatorische Milieu ergibt neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der HDV-Infektion, was auch Konsequenzen für antivirale Therapien hat.

1.3. Immunmonitoring der pädiatrischen Autoimmunhepatitis

Kollegiatin: Jana Diestelhorst

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ulrich Baumann, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen; Dr. Elmar Jäckel; Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Fachgebiet: Pädiatrie/Innere Medizin – Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund und Fragestellung: Die pädiatrische Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine seltene Autoimmunerkrankung der Leber, deren Ursache noch weitestgehend unklar ist. Es wird aber davon ausgegangen, dass eine genetische Prädisposition und ein weiterer externer Trigger (z.B. Viren oder Medikamente) zum Bruch der Toleranz in der Leber führen. Daraufhin kommt es zu einer immunvermittelten Schädigung der Leberzellen, die wahrscheinlich maßgeblich von autoreaktiven T-Zellen unterhalten wird. Zur weiteren Abklärung der Ursache haben wir die adaptive Immunantwort bei pädiatrischen AIH-Patienten vor und unter Therapie untersucht, insbesondere die Rolle der regulatorischen T-Zellen (Treg), da der Verdacht besteht, dass ein Mangel an Treg zur AIH-Entstehung beiträgt. Außerdem haben wir klinische Daten der Patienten hinsichtlich Prädiktoren für das Therapieansprechen der pädiatrischen AIH untersucht, um Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Standardtherapie schneller zu identifizieren.

Kohorte und Methodik: Die klinischen Daten von 60 pädiatrischen Patienten mit neu diagnostizierter AIH vor und unter Therapie wurden retrospektiv analysiert. Es wurden Prädiktoren für das Ansprechen auf die Standardtherapie durch statistische Datenanalyse (AUROC, binär logistische Regression) ermittelt. Außerdem haben wir die intrahepatischen T- und B-Zellen sowie Serumzytokinlevel vor und unter Therapie quantifiziert.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass wie bei der erwachsenen AIH, auch bei pädiatrischen Patienten kein intrahepatischer Treg-Mangel vorliegt und die intrahepatischen Treg unter Therapie im Vergleich zu den Effektor-T- und B-Zellen überproportional zurückgehen. Dabei war dieser Rückgang der intrahepatischen Treg unter Therapie mit einer starken Abnahme von IL-2 im peripheren Blut assoziiert. (Publikation Diestelhorst et al., 2017, PLoSONE 12(7): e0181107). Des Weiteren konnten wir durch Analyse der klinischen Daten erstmals zeigen, dass ein hoher AIH-Score zum Diagnosezeitpunkt ein schlechteres Therapieansprechen vorhersagt. Ein kombinierter Score aus dem AIH-Score und IL-2 konnte den Vorhersagewert sogar noch verbessern (Publikation Diestelhorst et al., Manuskript eingereicht zur Veröffentlichung bei Scientific Reports, September 2017).

Ausblick: Unsere histologischen Daten zeigen, dass in allen Altersgruppen kein intrahepatischer Treg-Mangel vorliegt, dies verbessert unser Verständnis über die Ursache dieser Erkrankung, welches allerdings durch funktionelle Analysen komplettiert werden muss. Des Weiteren legen unsere Daten nahe, dass IL-2, welches für Treg überlebenswichtig ist und bereits in klinischen Studien therapeutisch zur Behandlung von immunvermittelten Erkrankungen eingesetzt wird, auch für die AIH eine Therapieoption darstellen könnte. Hinsichtlich der Prädiktoren sollte eine externe Validierung in einem oder auch mehreren großen Zentren durchgeführt werden, bevor unsere Parameter im klinischen Alltag eingesetzt werden können.

1.4. Risikofaktoren für das Auftreten von Hauttumoren nach Lungentransplantation

Kollegiat: Nikolai Sikora

Betreuergruppe: PD Dr. Imke Satzger, Hauttumorzentrum Hannover, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie; Prof. Dr. Jens Gottlieb, Klinik für Pneumologie

Fachgebiet: Dermatologie – Dermatoonkologie

Hintergrund und Fragestellung: Organtransplantierte haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von malignen Neoplasien. Nichtmelanozytäre Hauttumore (NMSC) sind eine der am häufigsten entstehenden malignen Entitäten nach Organtransplantation. Lungentransplantierte haben diesbezüglich ein noch höheres Risiko, da sie in der Regel eine höher dosierte Dreifachimmunsuppression erhalten. Ziel dieser Arbeit war es, Risikofaktoren für das Auftreten von NMSC und deren Vorstufen nach Lungentransplantation zu identifizieren und den Effekt der neueren Immunsuppressiva, den mTOR-Inhibitoren, bezüglich dieses Risikos zu untersuchen.

Kohorte und Methodik: Im Jahr 2015 wurden 90 Lungentransplantierte, die in der Vergangenheit an einer randomisierten, offenen Studie zum Vergleich von Everolimus und Mycophenolat mofetil (MMF) in Bezug auf Sicherheit und Effektivität von Everolimus nach Lungentransplantation teilgenommen haben, auf NMSC und deren Vorstufen untersucht und deren individuelle Risikofaktoren für NMSC mittels eines strukturierten, dermatologischen Fragebogens erhoben.

Ergebnisse: Nach einer medianen Zeitspanne von 101 Monaten wurde bei 37,8% der Teilnehmer mindestens eine Vorstufe oder ein NMSC diagnostiziert. Im direkten Vergleich zwischen dem ehemaligen Everolimus-Arm und dem ehemaligen MMF-Arm wurden 36,7% und 39,0% der Patienten mit mindestens einer Vorstufe oder einem NMSC diagnostiziert ($P = 0.82$). Risikofaktoren waren männliches Geschlecht (OR 4.01, 95%-CI 1.43 – 11.22, $P = 0.008$), Alter (OR 1.06, 95% CI 1.01 – 1.12, $P = 0.02$), helle Hauttypen (OR 3.01, 95% CI 1.02 – 8.93, $P = 0.047$) und die Einnahmedauer von Voriconazol (OR 1.11, 95% CI 1.00 – 1.23, $P = 0.04$).

Die Ergebnisse unserer Arbeit werden zeitnah in *JAMA Dermatology* zur Publikation eingereicht und dienen als Basis einer kumulativen Dissertation.

Ausblick: Lungentransplantierte haben ein stark erhöhtes Risiko für NMSC und deren Vorstufen. Unsere Arbeit liefert Hinweise, dass auch Patienten mit einer mTOR-Inhibitor basierten Immunsuppression dieses erhöhte Risiko tragen. Es ist demnach essentiell, dass alle Lungentransplantierten unabhängig von ihrem immunsuppressiven Regime regelmäßig eine

dermato-onkologische Untersuchung hinsichtlich NMSC erhalten, ein besonderes Augenmerk sollte hierbei auf Patienten mit einer zusätzlichen Voriconazol-Therapie gelegt werden.

1.5. Immunmarker bei Kindern mit Lebertransplantation – eine Analyse innerhalb der ChilSFree Studie

Kollegiatin: Tamara Möhring

Betreuergruppe: Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Prof. Dr. Ulrich Baumann, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Dr. Andre Karch, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Dr. Imeke Goldschmidt Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH

Fachgebiet: Pädiatrie – Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund und Fragestellung: Kongenitale und erworbene Lebererkrankungen während der Kindheit sind selten, jedoch tragen sie wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Kinder bei. Für viele dieser Erkrankungen sind Lebertransplantationen die letzte therapeutische Option. Die Rolle des Immunsystems bezüglich der Pathogenese der Erkrankung und des Prozesses nach einer Lebertransplantation ist noch nicht ganz verstanden. Um dieses Problem lösen zu können, muss das Immunsystem zunächst vor Lebertransplantation betrachtet werden. Der Hintergrund dieses Projekts war demnach die Evaluation des Einflusses demographischer Faktoren und der primären Diagnose auf zelluläre Immunmarker und dies noch vor Lebertransplantation. Des Weiteren wurde versucht ein Prognosemodell für akute Abstoßungen anhand von Baseline-Daten zu erstellen.

Kohorte und Methodik: Wir analysierten Baseline-Daten von 151 Patienten einer longitudinalen internationalen multizentrischen Beobachtungsstudie (ChilSFree). Die in Marvin's eCRF Onlinedatenbank gespeicherten Daten (klinische Daten sowie hämatologische, biochemische und immunologische Laborwerte) wurden mittels STATA12 analysiert.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass Alter und die primäre Diagnose einen Einfluss auf die Immunmarker zur Zeit der Lebertransplantation haben. Bezüglich der Abhängigkeit vom Alter konnten wir die Immunmarker in verschiedene Muster gliedern. So ist bei einigen Immunmarkern eine loglineare Abnahme mit steigendem Alter sichtbar. Auffällig ist ein „Spike at zero“ den einige Immunmarker zusätzlich zur loglinearen Abnahme zeigen. Des Weiteren gibt es Marker mit einer stärker als loglinearen Abnahme mit steigendem Alter und eine Abnahme mit späterer Zunahme. Innerhalb der Ergebnisse für die Diagnoseklassifikationen haben wir verschiedene Muster bei den Immunmarkern definieren können, die zu Mustern verschiedener Leberschäden passen. Das Geschlecht scheint keine Auswirkungen auf die Immunmarker zur Zeit der Lebertransplantation zu haben.

Bezüglich des Prognosemodells zeigen sich im Trainingsdatensatz gute Werte mit AUCs von 0,68 (kombiniert), 0,76 (klinisch) und 0,9 (immunphänotypisch). Diese Werte konnten sich in der externen Validierung leider nicht bestätigen und die AUCs sind stark abgefallen. Besonders auffällig war dies bei dem immunphänotypischen Modell. Dies lässt auf ein „over-fitting“ im Testdatensatz schließen.

Ausblick: Dieses Projekt beschreibt zum ersten Mal den Effekt von Alter, Geschlecht und der primären Diagnose auf die Immunmarker zur Zeit der Lebertransplantation und bietet somit

Ergebnisse, die in Studien zu einer individuellen Immunsuppression beachtet werden sollten. Ein Prognosemodell anhand von Baseline-Daten zu erstellen, hat nicht funktioniert, sodass die Einbeziehung des longitudinalen Verlaufs der Biomarker in ein prognostisches Modell geplant ist.

1.6. Antineuronale Antikörper im Liquor bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom

Kollegiatin: Charlotte Baumgärtel

Betreuergruppe: Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Dr. med. Wolfram Suehs, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Psychiatrie und Neurologie – Tic-Erkrankungen

Hintergrund und Fragestellung: Das Gilles de la Tourette-Syndrom (GTS) ist eine Tic-Erkrankung, die bei Betroffenen zu motorischen und vokalen Tics führt, welche im Verlauf von Jahren, Wochen, aber auch im Tagesverlauf in Gestalt und Intensität variieren. Die Ursache der Erkrankung konnte bis heute nicht abschließend geklärt werden. Neben genetischen und epigenetischen Faktoren wird ein Zusammenhang mit entzündlichen und immunologischen Ursachen vermutet. In einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe konnten bei 8/20 Patienten mit GTS sogenannte hirnspezifische oligoklonale Banden im Nervenwasser (Liquor) nachgewiesen werden, die für eine Antikörpersynthese im zentralen Nervensystem und damit auch für einen Zusammenhang mit autoimmunologischen Ursachen sprechen. Ziel dieser Studie war es, diese Ergebnisse zu replizieren und darüber hinaus mögliche Autoantikörper im Liquor nachzuweisen.

Kohorte: Es wurden Liquorproben von 20 Patienten mit GTS im Hinblick auf (i) Standardwerte, (ii) spezifische und (iii) unspezifische Antikörper untersucht. Darüber hinaus wurden MRT-Bilder aufgenommen und alle Patienten mit Hilfe von Assessments klinisch charakterisiert.

Ergebnisse: Es konnten weder bekannte noch unbekannte Antikörper nachgewiesen werden. Bei vier der 20 Patienten wurden hirnspezifische oligoklonale Banden gefunden. Bei einem Vorkommen in der Normalbevölkerung von 3% ist dies als eindeutig pathologisch zu werten. Zusammenhänge zwischen klinischen Merkmalen und oligoklonalen Banden bestanden nicht. Die Ergebnisse wurden im Juni 2016 auf dem Kongress der Europäischen Tourette-Gesellschaft ESSTS in Form eines Posters mit dem Titel „Immunity in Gilles de la Tourette-Syndrome: results from a cerebrospinal fluid study“ vorgestellt. Eine Publikation ist in Vorbereitung und die Einreichung zum Jahresende in der Zeitschrift *Movement Disorders* geplant.

Ausblick: Zurzeit ist geplant, die vier Patienten, bei denen hirnspezifische oligoklonale Banden nachgewiesen wurden, mit intravenösen Immunglobulinen zu behandeln. Dieser Therapie liegt die Hypothese zu Grunde, dass bei diesen Patienten eine Autoimmunogenese der Erkrankung besteht und daher eine entsprechende Therapie zu einer Verbesserung der Tics führen könnte.

1.7. Neonatales und maternales Kurzzeitoutcome nach vaginal-operativer Entbindung im Vergleich zu dem eines sekundären Kaiserschnitts: Eine retrospektive 11-Jahres Analyse

Kollegiat: Moritz Polkowski

Betreuergruppe: PD Dr. Ismini Staboulidou, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; PD Dr. Cordula Schippert, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Prof. Dr. Philipp Sibbertsen, Institut für Statistik der Leibnizuniversität Hannover

Fachgebiet: Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Hintergrund und Fragestellung: Die Kaiserschnitttrate ist in den meisten europäischen Ländern immer weiter zunehmend. In der geburtshilflichen Beratungssituation zum Zwecke der Durchführung einer möglichen vaginal-operativen Entbindung als Alternative zu einer sekundären Sectio bei einem pathologischen Geburtsverlauf ist das Risiko für Mutter und Kind nur schwer abzuschätzen. Bisherige Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse mit begrenzter Aussagekraft und die Anwendung von prospektiven Studiendesigns ist ethisch sehr kontrovers zu diskutieren und umzusetzen. Das Ziel dieser Studie war es, das neonatale und maternale Kurzzeitoutcome von vaginal-operativer und sekundärer Kaiserschnittentbindung miteinander zu vergleichen. Außerdem war es ein Ziel, das Risikoprofil der unterschiedlichen vaginal-operativen geburtshilflichen Instrumente miteinander zu vergleichen.

Kohorte und Methodik: Wir analysierten retrospektiv die Daten von allen reifen Einlingsgeburten über einen 11-Jahres-Zeitraum, die entweder per vaginal-operativer Entbindung oder sekundärem Kaiserschnitt geboren wurden. Maternale und neonatale Outcomeparameter wurden mithilfe von t-test und linearer Regression ausgewertet.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass das neonatale und maternale Kurzzeitoutcome von vaginal-operativen Geburten und sekundären Kaiserschnitten für die wichtigsten klinischen Parameter vergleichbar ist. Dabei konnten 1971 von 2571 aller verfügbaren Geburten in die Analyse eingeschlossen werden. Bei der Subanalyse zum Vergleich der vaginal-operativen Instrumente zeigte sich für die Forzeps-assistierte Geburt eine geringere Rate an Scheidenrissen aber eine höhere Rate an Episiotomien. Außer höheren Raten an Kephalhämatomen in der Gruppe der vakuum-assistierten Geburt, zeigten sich für die neonatalen Outcomeparameter keine Unterschiede (Publikation *Polkowski et al., Journal of Gynecologic and Obstetric Investigation, Februar 2016*).

