



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



DIE DEUTSCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIKA®

MRI News

März 2014



Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Neonatologie

Eine Frage, die Viele bewegt: Wie sicher ist die Hirntoddiagnostik?

Wann ist ein Mensch wirklich tot? Wie sicher ist die Hirntoddiagnostik? Kann es sein, dass in so einem sensiblen Bereich nicht genau gearbeitet wird? Solche Fragen bewegen zur Zeit viele Menschen. Wir haben daher zwei Spezialisten aus dem Klinikum rechts der Isar danach gefragt, welche Vorschriften bei der Hirntoddiagnostik zu beachten sind: Dr. Jürgen Schneider ist verantwortlicher Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie auf der Intensivstation IS2. Aufgrund seiner langjährigen intensivmedizinischen Erfahrungen auch mit Schwerstverletzten führt er seit vielen Jahren im gesamten Klinikum Hirntoddiagnostiken durch. Prof. Mark Mühlau ist Oberarzt in der Klinik für Neurologie. Er leitet das EEG-Labor der Klinik und führt häufig sowohl die EEG-Untersuchungen zur Hirntodbestimmung als auch die übrige Hirntoddiagnostik durch.

Wird eine Hirntoddiagnostik nur bei potentiellen Organspendern gemacht oder auch bei Patienten, die für eine Organspende nicht in Frage kommen?

Mühlau: Die Beziehung zwischen Hirntoddiagnostik und Organspende wird in der öffentlichen Diskussion leider oft unscharf dargestellt. Seit es die Intensivmedizin mit der Möglichkeit der künstlichen Beatmung gibt, stellt sich die Frage, wann ein Mensch wirklich tot ist. Außerhalb der Intensivmedizin steht der Tod des Menschen in ganz engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Ausfall der Funktionen von Herz, Kreislauf und Atmung. Unter intensivmedizinischer Therapie ist das nicht mehr eindeutig, da vor allem die Atmung mit Hilfe von Maschinen unterstützt wird, so dass auch das Herz weiterschlägt und der Kreislauf medikamentös aufrechterhalten wird.

Dieses Dilemma kann nur mit dem Konzept des Hirntodes aufgelöst werden: Die Grundlage des menschlichen Seins ist im Gehirn lokalisiert. Dazu zählen nicht nur höhere kognitive Funktionen, die der Hirnrinde zugeordnet werden (z.B. Bewusstheit und Sprache), sondern auch Funktionen, die im Hirnstamm lokalisiert sind wie z.B. die Spontanatmung. Der irreversible völlige Ausfall aller Hirnfunktionen ist mit dem menschlichem Sein unvereinbar, er bedeutet den Tod des Menschen. Dies ist in Deutschland wie auch in fast allen Ländern der westlichen Welt Gesetz. Daher wird eine Hirntoddiagnostik immer dann durchgeführt, wenn wir bei einem beatmeten Patienten davon ausgehen müssen, dass seine Hirntätigkeit geendet hat – dass er also gestorben ist. Mit Hilfe der Diagnostik muss diese Annahme dann bestätigt werden, um Gewissheit über Tod oder Leben zu haben. Erst dann können wir absolut sicher sein, dass wir die Geräte abschalten können, um nicht künstlich die Körperfunktionen eines toten Menschen auf unbestimmte Zeit aufrechtzuerhalten. Das geschieht auch im Sinne des Verstorbenen und seiner Angehörigen.

Schneider: Manche Patienten, bei denen der Hirntod festgestellt wurde, kommen dann für eine Organspende in Frage. So kann man sagen, dass eine Organentnahme zwar nie ohne Bestimmung des Hirntods erfolgt, eine Hirntoddiagnostik aber häufig auch ohne folgende Organentnahme. Bei uns am Klinikum führen wir beispielsweise im

Jahr circa 30 Hirntoddiagnostiken durch. Normalerweise werden dann nicht mehr als ein Drittel der Verstorbenen Organspender. Dabei ist wichtig, dass diejenigen Ärzte, die möglicherweise später im Rahmen einer Transplantation tätig werden, an einer Hirntodfeststellung nicht beteiligt sein dürfen. Diese gesetzlich vorgeschriebene strikte Trennung wird akribisch eingehalten.

Was sind das denn für Patienten, bei denen der Hirntod diagnostiziert werden muss?

Schneider: Es sind immer Patienten mit schweren Hirnschädigungen, die intensivmedizinisch behandelt werden. Die meisten, rund 80 Prozent, hatten eine Hirnblutung; es sind aber auch Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma darunter oder solche mit sekundären Schäden wie Sauerstoffmangel nach einer Wiederbelebung.

Was sind die Vorschriften für eine Hirntoddiagnostik?

Schneider: In Deutschland sind die 1997 erstellten Richtlinien der Bundesärztekammer rechtlich bindend. Das sind sehr detaillierte Regeln – man braucht einige Zeit und Erfahrung, um jede Einzelheit genau zu verstehen. Um hier am Klinikum ein einheitliches Vorgehen sicherzustellen, haben wir im Jahr 2010 ergänzend eine standardisierte Arbeitsanweisung (SOP) entwickelt, die natürlich den Richtlinien der Bundesärztekammer folgt.

Was wird bei einer Hirntoddiagnostik genau gemacht?

Mühlau: Die Diagnostik verläuft immer in drei Stufen. Zunächst müssen sowohl die betreuenden Ärzte der jeweiligen Station als auch die für die Hirntoddiagnostik zuständigen Ärzte die Voraussetzungen prüfen. D.h., sie müssen Grund zu der Annahme haben, dass eine schwere Hirnschädigung vorliegt und andere Ursachen für einen Ausfall der Gehirnfunktion wie z.B. Medikamente oder Unterkühlung ausgeschlossen werden können.

Im zweiten Schritt folgt eine klinische Untersuchung: Hier muss zunächst das Fehlen aller fünf Hirnstammreflexe nachgewiesen werden. Anschließend muss gezeigt werden, dass keine Spontanatmung des Patienten mehr vorliegt. Nur, wenn alle Ausfall-Symptome zweifelsfrei festgestellt wurden, folgt die abschließende dritte Stufe der Diagnostik, der Nachweis der Irreversibilität. Grundsätzlich sehen die Richtlinien der Bundesärztekammer hierfür zwei Möglichkeiten vor: Zum einen die Wiederholung der klinischen Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt, zum anderen eine apparative Untersuchung. Für letzteren Fall haben wir am Klinikum entschieden, in der Regel das EEG einzusetzen.

Wer ist für diese Diagnostik verantwortlich?

Schneider: Die Diagnostik muss von zwei Ärzten durchgeführt werden, die unabhängig voneinander urteilen. Die Richtlinien geben außerdem vor, dass beide Ärzte über eine „mehrjährige Erfahrung in der Intensivbehandlung von Patienten mit schweren Hirnschädigungen“ verfügen müssen. Entsprechend haben am MRI die Klinikdirektoren der Neurologie, Neurochirurgie und Anästhesie jeweils Oberärzte benannt, die zur Hirntoddiagnostik herangezogen werden.

Was ist, wenn bei der Diagnostik Fehler passieren?

Schneider: Wir sind uns der Verantwortung, die wir bei einer Hirntoddiagnostik haben, durchaus bewusst. Daher arbeiten wir alle äußerst gewissenhaft. Zudem haben wir alle langjährige Erfahrung und führen vergleichsweise häufig Hirntoddiagnostiken durch. Um theoretisch mögliche potentielle Fehlentscheidungen eines einzelnen Arztes auszuschließen, wird auch vom Gesetzgeber gefordert, dass zwei Ärzte unabhängig voneinander den Hirntod feststellen. Durch die vielfältigen, wiederholt durchgeführten Überprüfungen und Absicherungen der Diagnose wird absolut ausgeschlossen, dass jemand für hirntot erklärt wird, obwohl er es nicht ist.