Ausblick: Die angefertigte Studie liefert eine Hilfestellung in der zukünftigen geburtshilflichen Beratungssituation bei pathologischem Geburtsverlauf und passender medizinischer Indikation. Wenn korrekt angewendet und von gut geschultem Personal durchgeführt, können die vaginal-operativen Geburten eine sichere alternative zu sekundären Kaiserschnitten darstellen.

1.8. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und psychische Erkrankungen bei Adipositaschirurgie – Patienten vor und nach Adipositaschirurgie im Vergleich zu behandlungsbedürftigen Patienten mit psychischen Erkrankungen

Kollegiatin: Alexandra Osterhues

Betreuergruppe: Prof. Dr. Dr. Astrid Müller, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; PD Dr. Thomas von Lengerke, Institut für Medizinische Psychologie

Fachgebiet: Psychosomatik

Hintergrund und Fragestellung: Patienten vor Adipositaschirurgie leiden an einer erhöhten psychischen Komorbidität (Mühlhans, Horbach et al. 2009). Diese beeinträchtigt die

gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich (Andersen, Aasprang et al. 2010). Ziel der Studie war es daher, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die psychischen Erkrankungen von Adipositaschirurgie-Patienten und einer Gruppe von Freiwilligen aus der Bevölkerung mit der von behandlungsbedürftigen Patienten in stationärer/teilstationärer psychosomatischer Behandlung zu vergleichen.

Kohorte und Methodik: Dafür beantworteten 192 Patienten vor Adipositaschirurgie (PRE, 71% Frauen, BMI 48.35 +-8.98 kg/m²), 103 Patienten nach Adipositaschirurgie (POST, 78% Frauen, BMI 30.38 +-2.88 kg/m²), 96 Patienten, die sich in stationärer/teilstationärer psychosomatischer Behandlung befanden (PSY, 77% Frauen, BMI 27.12 +-9.17 kg/m²) und eine Kontrollgruppe von 96 Freiwilligen (CG, 52% Frauen, BMI 29.22 +-2.64 kg/m²) den 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D).

Ergebnisse: Diese Befragung ergab, dass Patienten vor Adipositaschirurgie größere Einschränkungen in der physischen - und Patienten in psychosomatischer Behandlung in der mentalen Lebensqualität erlebten. Patienten in psychosomatischer Behandlung zeigten vermehrt Angstsymptome, dennoch unterschieden sich Patienten in psychosomatischer Behandlung nicht von Patienten vor Adipositaschirurgie bezüglich depressiver Symptome. Sowohl die physische - und mentale Lebensqualität als auch die Angst- sowie Depressivität wurde nach Adipositaschirurgie deutlich besser bewertet ([Publikation Osterhues et al., Obesity Surgery 2017; doi: 10.1007/s11695-017-262](#)).

Ausblick: Patienten vor Adipositaschirurgie gaben zwar eine vergleichbare depressive Symptomatik wie Patienten in psychosomatischer Behandlung an, dennoch beurteilten sie die mentale Lebensqualität besser als Patienten in psychosomatischer Behandlung. Das verdeutlicht, dass die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitreichendere Lebensaspekte beinhaltet als die alleinige Beurteilung von psychischen Erkrankungen, so dass in routinemäßigen Evaluationen und Einschätzungen die Lebensqualität berücksichtigt werden sollte.

1.9. Klinische Ergebnisse und volkswirtschaftliche Folgen in der Gelenklösung (=Arthrolyse) des arthrotischen oberen Sprunggelenkes

Kollegiatin: Freya-Isabelle Rohlfing

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ralph Gaulke, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Dr. Ulrich Wiebking, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie

Fachgebiet: Unfallchirurgie

Hintergrund und Fragestellung: Die Arthrose des oberen Sprunggelenks (OSG) hat durch die Restriktion der Mobilität großen Einfluss auf die Lebensqualität. Im oben genannten Projekt geht es um die qualitative und quantitative Auswertung der Arthrolyseoperation zur Bekämpfung des Fortschreitens der Arthrose im oberen Sprunggelenk. Die konkreten Fragestellungen behandeln ein breites Feld an Einflussfaktoren und Outcome-Parametern, um eine möglichst umfassende und lückenlose Interpretation zu gewährleisten.

- Wie lang ist die Überlebenszeit nach OSG-Arthrolyse bis zum Endpunkt Arthrolyse/TEP?
- Welche Volkswirtschaftlichen Folgen ergeben sich aus der Behandlung?

- Unterscheiden sich offene und arthroskopische Arthrolyse?

Kohorte und Methodik: Wir führten eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie (arthroskopische vs. offene OSG-Arthrolyse), EbM-Level III mit 102 Patienten durch. Als Endpunkt legten wir Arthrolyse und Prothese fest. Die radiologische Erfassung des Arthrosegrades wurde nach dem Kellgren-Lawrence-Score durchgeführt.

Ergebnisse: Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Gelenks betrug nach 24 Monaten 0,920. Die mittlere Verschlechterung in der radiologischen Betrachtung betrug 2,26/10 Punkte. Die Arbeitsunfähigkeit betrug im Durchschnitt 4,05 Monate. Zwischen arthroskopischer und arthrotomischer Operationsmethode konnte kein Unterschied festgestellt werden. Der Verlauf dieser Parameter wurde zwischen 2-Jahres-Intervall-Gruppen betrachtet. Die Ergebnisse zwischen 2-Jahres-Intervall und 10-Jahres-Intervall sanken zum größten Teil ab, konnten jedoch nicht als signifikant identifiziert werden. Die Nebengelenke waren nur geringfügig betroffen. Als negative Einflussfaktoren konnten männliches Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, ein hoher präoperativer Kellgren-Lawrence-Score und eine posttraumatische Arthrose identifiziert werden.

Ausblick: Das Folgeprojekt befasst sich mit dem Outcome der Arthrolyseoperation und erhebt ein ähnliches Maß an Daten. Ein direkter Vergleich wäre denkbar um zu ermitteln, welche Patienteneigenschaften als prognostische Faktoren in Frage kommen und wer voraussichtlich mehr von der Versteifung bzw. der Arthrolyse profitiert.

1.10. /2.13. Zur Rolle neutrophiler Granulozyten in der Inflammationsreaktion und Immunodepression nach einem ischämischen Schlaganfall

Kollegiatin: Jessica Fering

Betreuergruppe: Prof. Dr. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie; Prof. Dr. Ralph Lichtinghagen, Institut für Klinische Chemie; Dr. Ramona Schuppner, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Neurologie

Das Projekt wurde aus persönlichen Gründen von der Kollegiatin abgebrochen, und im 2. Jahrgang (2016/2017) von Till van Gemmeren übernommen (siehe 2.13)

1.11. Sonifikation von Armbewegungen in der Rehabilitation von Schlaganfall²

Kollegiatin: Nikou Nikmaram

Betreuergruppe: Prof. Dr. Eckart Altenmüller, Dr. Daniel S. Scholz, Institut für Musikphysiologie und Musiker-Medizin / HMTMH; Prof. Dr. Jens Rollnik **BDH-Klinik Hessisch Oldendorf**

Fachgebiet: Musik-Physiologie und Musikermedizin, Neurorehabilitation

Hintergrund und Fragestellung: Ziel des Projekts ist eine verbesserte Rehabilitation der Armmotorik durch Echt-Zeit-Verklanglichung von Armbewegungen bei Schlaganfallpatienten.

² Frau Nikmaram wurde an das Klin-StrucMed assoziiert. Das Projekt wurde aus den Mitteln des Projektleiters Prof. Altenmüller gefördert.

Durch am Arm angebrachte kleine Sensoren (XSENS) und mit einem neuen Leap Motion Sensor werden Greifbewegungen in Musik umgesetzt und dem Patienten rückgemeldet. Dadurch gelingt ihm eine auf musikalischen Gedächtnisspuren beruhende bessere Kontrolle der Armmotorik. Die Hardware erlaubt eine Anpassung der Bewegungsverklanglichung auf das jeweilige musikalische Vorlieben-Profil des Patienten.

Kohorte und Methodik: Wir haben mehrere klinische Studien durchgeführt, bei denen an insgesamt 81-Patienten in einem kontrollierten Prä-Post-Design die von uns entwickelte neuartige musikalische Verklanglichungs Rehabilitationstherapie während einer 15-tägigen Intervention à 20 Minuten pro Tag erprobt wurde. Erfasst wurden vor und nach der Intervention in einer Experimental- und einer Kontrollgruppe sowohl Bewegungsparameter als auch neuropsychologische Parameter, Lebenszufriedenheit und Stimmung.

Ergebnisse: In der ersten Studie (Scholz, D. S.; Rohde, S.; Nikmaram, N.; Brückner, H.-P.; Grossbach, M.; Rollnik, J. D. & Altenmüller, E. Sonification of arm movements in stroke rehabilitation – a novel approach in neurologic music therapy *Frontiers in Neurology*, 2016, 7) konnte gezeigt werden, dass die Experimentalgruppe signifikant weniger Gelenkschmerzen nach dem Training hat, als die Kontrollgruppe. Zudem zeigte sie eine größere Bewegungsflüssigkeit und einen Trend zur einen verbesserten Handfunktion. In der Leap Motion Sonifikationsstudie konnten wir demonstrieren, dass diese deutlich ästhetischer, extrem viel günstiger und praktischer in der Anwendung ist. Außerdem konnte hier ein Trend in der Musikgruppe zu einer größeren Bewegungsflüssigkeit nach dem Training gezeigt werden. Die EEG Daten zur audiomotorischen Kopplung befinden sich noch in der Auswertung („Comparison of two mobile motion-capture systems in musical sonification stroke rehabilitation therapy“ steht kurz vor der Einreichung).

Ausblick: Zunächst soll die zweite Publikation: Comparison of two mobile motion-capture systems in musical sonification stroke rehabilitation therapy fertig gestellt werden. Dann soll eine Zusammenführung mit den Ergebnissen aus dem Studienabschnitt am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung Tübingen stattfinden und somit das Hertie Gesamtprojekt „Cortexplorer“ abgeschlossen werden. Eventuell soll eine weitere EU Fördermittelbewerbung mit einer internationalen europäischen Forschergruppe erfolgen um Anschlussstudien zur musikalischen Sonifikationstherapie an größeren Kohorten durchführen zu können.

2. Projekte des 2. Jahrgangs (2016/2017)³

2.1.-Tx⁴ Emotionales Familienklima und Adhärenz nach Nierentransplantation

Kollegiatin: Laura Franke

Betreuergruppe: Prof. Dr. Tanja Zimmermann, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Prof. Dr. Mario Schiffer, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Fachgebiet: Psychosomatik / Nephrologie / Transplantationsmedizin

Hintergrund und Fragestellung: Non-Adhärenz nach Nierentransplantation (NTx) ist häufig und führt zu Abstoßungsreaktionen und Transplantatverlust.

³ Stand November 2017

⁴ IFB-Tx gefördert

Studien haben u.a. den Partnerschaftsstatus geschieden/ getrennt sein als Prädiktor für medikamentöse Non-Adhärenz nierentransplantierten Patienten identifiziert. Die aktuelle Studie erweitert diesen Befund, indem sie untersucht, ob auch das innerhalb einer Partnerschaft herrschende emotionale Klima, die soziale Unterstützung und die Beziehungsqualität einen Einfluss auf die subjektiven Einstellungen zu den Immunsuppressiva und damit auf die Adhärenz haben.

Kohorte und Methodik: Bei N=56 nierentransplantierten Patienten der Medizinischen Hochschule Hannover und ihren Partnern wurde der Zusammenhang zwischen den Einstellungen und Überzeugungen bezüglich der immunsuppressiven Medikation, der Zufriedenheit in der Partnerschaft, der subjektiv erlebten sozialen Unterstützung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Bei n = 36 heterosexuellen Paaren ist der Mann, bei n = 20 Paaren die Frau transplantiert worden.

Ergebnisse: Geschlechter- und Rollenunterschiede konnten identifiziert werden. Nierentransplantierte Frauen sind signifikant zufriedener in ihrer Beziehung als ihre Partner ($p = 0,01$), aber auch als nierentransplantierte Männer ($p = 0,02$) und deren Partnerinnen ($p = 0,02$).

Die Einstellungen zu den Immunsuppressiva werden je nach Geschlecht des Patienten durch verschiedene äußere Einflüsse geprägt. Negative Einstellungen bezüglich der immunsuppressiven Medikation sind bei Transplantierten beider Geschlechter assoziiert mit einer schlechteren mentalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p = 0,00$). Bei männlichen NTx-Patienten zeigt sich zusätzlich ein deutlicher Zusammenhang mit der subjektiv erlebten sozialen Unterstützung ($r = -.47$, $p = .00$) und der Beziehungsqualität ($r = -.42$, $p = .01$). Somit geht eine geringere soziale Unterstützung und niedrigere Zufriedenheit in der Partnerschaft einher mit negativeren Erfahrungen und Überzeugungen gegenüber der medikamentösen Therapie und einem erhöhten Risiko für Non-Adhärenz. Dieser Zusammenhang fand sich nicht bei NTx-Patientinnen.

Ausblick: Die Ergebnisse unterstreichen die Rolle des Partners für die Adhärenz nierentransplantierten Patienten. Um positive Einstellungen bezüglich der immunsuppressiven Therapie und damit die Adhärenz zu fördern, sollten Angehörige stärker in die Langzeittherapie nach NTx einbezogen werden. Der gezeigte Geschlechterunterschied betont, dass bei Non-Adhärenz nach individuellen negativen Einflussfaktoren gesucht werden muss, um das transplantierte Organ zu erhalten.

2.2.-Tx³ Analyse mikrostruktureller Veränderungen des Gehirns unter langfristiger Therapie mit Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation mittels quantitativer Magnetresonanztomografie (MRT)

Kollegiat: Lukas Goede

Betreuergruppe: Prof. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie; Dr. Henning Pflugrad; Klinik für Neurologie; Prof. Xiaoqi Ding, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Fachgebiet: Neurologie / Neuroradiologie / Transplantationsmedizin

Hintergrund und Fragestellung: Calcineurininhibitoren (CNI) gehören zu den meist genutzten Medikamenten der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation. Neurotoxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Frühphase nach Therapiebeginn treten bei bis zu 30% der Patienten auf. Dementsprechend können langfristige Auswirkungen auf die Struktur des Gehirns angenommen werden. Die bisherige Datenlage ist rar. Lewis und Howdle sowie Mattarozzi et al. berichten, dass Monate bis Jahre nach Transplantation bei den Patienten signifikante Beeinträchtigungen in der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung verglichen mit einer Kontrollgruppe vorliegen. Die Gruppe um Garcia-Martinez untersuchte 22 Patienten 6-12 Monate und 6-9 Jahre nach Lebertransplantation nach und beschreibt eine Korrelation zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Ausmaß lakunärer Marklagerläsionen. Die bisher vorliegenden Studien legen nahe, dass Calcineurininhibitoren auch langfristig neurotoxische Eigenschaften haben. Ziel dieses Projektes ist es, mögliche Langzeitauswirkungen der CNI auf die Mikrostruktur des Gehirns in vivo zu detektieren und zu beschreiben.

Kohorte und Methodik: 85 Patienten (mittleres Alter: 58 ± 10 Jahre, n=56 (66 %) männlich, Median=10 Jahre nach LTx), welche vor mindestens zwei Jahren eine Lebertransplantation erhalten haben sowie 31 geschlechts- und altersadjustierte Kontrollprobanden (mittleres Alter: 58 ± 8 Jahre, n=15 (48 %) männlich) wurden im MRT (3T) untersucht. Die Patienten wurden in Abhängigkeit ihrer CNI-Dosis in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: CNI free, CNI low, CNI standard. In den MRT-Aufnahmen wurden in 36 Regionen in grauer und weißer Substanz die relative Protonendichte, T2 Relaxationszeit, T2* Relaxationszeit sowie Diffusionseigenschaften (ADC= apparent diffusion coefficient und FA = fractional anisotropy) gemessen und zwischen den Gruppen verglichen.

Ergebnisse: In der statistischen Analyse konnten signifikante ($p < 0.05$) Gruppenunterschiede bezüglich der MR-Parameter zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden, insbesondere die Patienten mit CNI-freier Immunsuppression unterschieden sich von den gesunden Kontrollen. Messungen der Diffusionsparameter ergaben eine größere Diffusion in der parietalen weißen Substanz der CNI low Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Alle Patientengruppen zeigten gemessen in fraktionaler Anisotropie verglichen mit der Kontrollgruppe eine signifikant ungerichtete Diffusionsbewegung in der frontalen weißen Substanz.

Ausblick: Unsere Ergebnisse weisen auf mikrostrukturelle Veränderungen des Gehirns unserer Patienten nach Lebertransplantation hin. Derzeit werden die MRT-Daten mit klinischen und immunologischen Daten abgeglichen, um mögliche Einflussfaktoren neben der CNI-Therapie zu erfassen. Die MRT-Ergebnisse wurden bereits auf 2 internationalen Kongressen vorgestellt. Eine Publikation mit der vollständigen statistischen Auswertung der Daten ist derzeit in Arbeit.

2.3. Langzeit-Auswirkungen einer Nieren-Lebend-Spende auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Spender (NEUROKID-Studie)

Kollegiatin: Marie Mikuteit

Betreuergruppe: Prof. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie; Prof. Faikah Güler, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Prof. Martina de Zwaan, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Fachgebiet: Neurologie / Nephrologie / Psychosomatik und Psychotherapie / Transplantationsmedizin

Hintergrund und Fragestellung: Die Nierenlebenspende hat einen Anteil von 25-30% an den Nierentransplantationen in Deutschland. Über das Langzeit-Outcome der Spender ist bisher wenig bekannt. Dies gilt insbesondere für eventuelle Einflüsse auf Kognition, Psyche und Lebensqualität. Ziel der Studie ist zu untersuchen, ob sich Nierenlebenspendener diesbezüglich von gesunden Kontrollen unterscheiden. Des Weiteren soll untersucht werden, ob eine schlechtere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung mit einer schlechteren Nierenfunktion bzw. einer schlechteren Lebensqualität einhergeht.

Kohorte und Methodik: Alle 391 Nieren-Spenderinnen und Spender an der MHH aus den Jahren 2003 -2012 wurden zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Ausschlusskriterien waren ein Alter >70 Jahren, ZNS-wirksame Medikation, neurologische oder psychiatrische Erkrankung sowie eine Sprachbarriere. Die ersten 60 Patienten, die teilnehmen wollten und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden schließlich mittels Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests (Aufmerksamkeitstest-Batterie von Zimmermann und Fimm, Test d2, Wort-Bild-Gedächtnistest, Recurring Figures, Complex Figures, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) untersucht, und füllten Selbsterhebungsbögen zur Lebensqualität (SF 12) und Fatigue-Symptomatik (MFI-20) aus. Die Ergebnisse wurden mit den jeweiligen Normen und den Daten eines nach Alter und Schulbildung angepassten Kollektivs gesunder Probanden verglichen. Zusätzlich wurde die Nierenfunktion (eGFRCDK-EPI) direkt nach Spende und bei Studienteilnahme erfasst.

Ergebnisse: 56,8 % der untersuchten SpenderInnen waren Frauen. Das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei $58,2 \pm 6,9$ Jahren, seit der Spende waren im Mittel $96,8 \pm 37,9$ Monate vergangen. Die eGFR hatte sich von im Mittel $59,9 \pm 10,9$ ml/min unmittelbar nach der Spende auf $61,3 \pm 9,7$ ml/min bei Studienteilnahme gebessert. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung, Fatigue und körperliche (KSK) sowie psychische (PSK) Lebensqualität der SpenderInnen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den neuropsychologischen Parametern oder den SF12 Scores und der aktuellen eGFR. Die Ergebnisse der kognitiven Tests waren negativ ($r = -0,43$; $p = 0,001$) mit der Schulbildung in Jahren korreliert, was auf eine Kompensation negativer Effekte der Nierenpende auf die Hirnfunktion durch eine höhere kognitive Reserve hinweisen könnte.

Ausblick: Die Ergebnisse der Studie wurden auf dem Kongress der Deutschen Transplantationsgesellschaft in Bonn im Oktober 2017 als Poster präsentiert. In Frontiers in Psychiatry erschien bereits der Artikel „Adaptive Personality traits among living kidney donors“ (Iris Pollmann, Marie Mikuteit, Mariel Nöhre, Karin Weissenborn, Faikah Güler, Martina de Zwaan) aus einem Parallelprojekt zum Dissertationsprojekt, an dem die Kollegiatin beteiligt war. Die Publikation des Dissertationsprojektes ist in Arbeit.

2.4. Prävalenz und Ausprägungsgrad einer Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

Kollegiatin: Leonie Ebel

Betreuergruppe: Prof. Dr. Martina de Zwaan, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; Prof. Dr. Susanne Petri, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Psychosomatik und Psychotherapie; Neurologie

Hintergrund und Fragestellung: Phänotypische und neurobiologische Ähnlichkeiten weisen auf eine mögliche Verbindung zwischen den Krankheitsbildern ALS und ADHS hin. Hierzu zählen

eine erhöhte sportliche Aktivität, häufige Schädel-Hirn-Traumata, Defizite in Exekutivfunktionen und glutamaterge Hyperaktivität bei dopaminergem Hypoaktivität in beiden Patientengruppen. In dieser Studie wurde das erste Mal die Häufigkeit und Ausprägung von ADHS bzw. ADHS-typischen klinischen Symptomen bei Patienten mit ALS retrospektiv untersucht. Diagnose und Symptomschwere von ADHS in der Kindheit und im Erwachsenenalter wurden betrachtet. Es wurde der Frage nachgegangen, inwieweit ADHS ein prädisponierender Faktor für die Entstehung einer ALS im höheren Lebensalter sein könnte und ob ALS-Patienten eine höhere Prävalenz an adulten ADHS-Symptomen im Vergleich zu Kontrollgruppen aufweisen. Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit Morbus Parkinson (MP). Des Weiteren wurde ein Vergleich zu einer repräsentativen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung gezogen.

Kohorte und Methodik: Die Untersuchung der klinischen Stichproben und der Bevölkerungsstichprobe erfolgte mittels validierter Selbstbeurteilungsbögen zur Erfassung von ADHS-Symptomen im Kindes- (WURS-k) und Erwachsenenalter (ADHS-SB) und zur Erfassung von exzessivem Sporttreiben (EDS-21). Die Daten aus der Bevölkerungsstichprobe wurden mit Hilfe eines Markt- und Sozialforschungsinstituts (USUMA, Berlin) erhoben. Insgesamt wurden 104 ALS-Patienten und 52 MP-Patienten eingeschlossen und mit Daten von 2069 Teilnehmern aus der Stichprobe der Allgemeinbevölkerung verglichen, wobei alle Teilnehmer unter 30 Jahren ausgeschlossen wurden.

Ergebnisse: Die Auswertung ergab eine signifikant niedrigere Prävalenz einer kindlichen ADHS bei ALS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Zwischen Patienten mit MP und der Allgemeinbevölkerungsstichprobe ergaben sich keine Unterschiede. Für die Prävalenzraten einer adulten ADHS zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die weitere Auswertung des ADHS-Selbstbeurteilungsbogens im Erwachsenenalter ergab bei den ALS-Patienten und MP-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant geringere Werte in der Subskala „Aufmerksamkeitsdefizit“. Die Auswertung der Summenwerte des EDS-21 Fragebogens ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings ergab sich ein signifikant höherer Wert für die Subskala „time“ bei Patienten mit ALS und MP, was bedeutet, dass die klinischen Stichproben verglichen mit der Bevölkerungsstichprobe mehr Zeit mit sportlichen Aktivitäten im Erwachsenenalter verbracht haben.

Ausblick: Zusammenfassend kann man anhand der vorliegenden Ergebnisse annehmen, dass ADHS bei Patienten mit ALS nicht häufiger, sondern sogar seltener vorkommt als in der Allgemeinbevölkerung. Im Gegenteil dazu bietet die Untersuchung erste Anhaltspunkte dafür, dass es phänomenologische Ähnlichkeiten zwischen Patienten mit ALS und MP geben könnte, wie ein geringeres Aufmerksamkeitsdefizit im Erwachsenenalter (vor Erkrankungsbeginn) und eine erhöhte sportliche Aktivität. Das Manuskript zur Arbeit wurde kürzlich zur Publikation angenommen (Ebel L et al. Lack of an association between attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Journal of the Neurological Sciences.

2.5. Kardiales und intra-abdominelles Fettgewebe bei Patienten mit Schizophrenie

Kollegiat: Julian Ruppert

Betreuergruppe: Prof. Dr. Kai G. Kahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; PD Dr. Dagmar Hartung, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Fachgebiet: Psychiatrie / Radiologie

Hintergrund: Patienten mit Schizophrenie zeigen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine um Faktor 2-3 erhöhte Mortalität, die sich zu großem Teil auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückführen lässt. Als Ursache für die erhöhte Anfälligkeit schizophrener Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen werden verschiedene Faktoren diskutiert wie beispielsweise die erhöhte Inzidenz des Metabolischen Syndroms und von Diabetes Mellitus Typ2, ungesunde Lebensführung und Nebeneffekte der antipsychotischen Medikation. Neuere Untersuchungen der um das Herz befindlichen Fettkompartimente, die als perikardiales Fettgewebe bezeichnet werden, belegen eine starke Verbindung zwischen dem Volumen dieser Kompartimente und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Auch intra-abdominelles Fettgewebe zeigt eine deutliche Verbindung zu dieser Art von Erkrankungen. Perikardiales Fettgewebe wurde bisher trotz hoher Relevanz für die für schizophrene Patienten bedeutenden kardiovaskulären Erkrankungen noch nicht untersucht.

Kohorte und Methodik: In unserer Studie wurde das perikardiale- und intraabdominelle Fettgewebsvolumen von 31 Patienten mit diagnostizierter Schizophrenie mittels MRT Untersuchung bestimmt und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich wurde über Herzechokardiographie, Körpermessungen und einen Fragebogen ein kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten erstellt.

Ergebnisse: Die von uns untersuchten Patienten zeigten ein deutlich erhöhtes perikardiales Fettgewebsvolumen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren selbst nach Korrektur für BMI, Alter und Geschlecht signifikant. Auch intra-abdominelles Fettgewebe stellte sich als im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, jedoch nicht signifikant erhöht, heraus. (Publikation eingereicht: Ruppert et al., European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience). Zwei weitere Publikationen, die aktuell von mir aus diesem Datensatz erstellt werden, befassen sich mit der erhöhten Nebennierengröße schizophrener Patienten und der reduzierten Muskelmasse in dieser Gruppe.

Ausblick: Der Nachweis von erhöhtem perikardialem und intra-abdominalem Fettgewebsvolumen in dieser Patientengruppe liefert einen Beitrag zum besseren Verständnis der erhöhten Anfälligkeit schizophrener Patienten für kardiovaskuläre Erkrankungen, da wir zeigen konnten, dass schizophrene Patienten unabhängig von BMI eine zur gesunden Kontrollgruppe unterschiedliche Fettverteilung zu Ungunsten kardiovaskulärer Gesundheit aufweisen. Da Sporttherapie diese Gewebsvolumina reduzieren, und somit die Mortalität schizophrener Patienten senken könnte, regt das Ergebnis unserer Studie die Integration von Sporttherapie in das multimodale Therapiekonzept schizophrener Patienten an.

2.6. Nicht-invasive Diagnostik und Vorhersage des Therapieansprechens der Autoimmunhepatitis

Kollegiat: Finn Christoph Derben

Betreuergruppe: Prof. Michael P. Manns, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Prof. Ulrich Baumann, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen; Dr. Richard Taubert, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Dr. Elmar Jaeckel, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Fachgebiet: Innere Medizin – Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund und Fragestellung: Eine histologisch sichtbare Entzündung der Autoimmunhepatitis führt zu einem Progress des Leberschadens und wird von den klinischen Routineparametern (AST, ALT) nicht sensitiv genug detektiert. So entsteht die Notwendigkeit der Erforschung nicht-invasiver Biomarker, die im Vergleich zu Leberbiopsien risikoärmer und günstiger sind. Stratifizierungskriterien für Therapieauslassversuche untersuchen wir durch ROC-Analysen klinischer Verlaufsdaten und histologische Immunphänotypisierungen der B- und T-Zellzusammensetzung. PatientInnen, die die Standardtherapie nicht vertragen, werden auf eine Zweitlinientherapie umgestellt, die aufgrund mangelnder Vergleichsdaten nicht klar in den Leitlinien definiert wird. Den klinischen Verlauf und die T- und B-Zellzusammensetzung dieser PatientInnen untersuchen wir ebenfalls.

Kohorte und Methodik: Die Untersuchung nicht-invasiver Biomarker wurde in einer prospektiven Beobachtungsstudie an 43 PatientInnen durchgeführt, während die Kohorte der 47 PatientInnen vor Therapieauslassversuch um 7 weitere in einer Kooperation mit dem Universitätsklinikum Eppendorf erweitert wurde und 42 PatientInnen unter Zweitlinientherapie identifiziert wurden. Die Ergebnisse der M30 Apoptosen®[®], M65®[®] und M65 EpiDeath®[®] ELISAs und der Human Alpha-Glutathion S-Transferase- und Kynurenin-Assays werden mit der histologischen Inflammation verglichen. Die Mehrfarben-Immunfluoreszenzfärbung zur histologischen Immunphänotypisierung basiert auf monoklonalen Antikörpern, die gegen CD4, CD8 und FoxP3 bei T-Zellen bzw. CD79a bei B-Zellen gerichtet sind.