Mühlau: Um den hohen Standard, den wir hier am Klinikum haben, auch unseren Studenten zu vermitteln, haben wir übrigens in der Hauptvorlesung Neurologie einen speziellen Termin zur Hirntoddiagnostik eingeführt.

Passiert es häufig, dass die Ärzte bei der Hirntoddiagnostik feststellen, dass der Patient nicht hirntot ist?

Schneider: Ich möchte eines vorausschicken: Bevor eine Hirntoddiagnostik durchgeführt wird, haben wir mit allen Mitteln, die uns zur Verfügung stehen, um das Leben des Patienten gekämpft. Und bei vielen unserer Patienten gewinnen wir diesen Kampf ja auch; immer mehr Patienten mit Hirnschädigungen überleben. Aber manchmal ist unser Bemühen eben auch nicht erfolgreich. Und dann können normalerweise bereits die behandelnden Ärzte ziemlich gut einschätzen, wenn bei einem Patienten das Leben zu Ende geht und der Hirntod eingetreten ist. Deshalb ist es erfahrungsgemäß fast immer so, dass die Diagnostik den

Tod bestätigt.

Mühlau: Dem kann ich nur beipflichten. Es kommt zwar z.B. sehr selten vor, dass vorübergehend noch eine geringe Restaktivität im Gehirn vorhanden ist und der Patient dann noch weiter beatmet und kreislaufmäßig stabilisiert wird. Aber das bedeutet nicht, dass sich in solchen Fällen das Gehirn wieder erholen würde. Ich kenne keinen Fall, wo ein Patient, bei dem bereits eine Hirntoddiagnostik eingeleitet wurde, lebend die Station verlassen hätte.

Zum Schluss nochmal zum Thema Organspende: Angenommen, der Verstorbene kommt für eine Organspende in Frage. Wann sprechen Sie mit den Angehörigen darüber?

Schneider: Sie haben die Antwort in der Frage schon vorweggenommen: Erst dann, wenn es sich definitiv um einen Verstorbenen handelt, also wenn die Diagnose Hirntod feststeht. Die Hirntoddiagnostik ist oft ein Prozess, der mit seinen verschiedenen Stufen mehrere Tage dauern kann. Es ist verständlich, dass die Angehörigen während dieser Zeit noch die Hoffnung haben, dass der Patient doch nicht tot ist. Aus meiner Sicht ist das Thema Organspende zu diesem Zeitpunkt noch nicht angebracht. Nach der abgeschlossenen Diagnostik steht der Tod dann unzweifelhaft fest, auch wenn der Verstorbene aus Sicht der Angehörigen manchmal wie lebendig aussieht. Ich versuche dann zu erklären, wie wenig Patienten überhaupt nur für eine Organspende in Frage kommen, und dass eine Organspende einem schwer kranken Menschen ein neues Leben schenken kann.

Alpharadintherapie für Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen

Im November 2013 wurde Alpharadin von der Europäischen Kommission zur Behandlung von Prostatakarzinom-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen. Nachdem die Klinik für Urologie bereits vorher im Rahmen von Studien positive Erfahrungen mit dieser Behandlungsoption gemacht hat, bietet sie ihren Patienten diese Möglichkeit nun auch regulär an.

Alpharadin verhält sich wie Kalzium und wird bevorzugt in die Knochen eingebaut. Bei dem Zerfall des Isotops wird eine hochenergetische Alphastrahlung mit geringer Reichweite ausgesendet, die benachbarte Tumorzellen zerstört. In einer internationalen Zulassungsstudie (ALSYMPCA-Studie) wurde Alpharadin versus Placebo bei 922 Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen untersucht. Die Ergebnisse waren in zweierlei Hinsicht positiv: Zum einen konnten durch Alpharadin Komplikationen wie Schmerzen oder Knochenbrüche vermieden bzw. zeitlich deutlich verzögert werden. Zum anderen war das mediane Gesamtüberleben durch den Alphastrahler um 3,6 Monate verbessert. Die Toxizitätsraten waren gering und entsprachen nahezu den Ergebnissen aus der Placebogruppe.