Ergebnisse: Das Paper zur nicht-invasiven Inflammationsdiagnostik, in welchem sich v.a. der M65®[®] ELISA als vielversprechendes potentiell klinisches Diagnostikum darstellte, ist geschrieben und wird eingereicht. Die Auswertung der Therapieauslassversuche wird zunächst als Abstract beim „International Liver Congress 2018“ eingereicht, bevor das Manuskript vervollständigt wird. Die Untersuchungen der Zweitlinientherapie werden im Anschluss abgeschlossen.

Ausblick: Der Einsatz von Assays, die nicht-invasiv die histologische Inflammation detektieren, könnte Leberbiopsien im klinischen Alltag ablösen. Diese vielversprechenden Ergebnisse müssen aufgrund der Tatsache, dass die Autoimmunhepatitis den Status einer „Orphan Disease“ innehat, in anderen Kohorten reproduziert werden. Die Arbeiten zu Therapieauslassversuchen und Zweitlinientherapie werden zur Stratifizierung und damit einhergehend zur Identifikation von HochrisikopatientInnen beitragen.

2.7. Post-transplant metabolisches Syndrom nach pädiatrischer Nieren-, Leber-, Lungen- und Stammzelltransplantation

Kollegiatin: Ricarda Blöte

Betreuergruppe: Prof. Dr. Dr. Anette Melk, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen; PD Dr. Bernhard M. W. Schmidt, M. Sc. (Clin. Epi.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Fachgebiet: Pädiatrie – Transplantationsmedizin

Hintergrund und Fragestellung: Das Metabolische Syndrom (MS) vereint kardiovaskuläre Risikofaktoren (RF) wie abdominelle Adipositas, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus. In bisherigen Erwachsenenstudien trat das MS häufig nach adulter

Organtransplantation auf und war zudem mit post-transplant Morbidität und reduzierter Transplantatfunktion assoziiert. Ob transplantierte Kinder- und Jugendliche ebenfalls empfänglicher für metabolische Abnormitäten sind, bleibt kontrovers. Zielsetzung unserer Studie war die Evaluation der Prävalenz des MS und dessen Komponenten nach pädiatrischer Organ- und Stammzelltransplantation und der Vergleich zur Erkrankungshäufigkeit in einer gematchten europäischen Normalpopulation.

Kohorte und Methodik: In einer prospektiven, multizentrischen, cross-sectionalen Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir die Prävalenz des MS (≥ 3 RF) und dessen Einzelkomponenten bei 110 pädiatrischen Patienten nach Nieren- (NTx), 42 nach Lungen (LuTx), 82 nach Leber- (LTx) und 61 nach Stammzelltransplantation (ScTx). Aus der nationalen Kohorte des Kinder- und Jugendsurvey (KiGGS, $n = 1.475$) erfolgte ein 1:5 Matching nach Alter und Geschlecht.

Ergebnisse: Verglichen mit der entsprechenden KiGGS-Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz des MS in allen 4 Transplant-Kohorten ($p \leq 0,007$): 43% ($n = 18$) nach LuTx, 39% ($n = 43$) nach NTx, 16% ($n = 13$) nach LTx und 13% ($n = 8$) nach ScTx. Somit wies jeder vierte pädiatrische Patient (28%) nach Transplantation mindestens eine Dreifach-Risikokonstellation auf. Die MS Gesamtprävalenz betrug hingegen bei nicht-transplantierten Gleichaltrigen nur 4%. Zur Immunsuppression erhielten transplantierte Patienten mit MS verglichen mit Patienten ohne MS signifikant häufiger Steroide (55% vs. 29%, $p < 0,001$), Calcineurininhibitoren (88% vs. 78%, $p 0,038$), sowie mTOR-Inhibitoren (31% vs. 15%; $p 0,002$). Die Studienergebnisse werden als Manuskript zeitnah in einem Transplantationsjournal veröffentlicht (*Titel: Prevalence of Metabolic Syndrome Components in Pediatric Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients in Comparison to European Matched Controls*). Vorgesehen ist eine Anschlusspublikation, welche die Prävalenz des MS vor bzw. nach solider Organtransplantation zeigt und die Bedeutung der Transplantation auf die Entwicklung des MS beleuchtet (*Titel: Prevalence of Metabolic Syndrome Prior and After Pediatric Kidney-, Lung-, and Liver Transplantation*).

Ausblick: Es konnte gezeigt werden, dass pädiatrische Transplantatpatienten, insbesondere nach NTx und LuTx, häufiger ein MS entwickeln und dementsprechend einem höheren Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen ausgesetzt sind. In der post-transplant Nachsorge ist demzufolge eine spezielle Berücksichtigung der modifizierbaren Risikofaktoren hinsichtlich Diagnostik und Therapie erforderlich.

2.8. Zur Rolle moderner echokardiographischer Verfahren zur Prädiktion supraventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit „embolic stroke of undetermined source“ (ESUS)

Kollegiatin: Saskia Biber

Betreuergruppe: PD Dr. Udo Bavendiek, Klinik für Kardiologie und Angiologie; Prof. Dr. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie; Dr. Jan-Thorben Sieweke, Klinik für Kardiologie und Angiologie; Dr. Gerrit Maximilian Große, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Innere Medizin – Kardiologie und Neurologie

Hintergrund und Fragestellung: Trotz umfangreicher Diagnostik bleibt die Ursache eines Schlaganfalls in ca. 25% der Fälle ungeklärt. Bei einem Großteil dieser Patienten zeigt sich ein embolisches Infarktmuster in der cerebralen Bildgebung (ESUS), das eine möglicherweise kardiale Genese des Hirninfarkts vermuten lässt. Geringe Detektionsraten von Vorhofflimmern

(VHF) in dem leitliniengerechten 24h-Langzeit-EKG(LZ-EKG) sowie fehlende weitere Diagnostik hinsichtlich VHF führen dazu, dass als Sekundärprävention nur ein kleiner Teil der Patienten mit ESUS eine orale Antikoagulation (OAK) erhält. Ziel dieses Projektes war es, unter Verwendung moderner echokardiographischer Parameter Prädiktoren des Auftretens von supraventrikulären Tachykardien, insbesondere Vorhofflimmern, an einem Patientenkollektiv mit ESUS zu identifizieren.

Kohorte und Methodik: Wir analysierten echokardiographische Parameter von 177 Patienten während ihres stationären Aufenthaltes im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen, kontrollierten Studie und verglichen diese mit den Ergebnissen prolongierter LZ-EKGs hinsichtlich des Auftretens von bisher nicht diagnostiziertem Vorhofflimmern.

Ergebnisse: In 18,6% der Patienten mit ESUS konnten wir im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein neu-aufgetretenes Vorhofflimmern detektieren. Wir identifizierten die echokardiographischen Parameter atriale Konduktionszeit (PA-TDI), Linksatrialer Volumenindex (LAVI)/a` und Strain Rate Parameter a (SRa) als Parameter zur unabhängigen Prädiktion von VHF bei ESUS-Patienten. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem verlängerten PA-TDI eine außerordentlich höhere Detektionsrate von VHF im LZ-EKG innerhalb der ersten 48 Stunden hatten verglichen mit denen ohne verlängerten PA-TDI (Abstract: *S. Biber et al., European Heart Journal (2017) 38 (Supplement), 887*; Publikation: in Erstellung)

Ausblick: Mit den identifizierten Echokardiographie-Parametern wird in weiterführender Arbeit ein Score zur Prädiktion von Vorhofflimmern entwickelt, der in weiteren Kohorten validiert werden soll. Basierend auf den Ergebnissen des Projektes soll die Indikation der oralen Antikoagulation durch echokardiographische Parameter in Kombination mit Biomarkern in einer prospektiven Studie eruiert werden.

2.9. DNA-Methylierung dopaminerger Gene bei Patienten mit dem Gilles-de-la Tourette-Syndrom im Verlauf

Kollegiatin: Ann-Sophie Höing

Betreuergruppe: Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Prof. Dr. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie, Prof. Dr. Helge Frieling, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie;

Fachgebiet: Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Neurologie

Hintergrund und Fragestellung: Das Gilles de la Tourette-Syndrom (TS) ist eine neurologisch-psychiatrische Erkrankung, die durch das kombinierte Auftreten von motorischen und vokalen Tics gekennzeichnet ist. Noch immer ist die zugrundeliegende Ursache unbekannt, auch wenn von einer Beteiligung des dopaminergen Systems ausgegangen wird. Auch sind bisher keine Biomarker bekannt, die prognostische Aussagen zum Verlauf oder Ansprechen auf die Therapie erlauben. Epigenetische Untersuchungen legen nahe, dass chemische Veränderungen der DNA - wie DNA- Methylierungen - an der multifaktoriellen Entstehung des TS beteiligt sein könnten. Das Ziel dieser Studie war es, bei einer größeren Gruppe von Patienten mit TS kinetische Messungen der DNA-Methylierung des Dopamintransporter-(DAT)-Gens im Verlauf durchzuführen, um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den spontanen Schwankungen der Tics und der DNA-Methylierungsrate des DAT-Gens besteht.

Kohorte und Methodik: In dieser Follow-up Studie wurden 39 von 51 Patienten, die bereits an einer Erstuntersuchung in 2012 bzw. 2013 teilgenommen hatten (Müller-Vahl K R, et al.; 2017. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene. J. Psychiatr. Res. 86: 1–8.) in einem Abstand von 3 bis 4 Jahren im Hinblick auf Tic-Schwere und Methylierungsrate des DAT-Gens re-evaluiert. Die Tic-Schwere (Yale Global Tic Severity Scale) sowie die Methylierungsraten (Bisulfite Sequencing, ESME (epigenetic sequencing methylation) Software) wurden zu beiden Zeitpunkten mit den gleichen Methoden ermittelt und miteinander verglichen.

Ergebnisse: Anders als wir erwartet hatten, zeigten unsere Analysen, dass die Methylierungsraten des DAT Gens über diesen Zeitraum von etwa 3-4 Jahren erstaunlich stabil waren, so dass wir vermuten müssen, dass es keinen kausalen Zusammenhang zwischen Schwankungen der DNA Methylierung und der Tic-Symptome gibt. Wir konnten allerdings zeigen, dass sich die DNA-Methylierung der CpG Position m1041 des DAT-Gens, anders als die der anderen CpG-Positionen des DAT Gens, in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf der Tic-Schwere der Patienten stark unterscheidet. Patienten deren Tics sich verbessert haben, wiesen eine signifikant höhere Methylierung des CpG m1041 auf, als Patienten deren Tics unverändert geblieben sind oder sich sogar verschlechtert haben. In unserer Studie wurde demnach zum ersten Mal ein möglicher prognostischer Biomarker für den Verlauf von Tics charakterisiert.

Ausblick: Der ermittelte potentielle prognostische Biomarker der DNA-Methylierung des DAT-Gens könnte Klinikern die Möglichkeit geben, den Verlauf der Erkrankung oder das Ansprechen auf Therapien im Vorfeld abzuschätzen. Dies muss allerdings in größeren Kohorten bestätigt werden. Dafür wurde bereits eine Kooperation mit dem internationalen Projekt EMTICS (European Multicentre Tics in Children Studies: translating pre-clinical results into therapies) ins Leben gerufen. Im Rahmen dessen soll eine größere Anzahl an DNA-Proben von Patienten mit TS hinsichtlich der DNA-Methylierung mit den in dieser Studie verwendeten Methoden untersucht werden.

2.10. Einflussfaktoren auf die Häufigkeit und den Verlauf einer spontan bakteriellen Peritonitis bei Patienten mit Leberzirrhose

Kollegiat: Tammo Lambert Tergast

Betreuergruppe: Prof. Dr. Markus Cornberg, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Dr. Benjamin Maasoumy; Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; PD Dr. med. Sascha Davids, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Fachgebiet: Innere Medizin – Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund und Fragestellung Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist die häufigste Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites. Assoziiert mit einer hohen Morbidität und Mortalität ist es verwunderlich, dass es bisher in Deutschland wenig Daten zu dieser Erkrankung gibt. Weiter gibt es viele verschiedene Fragestellungen, die bisher nur unzureichend beantwortet sind: Welchen Einfluss haben bestimmte Medikamente (besonders Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und Beta-Blocker), Komorbiditäten (z.B. Diabetes) und zugrunde liegende Lebererkrankungen (besonders Hepatitis C) auf Inzidenz und Verlauf der SBP? Ziel dieses Projekts war es, eine große Patientenkohorte zu erheben und mit Hilfe retrospektiver Analysen oben genannte Fragen zu beantworten und weitere Arbeitshypothesen zu generieren, welche im Rahmen eines prospektiven Registers verifiziert werden können.

Kohorte und Methodik: In diesem Projekt wurde retrospektiv in Kooperation mit dem Data Warehouse eine große Patientenkohorte von 625 Patienten rekrutiert, die auf verschiedene Fragestellungen hin untersucht wurde.

Ergebnisse: Zunächst untersuchten wir den Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) auf die Inzidenz und den Verlauf von SBP. Wir konnten zeigen, dass PPI Einnahme in unserer Kohorte nicht mit einer erhöhten SBP Inzidenz assoziiert ist, aber den Verlauf einer SBP beeinflusst. Patienten mit PPI Einnahme hatten ein erhöhtes Risiko, innerhalb der ersten 28 Tage nach SBP Diagnose zu versterben. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass Patienten mit hohen PPI Dosen ein besonders hohes Risiko hatten, innerhalb der ersten 28 Tage zu versterben. Patienten ohne SBP hatten bei PPI Einnahme keine erhöhte Mortalität (Tergast et al., Manuskript eingereicht). Die nächste Untersuchung beschäftigte sich mit dem Einfluss von Diabetes Mellitus II (DM) auf die Inzidenz und den Verlauf von SBP. Hier konnten wir zeigen, dass Patienten mit DM ein erhöhtes Risiko für eine SBP haben. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass besonders Patienten mit einem hohen HbA1c ein hohes Risiko haben, innerhalb von 90 Tagen eine SBP zu entwickeln (Manuskript in Vorbereitung).

Ausblick: Mit Hilfe der Studienkohorte können in Zukunft noch viele weitere Fragestellungen beantwortet werden, wie beispielsweise die Rolle von Hepatitis C oder der Einfluss von β -Blockern auf die Inzidenz und den Verlauf von SBP. Darüber hinaus wurde ein weiteres Projekt mit der Studienkohorte erarbeitet, in der aktuelle Scores auf ihre Validität in Patienten mit Leberzirrhose und Infektion geprüft werden.

2.11. COPD Screening bei HIV-infizierten Patienten

Kollegiatin: Carina Breitenmoser

Betreuergruppe: Prof. Dr. Georg Behrens, Klinik für Immunologie und Rheumatologie; Dr. Alexandra Jablonka; Klinik für Immunologie und Rheumatologie; PD. Dr. Karen Olsson, Klinik für Pneumologie

Fachgebiet: Innere Medizin – Infektiologie und Pneumologie

Hintergrund und Fragestellung: Mit steigendem Lebensalter von HIV-infizierten Patienten werden altersbedingte Komorbiditäten und HIV-assoziierte Erkrankungen zu Behandlungsschwerpunkten in der Versorgung. Studien zufolge scheint die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bei HIV-Infizierten häufiger vorzukommen als in der Allgemeinbevölkerung. Um bereits an COPD erkrankte und Patienten mit hohem Erkrankungsrisiko früh zu erkennen, wäre es hilfreich, weitere Risikofaktoren für die COPD bei HIV-Infizierten zu identifizieren. Unklar bleibt bislang der Einfluss einer Pneumocystis-Pneumonie (PCP) auf die COPD Entwicklung. Zudem gibt es kaum Untersuchungen zur Häufigkeit eines hereditären Alpha-1-Antitrypsin-Mangels (AATM) als Risikofaktor für die COPD bei HIV-Infizierten. Primäres Ziel dieses Projektes war es, die Prävalenz von Ventilationsstörungen in einer unselektierten Kohorte von HIV-infizierten Patienten zu erheben. Ein weiteres Ziel war es, die Prävalenz des AATM in dieser Kohorte zu erheben und den Einfluss der PCP und des AATM auf die COPD Entwicklung zu evaluieren.

Kohorte und Methodik: Wir untersuchten prospektiv die Lungenfunktion von 623 HIV-infizierten Patienten während ihrer Vorstellung in der immunologischen Ambulanz. Zudem

wurde ein Fragebogen evaluiert, der Alpha-1-Antitrypsin-Spiegel im Serum bestimmt und in auserwählten Fällen eine Genotypisierung durchgeführt.

Ergebnisse: Wir stellten eine hohe Prävalenz von auffälligen Lungenfunktionsmessungen fest. Die häufigste Lungenfunktionseinschränkung stellte die Obstruktion dar. In der Evaluation von möglichen Risikofaktoren für die COPD zeigte sich, dass Patienten mit einer COPD signifikant älter, häufiger aktive Raucher sowie Passivraucher waren und häufiger beruflichen Noxen ausgesetzt waren als Patienten ohne COPD. Patienten mit einer COPD waren in der Vergangenheit nicht signifikant häufiger an einer PCP erkrankt als Patienten ohne COPD. Ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Serum kam bei 1.4% aller Patienten vor. Die Häufigkeit der Mangelallele unter den Genotypisierungen lag für das S-Allel bei 8% und das Z- Allel bei 6%. Viele Patienten mit auffälliger Spirometrie gaben keine Atemwegssymptome an und umgekehrt viele Patienten mit Atemwegssymptomen wiesen normale Lungenfunktionsparameter auf. Die Publikation der Ergebnisse ist in Vorbereitung.

Ausblick: Die hohe Prävalenz von obstruktiven Lungenfunktionsmessungen bestätigt ein hohes Vorkommen der COPD unter HIV-Infizierten und betont die Wichtigkeit von Interventionen, um die Erkrankungsrate zu senken und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Der große Anteil an Rauchern unter den obstruktiven Patienten spricht dafür, dass das Rauchen auch unter HIV-infizierten Patienten einen wichtigen Faktor in der Entstehung der COPD darstellt. Prävention im Bereich des Tabakkonsums könnte in diesem Kollektiv besonders effektiv die Erkrankungsrate senken. Ein hereditärer Alpha-1-Antitrypsin-Mangel konnte in dieser Kohorte nicht häufiger festgestellt werden als in der Allgemeinbevölkerung. Trotz der niedrigen Prävalenz des AATM in dieser Kohorte, sollte bei vorliegender COPD auch bei HIV-Infizierten an die Testung gedacht werden, um einer Rauchentwöhnungstherapie unter erkrankten Rauchern forcierter nachzugehen.

2.12. Klinische Ergebnisse und volkswirtschaftliche Folgen der OSG-Arthrodeese

Kollegiatin: Ines Gaedke

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ralph Gaulke, Klinik für Unfallchirurgie, Dr. Ulrich Wiebking; Klinik für Unfallchirurgie, Prof. Torsten Witte, Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Fachgebiet: Chirurgie – Unfallchirurgie und Orthopädie

Hintergrund und Fragestellung: Der Verschleiß der Knorpeloberflächen, auch Arthrose genannt, kann in unterschiedlichen Ausprägungen jedes Gelenk des Körpers betreffen. In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene operative Behandlungsmethoden der Arthrose des oberen Sprunggelenkes entwickelt und angewendet, unter anderem die Versteifung des Gelenkes, auch genannt Arthrodeese. Bisher gibt es allerdings wenige Langzeitdaten zur Frage der Entwicklung von Arthrosen benachbarter Gelenke (Anschlussarthrose) nach OSG-Arthrodeese durch mechanische Überlastung zur Kompensation der fehlenden Sprunggelenkbeweglichkeit. Weiterhin ist die Frage nach der Länge der erreichten Schmerzreduktion ungeklärt und soll am Kollektiv der durchgeführten Fallstudie beantwortet werden. Ziel war es außerdem, das klinische Outcome der Patienten zu beurteilen und die Häufigkeit von operativen Sekundäreingriffen aufgrund von Pseudarthrose oder Anschlussarthrose nach OSG-Arthrodeese zu erfassen und zu evaluieren.

Kohorte und Methodik: Hierzu wurden 105 Patienten kontaktiert, die zwischen 1998 und 2015 in der unfallchirurgischen Klinik der MHH mit einer isolierten Arthrodeese des oberen Sprunggelenks behandelt wurden. 90 Patienten beantworteten verschiedene validierte Fragebögen bezüglich Ihrer Lebensqualität und der Funktion Ihres Fußes und 64 dieser Patienten nahmen zusätzlich an einer klinischen und radiologischen Untersuchung teil. Die durchschnittliche Follow-up Zeit beträgt 8,5 Jahre.

Ergebnisse: Knapp 60% unserer Studienpatienten haben über den Studienzeitraum eine Anschlussarthrose entwickelt und knappe 20% der Patienten haben sich aufgrund dieser erneut operieren lassen. 12,5% haben eine Pseudarthrose entwickelt, wovon 7,96 % einen weiteren operativen Eingriff benötigten. Patienten mit Anschlussarthrose im Subtalargelenk wiesen einen signifikant schlechteren AOFAS-Score auf als Patienten ohne Arthrose in Subtalargelenk. Patienten, die über 60 Jahre alt waren, wiesen signifikant schlechtere Schmerz-Scores auf als jüngere Patienten.

Ausblick: Mehr als die Hälfte unserer Studienpatienten hat eine Anschlussarthrose in einem benachbarten Gelenk entwickelt, jedoch hat nur ein Fünftel der Patienten eine weitere Operation in Anspruch genommen. Dies zeigt wie häufig Anschlussarthrosen sind und dass diese oft, aber nicht in allen Fällen, zu Schmerzen und weiteren Operationen führen.

2.13. Immunodepression und Infektionen nach akutem Schlaganfall – die Rolle der neutrophilen Granulozyten⁵

Kollegiat: Till van Gemmeren

Betreuergruppe: Prof. Dr. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie, MHH; Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen Institut für Klinische Chemie, MHH; Dr. Ramona Schuppner, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Neurologie

Hintergrund und Fragestellung: Aufgrund einer Schlaganfall-induzierten Immunodepression entwickeln sich innerhalb der ersten Woche nach dem ischämischen Infarkt häufig Infektionen, welche das klinische Outcome wesentlich beeinträchtigen können. Verlässliche Marker zur Beurteilung des Infektionsrisikos stehen jedoch gegenwärtig nicht zur Verfügung. Eine Dysfunktion der zellulären Immunantwort scheint mit der Infektionsrate assoziiert zu sein. Wir nahmen an, dass insbesondere eine reduzierte Funktion neutrophiler Granulozyten, gemessen anhand der Phagozytosefähigkeit und der Syntheseleistung von Sauerstoffradikalen, mit der Entstehung Schlaganfall-assoziiierter Infektionen in Zusammenhang steht.

Kohorte und Methodik: 95 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall und 24 altersangepasste gesunde Kontrollpersonen wurden in die prospektive Studie eingeschlossen. Es wurde die Funktion der neutrophilen Granulozyten, gemessen an der Fähigkeit zur Phagozytose und zur Produktion erregertoxischer Sauerstoffradikale, sogenannter oxidativer Bursts, an Tag 1 und in der Patientengruppe im Verlauf an Tag 3, 7 und 90 nach Symptombeginn durchflusszytometrisch bestimmt.

Ergebnisse: In der univariaten Analyse zeigte sich bei Patienten mit Infektion im Vergleich zu Patienten ohne Infektion eine reduzierte Intensität oxidativer Bursts bei Verwendung des Stimulus N-formyl-Met-Leu-Phe (fMLP) an Tag 1 ($p = 0,013$), sowie an Tag 3 ($p = 0,014$). Auch

⁵ Das Projekt wurde aus dem ersten Jahrgang (1.10) übernommen.

im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Patienten mit Infektion eine reduzierte Neutrophilenaktivität nach Stimulation mit fMLP, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,097$). In der binär-logistischen Regressionsanalyse zeigte sich eine unabhängige Assoziation der Intensität fMLP-induzierter oxidativer Bursts an Tag 1 ($p = 0,017$) und eines gebildeten Infektions-Risiko-Scores ($p < 0.001$) mit dem Auftreten einer Infektion. Eine eingeschränkte Funktion der neutrophilen Granulozyten steht mit dem Auftreten Schlaganfall-assoziiertes Infektionen in Zusammenhang und scheint unabhängig von bisher bekannten klinischen Faktoren zu sein, welche die Entstehung von Infektionen begünstigen. Ein Abstract zu diesen Ergebnissen wurde für die Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin (ANIM) im Februar 2018 eingereicht und inzwischen zur Posterpräsentation angenommen.

Ausblick: Ein Manuskript zu dieser Arbeit wird derzeit erstellt und soll bis 31.12.2017 eingereicht werden. Parallel wird an der Erstellung einer Monografie gearbeitet, die spätestens bis zum Abschluss des 2. Staatsexamens fertiggestellt sein soll.

3. Projekte des 3. Jahrgangs (2017/2018)⁶

3.1. Das mikrobielle Metagenom der Atemwege als Biomarker der Lungenerkrankung von Patienten mit Mukoviszidose

Kollegiatin: Margaux Gessner

Betreuergruppe: Prof. Dr. Burkhard Tümmler und Dr. Christian Dopfer, Klinik für Pädiatrische Pneumologie Allergologie und Neonatologie

Fachgebiet: Pädiatrie – Pneumologie

Hintergrund und Fragestellung: Zystische Fibrose (CF) ist die häufigste autosomale Genetikerkrankung der kaukasischen Bevölkerung, mit einer Häufigkeit von 1 : 3.000 Geburten. Der Mukoviszidose liegt ein Defekt des CFTR-Gen zugrunde, was den CFTR-Chlorid-Kanal beeinträchtigt. In den Atemwegen führt der Defekt des CFTR-Kanals zu Mukusobstruktion sowie Inflammation und chronischer Infektion. Die chronische Besiedlung der unteren Atemwege erfolgt typischerweise durch *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* und/oder Bakterien des Burkholderia cepacia Komplexes. Trotz einer stetigen Verbesserung der antibiotischen Therapie bleibt die Atemwegserkrankung der Hauptgrund von Morbidität und Mortalität der CF-Patienten. Durch kulturunabhängige Diagnostik konnte in den Atemwegen von CF-Patienten die Anwesenheit zahlreicher obligat und fakultativ anaerober Bakterienspezies nachgewiesen werden. Jedoch bleibt die Rolle dieser Bakterien und Bakteriengemeinschaften unklar. Mit diesem Projekt möchten wir den Zusammenhang zwischen dem klinischen Status eines Patienten und seinem Atemwegsmetagenom untersuchen, die Unterschiede zwischen den bakteriellen Gemeinschaften der oberen und unteren Atemwege sowie des Rachens veranschaulichen und die Rolle der Anaerobier in der CF-Lunge analysieren.

Kohorte und Methodik: Das bakterielle Metagenom wurde aus der gesamten DNA aus Nasal-lavage, Rachenabstrich, und induziertem Sputum von 71 Patienten der CF-Ambulanz sequenziert und analysiert. Klinischer Status der Patienten (FEV_1 und BMI) wurden anhand der europäischen CF-Register-spezifischen Krankheitsperzentile ermittelt. Assoziation zwischen Metagenomkomposition, Entzündungs- und klinischen Parametern wurden mittels supervisierter Analyse und Machine-Learning überprüft.

⁶ Stand November 2018

Ergebnisse: Diese Studie ist die größte bisher durchgeführte Metagenomanalyse an drei Habitaten für die CF. Krankheitsspezifische Perzentilen helfen dabei, einen Eindruck der Assoziation zwischen Bakterien und Krankheitsstatus festzustellen. Bei dem Vergleich zwischen oberen und unteren Atemwegen fällt auf, dass alle drei Kompartimente unterschiedlich sind, mit der Abwesenheit des typischen Keims *P. aeruginosa* in den Rachenabstrichen. Die bakteriellen Metagenome der einzelnen Patienten sind hochindividuell. Die bakterielle Last (Microbial Load) ist nicht mit dem Erkrankungsstatus assoziiert, jedoch sinkt die ökologische Diversität hin zur Monokultur eines einzelnen Keims im end-stage Disease. Infolge der maschinellen Klassifikation mit Random Forest, Heatmaps und Polykomponent Analyse, scheinen mikroaerophile Bakterien wie orale Streptokokken, *Veillonella*, *Rothia* und *Prevotella* mit einem milderem Krankheitsverlauf assoziiert zu sein. *Prevotella melaninogenica* ist mit einem milden Krankheitsverlauf assoziiert. (Nasal-lavage, $P = 0.043$; Sputum, $P = 0.035$).

Ausblick: Das Manuskript der Publikation wird zurzeit hergestellt.

3.2. Langzeitverlauf der Leber- und Milzelastizität bei HCV-Patienten nach erfolgter Interferon-freier antiviraler Therapie

Kollegiatin: Veronika Pietsch

Betreuergruppe: PD Dr. Andrej Potthoff und PD Dr. Katja Deterding, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Fachgebiet: Innere Medizin – Gastroenterologie und Hepatologie

Hintergrund und Fragestellung: Seit Januar 2014 stehen neue direkt-antiviral wirkende Substanzen (DAA) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion (HCV) zur Verfügung. Neben einem guten Nebenwirkungsprofil können bei den meisten Patienten Ausheilungsraten von >90% erreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich mit der Ausheilung der HCV-Infektion die Leberelastizität mittels transientser Elastographie (TE) bis 24 Wochen nach Therapieende deutlich verbessert, was am ehesten durch den Abfall der hepatischen Inflammation bedingt ist. Zurzeit ist unklar, wie sich die Leberfestigkeit bei Patienten mit ausgeheilter HCV-Infektion weiterentwickelt und welche Rolle die Leberelastographie zukünftig für den Langzeitverlauf nach HCV-Ausheilung spielen wird.