Mittlerweile konnten am Klinikum rechts der Isar bereits über 30 Prostatakarzinom-Patienten mit Alpharadin the-

rapiert werden. Die Therapie wird gemeinsam von der Urologischen Klinik und der Klinik für Nuklearmedizin angeboten. Alle potentiell geeigneten Patienten werden zunächst im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde von einem Urologen gesehen. Dieser überprüft die Indikation und klärt den Patienten über die Therapie auf. Die eigentliche Behandlung findet dann in der Klinik für Nuklearmedizin statt. Die Verabreichung von Alpharadin erfolgt alle vier Wochen ambulant. Insgesamt sind sechs Injektionstermine vorgesehen. Während der Behandlungsphase wird der Patient von der Urologischen Klinik mitbetreut, um das Therapieansprechen bzw. das Nebenwirkungsprofil überwachen zu können.

In den kommenden Monaten werden am Klinikum drei internationale Studien mit Alpharadin initiiert. In einer dieser Studien wird die Gabe von Alpharadin in Kombination mit Abiraterone bei Patienten mit geringen Symptomen nach einer klassischen Hormontherapie überprüft. In den zwei anderen Studien wird der Effekt einer Alpharadin-Reinduktion sowie der Effekt einer veränderten Alpharadin-Dosierung ermittelt.

Interessenten an einer Alpharadintherapie können Termine in der interdisziplinären Sprechstunde unter 089 4140-7930 vereinbaren.

Mit Lifestyle gegen Brust- und Eierstockkrebs

Studie zum Einfluss von Sport und Ernährung auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Frauen, die ein erhöhtes Risiko für erblichen Brust- und Eierstockkrebs haben, können in der Frauenklinik an einer innovativen Studie teilnehmen. Dabei wird untersucht, inwiefern Lebensstil-Veränderungen in den Bereichen Ernährung und Sport positive Auswirkungen auf die Gesundheit, körperliche Fitness und Lebensqualität der Frauen haben, die das Risikogen in sich tragen. Langfristiges Ziel ist es, herauszufinden, wie ein gesunder Lebensstil den Ausbruch von Brust- oder Eierstockkrebs verhindern oder die Heilungsprognose verbessern kann. An der Studie können Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren teilnehmen, bei denen eine Mutation in den Genen BRCA 1 und BRCA 2 nachgewiesen wurde. Die dreijährige Studie wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert.

75.000 Frauen in Deutschland erkranken jährlich an Brust- und Eierstockkrebs, das sind fast 30 Prozent der Krebserkrankungen bei Frauen insgesamt. In etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle sind dabei die Gene BRCA 1 und BRCA 2 betroffen, deren Mutation zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führt: Für Frauen mit einer solchen Genmutation besteht ein 80-prozentiges Risiko an Brustkrebs zu erkranken und ein 60-prozentiges Risiko Eierstockkrebs zu bekommen.

Zahlreiche Studien konnten mittlerweile belegen, dass ausreichend körperliche Aktivität, gesunde Ernährung, ein normales Körpergewicht und eine positive Lebenseinstellung das Erkrankungsrisiko und den Krankheitsverlauf bei nicht erblichem Brust- und Eierstockkrebs positiv beeinflussen. Das Ziel der neuen LIBRE-Studie (Lebensstil-Intervention bei Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs) ist es daher, einen solchen Zusammenhang zwischen dem Lebensstil und dem Ausbruch und Verlauf der Erkrankung auch bei familiärem Brustkrebs zu belegen.