Kohorte und Methodik: In dieser Studie wurden die Daten von 143 Patienten 96 Wochen nach einer erfolgreichen Beendigung der antiviralen Therapie analysiert. Dabei wurden Leberelastizitätsmessungen mittels TE an Therapiestart (Baseline, BL), Follow-up Woche 24 (FU24) und Follow-up Woche 96 (FU96) durchgeführt. Weiterhin wurden an diesen Beobachtungspunkten laborchemische Leberfunktionsparameter erhoben und die nicht-invasiven Fibrosescores FIB-4 und APRI berechnet.

Ergebnisse: Nach einem starken Abfall der Leberelastizität bis FU24, konnte auch darüber hinaus bis FU96 ein signifikanter Abfall der Lebersteifigkeit bei der Gesamtkohorte beobachtet werden. Die Normalisierung der Transaminasen und die Verbesserung der Leberfunktionsparameter erfolgten größtenteils bis FU24. Im Gegensatz zur TE, zeigten der APRI und der FIB-4 Index keine Veränderungen an FU96. Da die sich die beiden Indices unter anderem aus den Transaminasen berechnen, welche sich schon an FU24 größtenteils normalisiert hatten, war dieses Ergebnis zu erwarten. Bei der Analyse verschiedener Subgruppen zeigte sich, dass Patienten mit und ohne Zirrhose in unterschiedlichem Maße

abfallen. So konnte vor allem bei Patienten mit Zirrhose bis FU24 ein starker Abfall der Leberfestigkeit beobachtet werden und auch im Langzeitverlauf zeigten Patienten mit Zirrhose weiterhin einen signifikant höheren Abfall als Patienten ohne Zirrhose. Die Zirrhose-Patienten lassen sich weiter in Patienten mit und ohne eingeschränkte Leberfunktion einteilen. Im Gegensatz zu den Patienten mit uneingeschränkter Leberfunktion, fiel die Lebersteifigkeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Langzeitverlauf nicht weiter signifikant ab. Bei 17% der Patienten stiegen die TE-Werte im Langzeitverlauf sogar wieder an. In der multivariaten Analyse waren ein niedriges Δ TE zwischen BL und FU24 sowie erhöhte AST-Werte an FU24 mit der die Wahrscheinlichkeit eines Anstiegs der TE-Werte an FU96 assoziiert.

Ausblick: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Leberelastizitätsmessungen auch im Langzeitverlauf nach HCV-Ausheilung noch sinnvoll sind. So lassen sich Patienten identifizieren, die auch nach HCV-Ausheilung langfristig ein erhöhtes Risiko für eine voranschreitende Fibrosierung der Leber haben. Dafür ist es jedoch wichtig zukünftig neue TE-Schwellenwerte für ausgeheilte Patienten zu definieren, da die hepatische Inflammation bei diesem Kollektiv keinen Einflussfaktor mehr darstellt.

3.3. Genotyping goes bedside- Identifikation und klinische Translation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Kollegiatin: Maylin Widjaja

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ruthild Gisela Weber, Institut für Humangenetik; Prof. Dr. Susanne Petri, Klinik für Neurologie; Dr. Alma Osmanovic, Klinik für Neurologie

Fachgebiet: Humangenetik – Neurologie

Hintergrund und Zielsetzung: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und die hereditäre spastische Paraplegie (HSP) gehören zur heterogenen Gruppe der Motoneuronerkrankungen. Die HSP ist gekennzeichnet durch eine selektive Degeneration des 1. Motoneurons, während bei der ALS ein kombinierter Zelluntergang der 1. und 2. Motoneurone stattfindet. Beide Motoneuronerkrankungen sind charakterisiert durch phänotypische, genetische und pathologische Gemeinsamkeiten. Während biallelische Mutationen im SPG7-Gen bekanntermaßen für die HSP Typ 7 ursächlich sind, wurden kürzlich erstmals heterozygote SPG7-Varianten bei ALS-Patienten beschrieben. Größere ALS-Kohorten wurden bisher jedoch noch nicht auf Varianten im SPG7-Gen und deren klinische Auswirkungen hin untersucht. In einer Voruntersuchung zu unserer Studie wurden mittels whole exome sequencing (WES) bei einer repräsentativen Gruppe von 23 ALS-Patienten rekurrent seltene heterozygote SPG7-Varianten nachgewiesen. Die Ziele unserer Studie waren, die Prävalenz seltener SPG7-Varianten in europäischen ALS-Patienten zu eruieren und die Phänotypen der identifizierten SPG7-Variantenträger detailliert zu charakterisieren.

Methoden: Mittels Sanger Sequenzierung wurden alle kodierenden Exons und angrenzenden splice sites des SPG7-Gens bei weiteren 191 ALS-Patienten auf Varianten hin untersucht. Der Effekt einer identifizierten splice site Variante wurde auf RNA-Ebene überprüft. Die von Varianten betroffenen Aminosäuren wurden in einem Kristallstrukturmodell visualisiert. Alle 214 ALS-Patienten der Kohorte wurden ausführlich klinisch, elektrophysiologisch und neuroradiologisch charakterisiert, um die Phänotypen von Patienten mit und ohne SPG7-Variante vergleichen zu können. Verfügbare kraniale MRT-Bilder der SPG7-Variantenträger

wurden im Hinblick auf ALS-, Frontotemporale Demenz (FTD)- und HSP-assoziierte Muster analysiert.

Ergebnisse: Durch WES und zielgerichtete Sequenzierung des SPG7-Gens wurden bei neun von 214 ALS-Patienten (4,2%) europäischen Ursprungs seltene heterozygote, als pathogen vorhergesagte Varianten identifiziert. Alle identifizierten SPG7-Varianten waren zuvor mit HSP und zwei Varianten bereits mit ALS assoziiert worden. Alle betroffenen Aminosäuren waren hochkonserviert und in der funktionell wichtigen AAA+ Domäne von SPG7 lokalisiert. Die Analyse der klinischen Daten zeigte eine große Variation an Phänotypen, wobei bei den identifizierten SPG7-Variantenträgern mit sporadischer ALS gehäuft HSP ähnliche Symptome und ein langsam progressiver Phänotyp beobachtet wurden. Darüberhinaus zeigte sich bei den neun SPG7-Variantenträgern signifikant häufiger die Verlaufsform des Flail-arm-Syndroms als bei den Patienten ohne SPG7-Variante. Neuroradiologisch fanden sich bei einigen der SPG7-Variantenträgern in den kranialen MRT-Bildern FTD- und HSP-assoziierte Muster mit Hinweisen auf eine Balkenatrophie.

Ausblick: Die Studienergebnisse deuten auf eine Rolle von seltenen heterozygoten pathogenen SPG7-Varianten als genetische Risikofaktoren der ALS mit einem distinkten Phänotyp hin. Weitere experimentelle Analysen zum Verständnis des zugrundeliegenden Pathomechanismus von SPG7-Varianten bei der ALS werden benötigt. Darüberhinaus ist insbesondere bei der sporadischen ALS zu erwarten, dass Umweltfaktoren und weitere genetische Risikofaktoren bei der noch größtenteils unbekanntem multifaktoriellen Ätiologie zusätzlich von Bedeutung sind. Die Untersuchung großer ALS-Kohorten mit den aktuellen Sequenzieretechnologien wird zur Identifizierung weiterer Risikogene führen, die Einblicke in die komplexen Pathomechanismen der ALS liefern und zukünftig neue Therapieansätze eröffnen könnten.

3.4. Die Auswirkung des NMDA-Rezeptor1- Antikörperstatus auf das Langzeit-Outcome von Schlaganfallpatienten

Kollegiatin: Nadine Renée Deutsch

Betreuergruppe: Prof. Dr. Karin Weissenborn, Klinik für Neurologie, Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich, Klinische Neurowissenschaften, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen

Fachgebiet: Neurologie

Hintergrund und Fragestellung: In aktuellen Studien ist die Seroprävalenz von NMDAR1-Autoantikörpern bei Schlaganfallpatienten mit intakter Bluthirnschranke mit einer kleineren Infarktgröße assoziiert. Dies könnte bedingt sein durch eine reduzierte exzitotoxische Reaktion nach dem Schlaganfall, da die NMDAR1 Autoantikörper als endogene Antagonisten an die NMDA Rezeptoren im geschädigten Hirngewebe binden. Langfristig jedoch, könnte die Bluthirnschrankenstörung zu einem stetigen Transfer peripherer NMDAR1 Antikörper ins Gehirn führen und somit eine Beeinträchtigung der Hirnfunktion verursachen. Wir nehmen an, dass Patienten mit positivem NMDA-Rezeptor-1 Antikörperstatus zum Zeitpunkt des Schlaganfalls im Vergleich zu Patienten mit negativem NMDA-Rezeptor-1 Antikörperstatus im Langzeitverlauf gehäuft eine niedrigere kognitive Leistungsfähigkeit und weitere neuropsychiatrische Komplikationen wie depressive Episoden, Fatigue, epileptische Anfälle und psychotische Störungen aufweisen.

Kohorte und Methodik: Es wurden 108 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall von August 2014 bis März 2017 in die prospektive Studie eingeschlossen. Im weiteren Verlauf wird der NMDA-Rezeptor-1 Antikörperstatus zum Zeitpunkt des Indexereignisses und im Langzeitverlauf nach 1 bis 3 Jahren analysiert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse für die NMDA-Rezeptor-1 Antikörper Analyse sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegend. Die Blutproben der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und nach 1-3 Jahren wurden am 20.04.2018 in Göttingen zur Analyse eingereicht. Im Rahmen eines internen Symposiums am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen wurden bereits die klinischen Daten mit Prof. Ehrenreich diskutiert.

Ausblick: Anfang Oktober 2018 werden die Ergebnisse der Blutproben voraussichtlich vorliegen. Anschließend soll die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgen. Je nach Ergebnislage soll ein Manuskript zu dieser Arbeit eingereicht werden. Parallel wird an der Erstellung einer Monografie gearbeitet, die spätestens im Laufe des Praktischen Jahres (voraussichtlicher Beginn Mai 2019) fertiggestellt sein soll.

3.5. Klinische und radiologische Ergebnisse nach operativ versorgter Außenknöchelfraktur Typ Weber B mit und ohne Verletzung der Syndesmose

Kollegiat: Michael Kohake

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ralph Gaulke, Klinik für Unfallchirurgie, , Prof. Dr. Torsten Witte, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Dr. Ulrich Wiebking; Klinik für Unfallchirurgie

Fachgebiet: Unfallchirurgie - Klinische Immunologie und Rheumatologie

Hintergrund und Fragestellung: Das obere Sprunggelenk (OSG) stellt die Verbindung zwischen dem Unterschenkel und Fuß dar. Die Außenknöchelfrakturen werden nach Weber in 3 Typen eingeteilt: Die Typ B-Frakturen liegen auf der Höhe der Syndesmose, einer stabilen Bandverbindung zwischen distaler Fibula und Tibia. Nach der Osteosynthese des Knochens ist die Sprunggelenkgabel wieder stabil. Zerreißt die Syndesmose, so wird die Sprunggelenkgabel mit einer Stellschraube zwischen Fibula und Tibia gesichert, bis die Syndesmose geheilt ist. Nach 6-8 Wochen wird die Stellschraube wieder entfernt. Im Falle einer Verletzung des Außenknöchels entstehen durch die Behandlung und Arbeitsunfähigkeit hohe gesundheitsökonomische Belastungen. Zudem resultierten langfristige Probleme durch posttraumatische Instabilitäten und/oder Arthrosen. Ziel dieser Studie war es, klinische und radiologische Ergebnisse von Patienten nach Weber-B-Frakturen mit und ohne Syndesmosenverletzung zu vergleichen.

Kohorte und Methodik: 60 Patienten, die zwischen 2006 und 2016 in der Unfallchirurgischen Klinik der MHH mit einer isolierten Außenknöchelfraktur mit und ohne Beteiligung der Syndesmose des oberen Sprunggelenks behandelt wurden, wurden klinisch nachuntersucht. Zusätzlich erfolgte die Beantwortung verschiedener Fragebögen sowie die Anfertigung eines Röntgenbildes. Klinische und radiologische Scores wurden erhoben.

Ergebnisse: Alle klinischen und radiologischen Scores zeigten nahezu identische Messwerte in beiden Kollektiven. Die zusätzliche Verletzung der Syndesmose war nicht mit einem schlechteren Patientenoutcome vergesellschaftet. Lediglich die Range-of-Motion, speziell die Dorsalextension im OSG, war signifikant schlechter bei Patienten mit Syndesmosenverletzung.

Patienten mit stabiler Syndesmose erreichten durchschnittlich fünf Grad mehr als Patienten mit Syndesmoseninstabilität. Die Ergebnisse wurden in einem Paper zusammengetragen. Die Einreichung erfolgt in Kürze.

Ausblick: Die Ergebnisse dieser Studie helfen, Prognosen nach Weber-B-Frakturen präziser stellen zu können und damit Patienten frühzeitig auf das Resultat der Operation wahrheitsgemäß vorbereiten zu können. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die Behandlung einer Syndesmosenverletzung, mit Hilfe einer temporär eingebrachten Stellschraube, die Funktion des oberen Sprunggelenkes adäquat wiederherstellen kann.

3.6. Retrospektive Paaranalyse zur Wundheilung nach Dehnungslappenplastik im Vergleich zur Spalthauttransplantation - eine klinische Studie

Kollegiatin: Jette Kern

Betreuergruppe: Prof. Dr. Ralph Gaulke, Klinik für Unfallchirurgie; Dr. Friederike Weidemann, Klinik für Unfallchirurgie; Prof. Dr. Torsten Witte, Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Fachgebiet: Unfallchirurgie - Klinische Immunologie und Rheumatologie

Hintergrund und Fragestellung: Nach einer unfallchirurgischen Operation verbleiben oft große Weichteildefekte, die mit einer einfachen Naht nicht verschließbar sind. Eine Möglichkeit zum Verschluss ist die Spalthauttransplantation. Dabei wird eine dünne Hautschicht von ca. 0,3 mm an einer anderen Körperstelle gehoben, durch viele kleine Einschnitte vergrößert und dann auf den Weichteildefekt transplantiert. Das kosmetische Ergebnis wird oft nicht als zufriedenstellend empfunden und es verbleiben Sensibilitätsstörungen und eine erhöhte Vulnerabilität im transplantierten Bereich. Eine in der Medizinischen Hochschule Hannover seit mehreren Jahren praktizierte Alternative ist die Dehnungslappenplastik. Dabei wird eine unter Spannung stehende Naht durch mehrere 0,5 cm lange Schnitte mit dem Skalpell entlastet, welche entlang der Spannungslinien der Haut durchgeführt werden. Ziel der Studie war es, die funktionellen Ergebnisse beider Verfahren sowie die Patientenzufriedenheit bezüglich der Narbe zu vergleichen sowie Unterschiede in den Komplikationsraten herauszufinden.

Methodik/Patienten: Wir untersuchten 55 Patienten in der unfallchirurgische Poliklinik. Davon hatten 26 Patienten eine Spalthauttransplantation und 29 Patienten eine Dehnungslappenplastik erhalten. Die körperliche Nachuntersuchung umfasste eine Hautdicken- und -elastizitätsmessung, zwei Sensibilitätstests sowie eine Messung des Bewegungsumfangs der benachbarten Gelenke. Die Messungen an der Haut wurden jeweils an der operierten Seite sowie an der Gegenseite an innerhalb und außerhalb des Narbenareals gelegenen Punkten durchgeführt. Die Erhebung der Patientenzufriedenheit erfolgte mit vier Fragebögen. Von diesen umfasst ein Fragebogen einen Untersucherteil.

Ergebnisse: Die Einschätzung der Narbenqualität erzielte sowohl von den Patienten als auch vom Untersucher in der Gruppe der Dehnungslappenplastik signifikant bessere Ergebnisse als in der Gruppe der Spalthauttransplantation. Außerdem bewies ein Großteil der Dehnungslappenplastikpatienten eine intakte Sensibilität im operierten Gebiet, wohingegen die Spalthauttransplantationspatienten im operierten Areal keine intakte Sensibilität zeigten. Die Hautdicke war im Narbenareal in der Gruppe der Spalthauttransplantation signifikant geringer als in der Gruppe der Dehnungslappenplastik. Es lässt sich ein Trend erkennen, dass die Spalthauttransplantation eine höhere Komplikationsrate hat.

Ausblick: Unsere Studie zeigt, dass die Dehnungslappenplastik bessere Ergebnisse erzielt hinsichtlich Patientenzufriedenheit und einigen Outcome-Parametern. Damit stellt die Dehnungslappenplastik eine gute Alternative zur Spalthauttransplantation dar, welche jedoch von der Größe des Defektes begrenzt wird. Eine prospektive Studie mit erst vor kurzem operierten Patienten und Klassifikation nach verschiedenen Defektformen könnte interessante und weiterführende Ergebnisse hinsichtlich der Narbenreifeung beider Verfahren bringen.

3.7. Der Einfluss von Depression auf den Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (PSYCHonHEART)

Kollegiatin: Brit Fillies

Betreuergruppe: PD Dr. Mechthild Westhoff-Bleck, Klinik für Kardiologie und Angiologie; Prof. Dr. Kai G. Kahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Fachgebiet: Kardiologie und Angiologie/ Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Hintergrund und Fragestellung: In den letzten Jahrzehnten ist die Anzahl Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern enorm gestiegen, da immer mehr Erkrankte das Kindheitsalter dank der intensiven chirurgischen und internistischen Therapie überleben. So rückt die Frage der Lebensqualität und der psychischen Gesundheit dieser Patienten folgerichtig stärker in den Fokus.

Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern haben eine erhöhte Prävalenz von Depression. Depressionen beeinflussen die Lebensqualität und den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen negativ. Die Auswirkungen hiervon bei dieser speziellen Patientengruppe sind bisher unbekannt. Es stellt sich insbesondere die Frage, ob die Diagnose einer Depression die Prognose verändert beziehungsweise einen schlechteren Krankheitsverlauf vorhersagt.

Kohorte und Methodik: Die PSYCHonHEART-Studie umfasst 150 Patienten. Diese wurden im Jahre 2013/14 in die Studie eingeschlossen von denen 120 Patienten vollständig in das vier Jahres follow-up aufgenommen werden konnten. Fünf Studienteilnehmer sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Die restlichen Studienteilnehmer wurden telefonisch kontaktiert. Zur prospektiven Analyse des Einfluss psychischer Faktoren, insbesondere der Depression, auf den Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern wurde erneut ein strukturiertes klinisches Interview (SKID) durchgeführt. Zudem fand eine psychometrische Untersuchung mittels Self-Ratings und untersucherbasierten Ratings und Fragebögen statt. Der kardiale Status wurde mithilfe von Belastungsergometrie, Echosonografie, Langzeit-EKG und speziellen Laboruntersuchungen des Blutes erfasst. Alle Parameter liegen somit als Verlaufsdaten vor. Die Kohorte wurde mittels des psychischen Status bei der Ersterhebung in eine depressive Gruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Außerdem wurde zusätzlich eine Auswertung mit dem derzeitigen psychischen Status und den Gruppenwechslern von depressiv zu nicht-depressiv und andersherum, sowie derer die ihren psychischen Status beibehalten angefertigt.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass im 4-Jahres Katamnesezeitraum die Mortalität der depressiven signifikant höher lag als bei den nicht depressiven Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. 4 von 45 Depressiven, also 9%, sind verstorben, während die Mortalität in der mehr als doppelt so großen Kontrollgruppe bei nur 1% lag.

Die depressive Kohorte raucht mehr, hat einen höheren BMI und macht weniger Sport. Dies spiegelt sich auch in den kardiologischen Belastungsmessungen wieder, die als primärer Outcome-Parameter zur Erfassung des Verlaufs der kardialen Grunderkrankung dient. Hier erreichen die psychisch Gesunden eine höhere Watt/kg-Leistung. Besonders zu beachten ist, dass die im Beobachtungszeitraum von depressiv zu nicht-depressiv gewechselten Studienteilnehmer ihre vor vier Jahren bestehende Leistungsfähigkeit aufrechterhalten konnten, während alle anderen Studienteilnehmer ihre Leistungsfähigkeit verschlechterten. Die zu beiden Zeitpunkten depressiven und die neu an einer Depression erkrankten Studienteilnehmer verschlechterten ihre Leistungsfähigkeit am stärksten. Die gleichen Entwicklungen lassen sich für die Lebensqualität der Betroffenen darstellen.

Ausblick: Unsere Ergebnisse zeigen die Relevanz eines gezielten Screening auf Depression bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. Eine solche Diagnostik sollte regelmäßig in allen Zentren für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern stattfinden. Gleichzeitig müssen unsere Ergebnisse in größeren Kohorten bestätigt werden, um auch die Auswirkungen von psychiatrischen Therapien berücksichtigen zu können. Ebenso ist die Kausalität der Ursachen-Wirkung noch nicht geklärt. So sollte daran geforscht werden, ob die Depression die Herzerkrankung verschlechtert oder aber sie der Ausdruck der verschlechterten Herzerkrankung ist.

3.8. Cravingreaktionen auf visuelle Nahrungsstimuli und Entscheidungsverhalten unter Ambiguitätsbedingungen bei Patienten mit morbidem Adipositas

Kollegiat: Marek Lescher

Betreuergruppe: Prof. Dr. Astrid Müller, Klinik für Psychosomatik; Prof. Dr. Tilmann Krüger, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Dipl.-Stat. Theodor Framke, Institut für Biometrie

Fachgebiet: Psychosomatik und Psychotherapie

Hintergrund und Fragestellung: In letzter Zeit ist das Konzept der "Food Addiction" immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus gerückt. Verschiedene Studien haben versucht herauszufinden, ob Food Addiction mit verschiedenen Arten von substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen verglichen oder gleichgesetzt werden kann und konnten zeigen, dass die Prävalenz bei Menschen mit extremer Adipositas, welche eine Adipositaschirurgie anstreben, besonders hoch zu sein scheint. Die Ziele dieser Studie waren zu untersuchen, ob PatientInnen mit Adipositas, welche vor bariatrischer Operation stehen, auf visuelle Nahrungsstimuli Cravingreaktionen entwickeln und herauszufinden, ob diese mit ihrem Entscheidungsverhalten interferieren. Zur besseren Einschätzung der Ergebnisse wurden die Untersuchungen zur Beantwortung der Fragestellung ebenfalls mit gesunden KontrollprobandInnen durchgeführt.

Kohorte und Methodik: Es wurden insgesamt 125 PatientInnen und 65 gesunde KontrollprobandInnen eingeschlossen und jeweils in zwei Subgruppen 1 und 2 randomisiert. Diese durchliefen zwei unterschiedliche Testversionen.

Das Entscheidungsverhalten wurde durch eine modifizierte computergestützte Version der Iowa Gambling Task (IGT) gemessen, in welcher die Testpersonen mit nahrungsrelevanten Stimuli konfrontiert wurden. Zuvor suchten sie sich aus sieben vorgegebenen

Nahrungsmittelkategorien eine aus, welche sie subjektiv als appetitlich und Essverlangen auslösend beurteilten (Appet). Eine weitere standardisierte Gruppe aus 20 Gemüsebildern wurde als neutrale, nicht-appetitive (Non-Appet) Kategorie vorgegeben. In der ersten IGT-Version für die Subgruppen 1 wurden die 20 semi-individualisierten Appet-Bilder auf den zwei vorteilhaften Kartenstapeln (C und D) und die 20 Non-Appet-Bilder auf den beiden unvorteilhaften Kartenstapeln (A und B) platziert. In der zweiten Version für die Subgruppen 2 wurden die Appet-Bilder auf die unvorteilhaften (A und B) und die Non-Appet-Bilder auf die vorteilhaften (C und D) Kartenstapel gelegt.

Cravingreaktionen wurden über ein Bilderrating und Craving-Fragebögen erhoben. Außerdem wurden neben Fragen zur Soziodemographie, Größe und Gewicht standardisierte Fragebögen zu Food Addiction, Essstörungen, Depression und anderen Variablen, welche die Ergebnisse der Testung beeinflussen könnten, beantwortet.

Ergebnisse: Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Nahrungsmittelbildern in der Iowa Gambling Task das Entscheidungsverhalten der ProbandInnen signifikant beeinflusst hat. Dieses Phänomen tritt jedoch sowohl bei PatientInnen als auch bei den gesunden KontrollprobandInnen auf. Interessanterweise wählten alle Gruppen über den kompletten Zeitverlauf eher die Gemüse-Stimuli, egal welche Version der IGT sie spielten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die PatientInnen ein höheres Craving auf die appetitlichen Stimuli zeigten als die Kontrollen, und dieses deren Entscheidungsverhalten ebenfalls signifikant beeinflusste.

Ausblick: Unsere Untersuchung unterstreicht, dass Nahrungsmittelbilder für die Menschen einen sehr starken Stimulus darstellen, welcher rationales Entscheidungsverhalten beeinträchtigt. Durch das Aufzeigen von Entscheidungsdefiziten und Cravingreaktionen konnte eine Parallele zu Substanzgebundenen Abhängigkeitserkrankungen hergestellt werden. Da die Entscheidungsdefizite ebenfalls bei gesunden Kontrollen aufgetreten sind gibt es die Frage zu klären, inwiefern diese tatsächlich zur Erklärung der Entstehung und Aufrechterhaltung von Adipositas herangezogen werden können.

3.9. Die Rolle chemotaktischer Zytokine als mögliche Biomarker zur Identifikation vulnerabler Stenosen der Arteria carotis interna

Kollegiatin: Ricarda Stauß

Betreuergruppe: Prof. Dr. med. Karin Weißenborn, Klinik für Neurologie, MHH; Prof. Dr. med. Mathias Wilhelmi, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH
Fachgebiet: Neurologie, Gefäßchirurgie

Hintergrund und Fragestellung: Arterio-arterielle Embolien auf dem Boden einer atherosklerotischen Läsion der Arteria carotis interna (ACI) stellen eine wichtige Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls dar. Die sekundärprophylaktische Therapie umfasst die medikamentöse Behandlung und die Operation der Halsschlagader mittels Thrombendarterektomie. Im Hinblick auf die Indikationsstellung zur Operation von Patienten mit bislang asymptomatischer ACI-Stenose fehlen nach aktuellem Forschungsstand geeignete Biomarker, die eine Einschätzung der Vulnerabilität der Läsion und somit des individuellen Schlaganfallrisikos ermöglichen. Ziel dieser prospektiven Studie ist die Identifikation eines verlässlichen Biomarkers zur Detektion vulnerabler Carotisstenosen, um durch das Monitoring inflammatorischer Prozesse in der Gefäßwand die Patientenselektion für die Operation zu verbessern.

Kohorte und Methodik: Im Zeitraum von Juli 2017 bis August 2018 wurden 24 Patienten mit einer symptomatischen Carotisstenose und ipsilateralem Mediainfarkt sowie 26 Patienten mit bislang asymptomatischer ACI-Stenose eingeschlossen. Es erfolgten eine präoperative transcranielle Dopplersonographie der zur Stenose ipsilateralen Arteria cerebri media zur Mikroemboliedetektion, eine präoperative Blutentnahme sowie eine Blutentnahme zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nach 90 Tagen. Das OP-Präparat wurde zur histopathologischen Analyse der Plaquevulnerabilität asserviert. Die Analyse der Plasmakonzentration inflammatorischer Zytokine in den Blutproben erfolgt in Kooperation mit dem Institut für Transplantationsimmunologie der MHH.

Ergebnisse: Zum aktuellen Zeitpunkt liegen noch keine Ergebnisse vor.

Ausblick: Die Analyse der Blutproben sowie die histopathologische Analyse der OP-Präparate werden voraussichtlich bis November 2018 abgeschlossen sein, anschließend erfolgt die statistische Auswertung der erhobenen Daten. Es soll ein Manuskript verfasst werden, die Dissertationsschrift soll bis zum 2. Staatsexamen eingereicht werden.

3.10. Untersuchungen zum Vorgefühl von Tics bei Patienten mit Gilles de la Tourette-Syndrom

Kollegiatin: Jana Essing

Betreuergruppe: Prof. Dr. Kirsten Müller-Vahl, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Prof. Dr. Ewgeni Jakobovski, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Dipl.-Stat. Theodor Framke, Institut für Biometrie

Fachgebiet: Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

Hintergrund und Zielsetzung: Das Tourette-Syndrom ist eine Erkrankung, die durch das Auftreten motorischer und vokaler Tics gekennzeichnet ist, die länger als ein Jahr vorliegen und zum ersten Mal vor dem 18. Lebensjahr aufgetreten sind. Das Vorgefühl ist ein Gefühl, das den Tics unmittelbar vorausgeht. Häufig wird es von den Patienten als Kribbeln, Spannungs-, Druck- oder Dranggefühl beschrieben.

Eine 1993 publizierte Studie kam zu dem Ergebnis, dass das Vorgefühl am häufigsten an Orten lokalisiert ist, an denen Tics relativ selten auftreten. Die aktuelle Studie diente unter anderem der Überprüfung der Replizierbarkeit der damaligen Ergebnisse.

Primäres Studienziel war die Überprüfung der Lokalisation des Vorgefühls vor Tics bei Patienten mit Tourette-Syndrom und anderen chronischen Tic-Störungen. Sekundäre Ziele waren die Erfassung der Qualität und Veränderlichkeit des Vorgefühls, auch in Abhängigkeit von einer Behandlung und Begleiterkrankungen, die für das Tourette-Syndrom typisch sind.

Kohorte und Methodik: Bei der Studie handelte es sich um eine prospektive Querschnittsstudie. Wir erhoben Daten von 305 Teilnehmer mittels Online-Fragebogen. Neben den Fragen zum Vorgefühl wurden Basisdaten zur Person erhoben. In zusätzlichen Selbstbeurteilungsbögen wurden zudem Merkmale wie die Lebensqualität, möglicherweise bestehende Komorbiditäten (Zwangs-, und Angststörung, Depression und ADHS) und die Ausprägung des Tourette-Syndroms erfasst.

Die Auswertung der Hauptzielgröße (Lokalisation des Vorgefühls) erfolgte zunächst deskriptiv, mit der absoluten und relativen Häufigkeit der unterschiedlichen Merkmalausprägungen.