In der deutschlandweiten Studie soll zunächst untersucht werden, inwiefern sich ein strukturiertes Lebensstil-Interventionsprogramm mit gesunder Ernährung und Sport bei Frauen, die ein erbliches Erkrankungsrisiko haben oder bereits erkrankt sind, positiv auswirken kann. Überprüft wird, ob das Konzept zu einem verbesserten Gesund-

heitszustand, dem Halten des Normalgewichts, einer optimistischen Lebensperspektive und einer guten Stressverarbeitung beitragen kann. Die LIBRE-Studie richtet sich daher sowohl an bereits erkrankte als auch an gesunde Frauen mit BRCA-Mutationen zwischen 18 und 70 Jahren. In einer Folgestudie wird der Einfluss dieser Lebensstilfaktoren auf die Krebserkrankung untersucht, um dadurch möglicherweise nicht nur das Ausbruchsrisiko zu senken, sondern auch Heilungschancen zu verbessern und einen Rückfall verhindern zu können.

Das Prinzip der Studie ist ein Gruppenvergleich: Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe werden zu Beginn der Studie sportmedizinisch untersucht und erhalten eine umfassende Beratung zu Ernährung und körperlicher Fitness. Die Teilnehmerinnen der „Interventionsgruppe“ durchlaufen ein dreimonatiges strukturiertes Sport- und Ernährungsprogramm unter ärztlicher Betreuung. In beiden Gruppen werden zunächst nach drei Monaten und dann einmal jährlich klinische Untersuchungen und Befragungen zur Kontrolle der Lebensstilveränderung durchgeführt.

Leiterin der LIBRE-Studie ist Prof. Marion Kiechle, Direktorin der Frauenklinik. Die Studie startet Ende Februar 2014 zunächst in den Zentren für familiären Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe e.V. in München, Köln und Kiel und ein Jahr später in allen Zentren deutschlandweit.

Weitere Informationen zur LIBRE-Studie: www.frauenklinik.med.tum.de

Kontakt für Interessentinnen:

Sabine Brandhorst, Koordinatorin der LIBRE-Studie
Frauenklinik, Klinikum rechts der Isar
Tel: 089 4140-2433
Fax: 089 4140-4846
E-mail: sabine.brandhorst@mri.tum.de



Regelmäßige Bewegung und...



...gesunde Ernährung: Wirksam bei erblichem Brust- und Eierstockkrebs?

Klinikum als Darm- und Pankreaszentrum zertifiziert

Das Klinikum rechts der Isar hat von der Deutschen Krebsgesellschaft die Zertifizierung als Darm- und Pankreaskrebszentrum erhalten. Damit erfüllt das Klinikum die strengen fachlichen Qualitätsanforderungen der Deutschen Krebsgesellschaft für die Behandlung von Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Die beiden interdisziplinären Zentren werden federführend von der Chirurgischen Klinik (Komm. Direktor Prof. J. Kleeff) und der II. Medizinischen Klinik (Prof. R. M. Schmid) geleitet.



Die Auszeichnung als Darm- bzw. Pankreaskrebszentrum belegt, dass das Klinikum hohe Anforderungen an die Versorgung onkologischer Patienten erfüllt.



Für die Zertifizierung überprüften die von der Deutschen Krebsgesellschaft beauftragten Auditoren von OnkoZert die fachlichen Voraussetzungen und das Qualitätsmanagementsystem der beiden beteiligten Kliniken und der assoziierten

Kooperationspartner Pathologie, Radiologie, Radioonkologie, Onkologie, Psychoonkologie, Selbsthilfegruppen, Seelsorge, Sozialdienst und Pflege.

Positive Bewertung der interdisziplinären Zusammenarbeit

In seinem Auditbericht lobt OnkoZert die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die außerordentliche Motivation der beteiligten Partner. Positiv erwähnt wird die „große onkologische Tradition“ des Klinikums rechts der Isar, die durch tägliche interdisziplinäre Tumorkonferenzen und die enge Kooperation der einzelnen Teilbereiche gepflegt wird.