Erwartete neue Erkenntnisse: Primäre Fragestellung war die Lokalisation des Vorgefühls vor den Tics durch grafische, computergesteuerte, qualitative Analyse. Wir nahmen an, dass die 1993 durchgeführte Studie nicht replizierbar sei und das Vorgefühl nicht am häufigsten an Körperstellen auftritt, an denen Tics relativ selten sind.

Nach bisherigem Auswertungsstand konnten wir unsere Hypothese bestätigen. Das Vorgefühl tritt am häufigsten an den Körperstellen auf, an dem auch der Tic auftritt. Darüber hinaus konnten wir frühere Ergebnisse bezüglich der generellen Häufigkeit des Vorgefühls vor Tics replizieren. Zudem fanden wir heraus, dass komplexen Tics häufiger ein Vorgefühl vorausgeht als einfachen Tics.

Weiterhin stellten wir fest, dass das Vorgefühl am häufigsten als ein Gefühl der Spannung beschrieben wird.

Zum heutigen Zeitpunkt sind wir dabei, weitere Auswertungen vorzunehmen.

Ausblick: Bei den neu gewonnenen Erkenntnissen handelt es sich um Grundlagenforschung, die zu einem besseren Verständnis des Tourette-Syndroms und des Vorgefühls beitragen. Die Ergebnisse haben insbesondere Konsequenzen für Therapieansätze im Bereich der Verhaltenstherapie des Tourette-Syndroms.

3.11.-Tx⁷ Biomarker für oxidativen Stress im Kontext von akutem Nierenversagen nach Nierentransplantation – oxidativer Stress bei Lagerung von Blutprodukten

Kollegiat: Julian Doricic

Betreuergruppe: Prof. Dr. Faikah Güler, Klinik für Nephrologie; Prof. Dr. Stephan Immenschuh, Institut für Transfusionsmedizin; Prof. Dr. Andreas Leffler, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Fachgebiet: Nephrologie/ Transfusionsmedizin/ Anästhesie

Hintergrund und Fragestellung: Das akute Nierenversagen (AKI) ist eine häufige Komplikation nach Organtransplantation.

Besonders Lungen-, Herz- und Lebertransplantationen gehen oft mit einem signifikanten Blutverlust und der Notwendigkeit von Bluttransfusionen einher. Obwohl die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten (EKs) lebensrettend sein kann, können durch Lagerung und Zellularung toxische Degradationsprodukte, wie freies Hämoglobin (fHb), freies Häm und Eisen entstehen, welche eine akute Organdysfunktion begünstigen können.

Diese Studie vergleicht die systemische Häm-Freisetzung bei Patienten nach orthotoper Herz Transplantation (HTx), nach Nieren- (NTx) und Lungen-Transplantation (LuTx).

Methodik: Patienten, die an der Medizinischen Hochschule Hannover eine NTx (n=29), LuTx (n=18) oder HTx (n=6), hatten, wurden in eine prospektive klinische Studie eingeschlossen und erhielten Blut- und Urinentnahmen prä-OP, sowie nach 6, 12 und 24 Stunden und an Tag 3 und

⁷ durch IFB-Tx gefördert

7. Das freie Häm mittels Apo-Peroxidase Assay quantifiziert und mit klinischen Parametern wie Laktatdehydrogenase (LDH), sowie Kreatinin und eGFR (nach CKD-EPI) korreliert

Ergebnisse: Besonders nach HTx war ein exzessiver Anstieg an freiem Häm in der Zirkulation bereits n 30min nach Op nachweisbar (präoperativ $9 \pm 7,6$ post-OP: 17255 ± 3418 nmol/l). Die LDH stieg ebenfalls stark an (präoperativ 278, post-OP: 834 - 4539 U/L). Die Inzidenz an AKI lag bei 60% und war besonders deutlich bei Patienten mit komplizierten Operationen und einer hohen Anzahl an transfundierten EKs (bis zu 24 EKs intraoperativ). Nach LuTx zeigten sich nur eine geringe systemische Häm-Freisetzung und diese Patienten erhielten auch wesentlich weniger EKs während der Operation. Bei NTx wurde die Gabe von EKs nicht benötigt und auch hier zeigte sich nur eine geringe Häm-Freisetzung, obwohl die kalte Ischämiezeit bis zu 20 Stunden betrug.

Ausblick: Unsere Studie zeigt, dass eine HTx zu einer exzessiven Freisetzung von Häm führen kann, das mit LDH-Anstieg und AKI korreliert. Freies Häm ist vasoaktiv und ein starker Induktor des Komplementsystems. Vermutlich führt die Kombination aus EK-Gabe sowie der Einsatz der Herz- Lungen-Maschine bei Htx zu einer Aggravierung der freien Häm-Bildung mit Einfluss auf die renale Hämodynamik. Neue Strategien zur Messung von freiem Häm in gelagerten EKs, bevor diese dem Patienten transfundiert werden, könnten die Patientensicherheit verbessern und sollten in weiteren klinischen Studien evaluiert werden.

3.12. -Tx⁵ Psychischer Distress und Dyadisches Coping bei Paaren mit Kunstherz (DyadicHeart)

Kollegiatin: Finja Jünemann

Betreuergruppe: Prof. Dr. Tanja Zimmermann, Klinik für Psychosomatik; Prof. Dr. Christoph Bara, HTTG-Chirurgie

Fachgebiet: Psychosomatik und Psychotherapie/ Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie

Hintergrund und Fragestellung: Kunstherzimplantationen gewinnen immer mehr an Bedeutung, nicht zuletzt aufgrund des fortwährenden Organspendermangels. Kunstherzen sind ein Pumpensystem, das an die Herzspitze implantiert wird, um die Pumpfunktion des Herzen zu unterstützen. Sie dienen zum einen zur Überbrückung bis zur Herztransplantation (Bridge-to-transplant), zum anderen als endgültige Unterstützung. Kunstherzen müssen extern mit Strom versorgt werden, das heißt ein Kabel (Driveline) führt aus dem Bauchraum zu externen Akkus, die regelmäßig gewechselt und aufgeladen werden müssen. Wir vermuteten eine daraus resultierende psychische Belastung, nicht zuletzt resultierend aus der Abhängigkeit von einer externen Stromquelle. Die Lebensgefährten, die oft einen Teil der Pflege übernehmen, sind häufig in Sorge, und Vorstudien zeigen auch bei ihnen eine psychische Belastung. In unserer Studie war nun das Ziel, die psychische Belastung, die Lebensqualität (LQ) und die Beziehungsqualität von Patient und Partner nach Kunstherzimplantation zu untersuchen.

Kohorte und Methodik: Wir baten erwachsene Kunstherzpatienten und Patientinnen im Rahmen eines regulären Kontrolltermins, an unserer Studie teilzunehmen, wenn sie seit mindestens 3 Monaten ein Kunstherz hatten und mindestens 1 Jahr in einer festen Partnerschaft gelebt haben. Hierzu erstellten wir ein Fragebogenpaket, das soziodemographische Komponenten, psychische Faktoren (Lebensqualität vor und nach Implantation, Angst, Depression, posttraumatische Belastungsstörung, Progressionsangst, Selbstbild), die

Partnerschaft (Beziehungsqualität, dyadisches Coping) und Sexualität abfragte, und sowohl von Patienten und Patientinnen und deren Lebensgefährten ausgefüllt wurde. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass die männlichen Patienten im Schnitt von der Kunstherzimplantation im Bezug auf die psychische LQ profitieren. Die Änderung der physischen LQ der Patienten scheint jedoch stark abhängig von der physischen LQ vor der Implantation zu sein. Patienten mit einer überdurchschnittlichen (im Bezug auf die Kohorte) physischen LQ vor Implantation (Gruppe 1) gaben eine signifikant schlechtere LQ nach Implantation an. Patienten mit unterdurchschnittlicher physischen vor Implantation (Gruppe 2) hatten nach Implantation eine deutlich signifikant verbesserte LQ im Vergleich zu vor der Implantation und im Vergleich zu Gruppe 1 nach Implantation. Außerdem konnten wir zeigen, dass sich jüngere weibliche Partnerinnen psychisch signifikant mehr beeinträchtigt fühlen als ältere Partnerinnen.

Des weiteren zeigten wir, dass sich ein Großteil der Patienten und Partner mehr Aufklärung über Sexualität nach Kunstherzimplantation gewünscht hätte. Die sexuelle Funktionsfähigkeit der Patienten wurde von den Partnerinnen durchschnittlich als schlecht eingeschätzt, was wir in einen Zusammenhang mit einem schlechten Selbstbild der Patienten und psychischer LQ von Patient und Partner bringen konnten.

Ausblick: Unsere Ergebnisse zeigen auf, dass eine Kunstherzimplantation die Lebensqualität von Patienten und Partnern beeinflusst und für beide eine psychische Belastung darstellt. Unsere erhobenen Daten sollen noch auf weitere signifikante Zusammenhänge untersucht werden.

Allerdings rufen unsere bisherigen Ergebnisse dazu auf, mehr Aufklärung zur Sexualität nach Kunstherzimplantation zu betreiben und ein größeres Augenmerk auf die psychische Situation der Partnerinnen zu haben.

3.13-Tx⁵ Der Einfluss von biologischen Alterungsmarkern auf Prävalenz und Persistenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und subklinischem Organschaden bei Patienten nach pädiatrischer Lebertransplantation

Kollegiat: Hannes Wilke

Betreuergruppe: Prof. Dr. Dr. Anette Melk, Dr. Imeke Goldschmidt, Prof. Dr. Ulrich Baumann
Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

Fachgebiet: Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen;
Transplantationsmedizin, Viszeralchirurgie

Hintergrund und Fragestellung: Kardiovaskuläre Veränderungen führen bei erwachsenen Patienten nach Organtransplantation zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Dass pädiatrische Lebertransplantat-Empfänger unter arteriellem Hypertonus und metabolischem Syndrom leiden, ist bekannt. Jedoch liegen nur wenig valide Daten zur Prävalenz von Arteriensteifigkeit, Atherosklerose und linksventrikulärer Masse (LVM) als Indikatoren subklinischen kardiovaskulären Schadens vor. In dieser Studie gilt es, diese Daten zu erheben, einen kardiovaskulären Phänotyp bei lebertransplantierten Kindern zu beschreiben und diesen in Verbindung mit biologischen Alterungsmarkern zu bringen.

Kohorte und Methodik: Wir rekrutierten und untersuchten 104 Patienten im Alter von fünf bis 19 Jahren nach pädiatrischer Lebertransplantation (LT) zwischen 2014 und 2018. Neben anthropometrischen und laborchemischen Daten ermittelten wir als Marker des frühen kardiovaskulären Schadens die Intima-Media-Dicke (IMT), die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und den Left-Ventricular-Mass-Index (LVMI). Die Telomerlänge diente als biologischer Alterungsmarker.

Ergebnisse: Wir konnten zunächst zeigen, dass Kinder nach pädiatrischer LT eine hohe Rate kardiovaskulärer Risikofaktoren (RF) und subklinischem Organschaden aufweisen. Neben klassischen RF (Übergewicht, Hypertonus, Dyslipidämie, Nierenschaden) identifizierten wir auch nicht-klassische (Mikroinflammation, Anämie) mit einer individuellen Prävalenz der einzelnen RF von 5% (Übergewicht) bis hin zu 46% (Nierenschaden). In mehr als der Hälfte der Patienten konnten darüber hinaus subklinische kardiovaskuläre Schäden dokumentiert werden, für die wir den diastolischen Blutdruck, das Alter bei Transplantation, den Body-Mass-Index sowie die Grunderkrankung als unabhängige RF identifizieren konnten.

Ausblick: Nachdem wir den kardiovaskulären Phänotyp in unserer Kohorte beschrieben haben, gilt es abschließend darum, den Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Status und biologischem Alter zu überprüfen. Hier wollen wir der Fragestellung nachgehen, ob ein fortgeschrittenes biologisches Alter mit einem verschlechterten kardiovaskulären Status einhergeht und welche Ereignisse in der individuellen Krankheitsgeschichte (Grunderkrankung, Abstoßungsepisoden, etc.) das biologische Alter beeinflussen.

3.14-Tx⁵ Der Einfluss von biologischen Alterungsmarkern auf Prävalenz und Persistenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und subklinischem Organschaden bei Patienten nach pädiatrischer Lungentransplantation

Kollegiatin: Mareike Onnen

Betreuergruppe: Prof. Dr. Dr. Anette Melk, Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Dr. Nima Memaran Dadgar; Dr. Bernhard Schmidt, Klinik für Nephrologie; Dipl.-Stat. Theodor Framke, Institut für Biomedizin

Fachgebiet: Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Transplantationsmedizin, Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie

Hintergrund und Fragestellung: Bei erwachsenen Patienten nach Organtransplantation verursachen kardiovaskuläre (CV) Risikofaktoren einen hohen Grad an Morbidität und Mortalität. Obwohl CV Risikofaktoren eine ernstzunehmende Problematik nach pädiatrischer Lungentransplantation (LuT) darstellen, gibt es bisher keine Studien zu ihrem Einfluss auf voranschreitenden subklinischen Gefäß-, Herz- und Nierenschaden. Im Promotionsprojekt wurde deshalb die Prävalenz von CV Risikofaktoren und eines daraus resultierenden Endorganschadens in einer großen Kohorte lungentransplantierte Kinder erforscht werden.

Kohorte und Methodik: Bei 47 Kindern (5-18 Jahre; $2,0 \pm 1,9$ Jahre nach LuT) untersuchten wir CV Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Anämie) und mittels nichtinvasiver Messungen die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und die Intima-Media-Dicke (IMT) als Anzeichen für Arteriensteifigkeit bzw. Atherosklerose. Außerdem erfolgte eine Echokardiografie zur Beurteilung der linksventrikulären Masse (LVMI) und die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) mit der Schwartz-Formel. Bei 37 bzw. 28 Patienten führten wir bereits eine oder zwei Folgeuntersuchungen (FU) durch.

Ergebnisse: Die Prävalenz CV Risikofaktoren war hoch; 93% der Kinder leiden unter mindestens zwei CV Risikofaktoren zum Einschlusszeitpunkt. PWV-SDS und IMT-SDS waren bei 13% bzw. 33% der Patienten erhöht. Bei 31% der Kinder wurde eine erhöhte LVMI festgestellt und 50% wiesen zum Einschlusszeitpunkt eine eGFR <90 ml/min/1,73m² auf. Mittels einer longitudinalen Modellrechnung identifizierten wir weitere Prädiktoren einer veränderten PWV, IMT, LVMI und eGFR. Hervorzuheben ist der Effekt einer verbesserten Blutdruckeinstellung auf eine Verschmälerung der IMT.

Ausblick: Patienten nach pädiatrischer LuT leiden unter einer hohen Prävalenz CV Risikofaktoren, die sich bereits als signifikanter Endorganschaden widerspiegeln. Analysen der FU zeigen Persistenz und sogar Progression dieser Risikofaktoren und unterstreichen die Notwendigkeit, modifizierbare Zustände zu ermitteln, um die genannten Komorbiditäten in der Nachsorge nach LuT besser berücksichtigen zu können.