In den Zentren für Darm- und Pankreaskrebs erarbeiten die beteiligten Partner für jeden Patienten ein individuelles Behandlungskonzept, das die größtmöglichen Heilungschancen bzw. ein möglichst langes Überleben und eine gute Lebensqualität garantiert. Patienten werden in allen Bereichen nach neuesten Therapiekonzepten behandelt, und können oft an klinischen Studien teilnehmen. OnkoZert bewertete die Organisation der interdisziplinären Zusammenarbeit und Durchführung der Behandlung als „beispielhaft“.

Hohe Versorgungsqualität und enge Kooperation mit Zuweisern

Am Klinikum sind alle für Darm- und Pankreaskrebs relevanten Behandlungspartner vertreten und versorgen die Patienten nach genau festgelegten Behandlungspfaden, die im Qualitätsmanagementsystem des Klinikums dokumentiert sind. Für eine gleichbleibend hohe Versorgungsqualität aller Patienten sind regelmäßige Qualitätssicherungsmaßnahmen wie Qualitätszirkel, Morbiditäts- und Mortalitätskonferenzen festgelegt. Patientenbefragungen und der enge Kontakt im ambulanten und stationären Bereich tragen zur kontinuierlichen Verbesserung der Versorgung bei. Dazu zählt neben der ärztlichen Betreuung auch die Pflege, die von onkologisch spezialisierten Pflegekräften bis hin zur Stomatherapeutin alle Bereiche abdeckt. Weitere Aspekte sind eine fundierte Ernährungsberatung sowie psychoonkologische und seelsorgerliche Betreuung.

Das Klinikum steht in einem intensiven Austausch mit den zuweisenden Ärzten und richtet zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen zu unterschiedlichen Schwerpunkten aus. Auch für Patienten werden mehrmals im Jahr Informationsveranstaltungen angeboten. Künftig soll die interdisziplinäre Zusammenarbeit durch eine Integration der endoskopischen Abteilungen und durch gemeinsame, spezialisierte Sprechstunden innerhalb des Roman-Herzog-Krebszentrums (RHCCC) weiter intensiviert werden. Der Leiter beider Zentren, Prof. Jörg Kleeff, fasst zusammen: „Die Zertifizierung als Darm- und Pankreaskrebszentrum ist für das Klinikum eine wichtige Bestätigung des onkologischen Schwerpunkts.“

Hängt chronischer Schmerz mit bestimmten Emotionen zusammen?

Studienteilnehmer mit Arthrose und gesunde Kontrollpersonen gesucht

Mit den Bedingungen, unter denen chronischen Schmerzen verstärkt auftreten, beschäftigt sich eine Studie an der Psychosomatischen Klinik. Die Untersuchung möchte erfassen, wie in emotionalen Situationen bestimmte körperliche Reaktionen unmittelbar auftreten. Im Fokus der Analyse stehen insbesondere starke Gefühlszustände wie Ärger, Stress oder auch Entspannung. Ziel der Untersuchung ist es, auf der Grundlage der Ergebnisse die Behandlungsmöglichkeiten für chronische Schmerzen zu verbessern.

Für die Studie werden Teilnehmer zwischen 20 und 60 Jahren gesucht, die an Arthrose leiden, sowie gesunde Kontrollpersonen. Sie sollten einen Partner haben, der ebenfalls bereit ist, an der Studie teilzunehmen. In der einstündigen Untersuchung beantworten die Teilnehmer einen Fragebogen. Außerdem führen sie unter Anleitung ein persönliches Gespräch mit dem Partner. Gegenstand

dieses Gesprächs sollen auch schwierige, emotional belastende Umstände des Alltagslebens sein. Dadurch möglicherweise ausgelöste körperliche Reaktionen werden dann mit Hilfe verschiedener Methoden (Wärmebild, Herzfrequenz, elektrodermale Aktivität) gemessen und ausgewertet. Abschließend folgt eine Entspannungsübung und eine Rückmeldung über den Verlauf des Experiments.

Die Studienteilnehmer erhalten eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro. Ihre Beiträge werden absolut vertraulich behandelt und anonym ausgewertet.

Für weitere Informationen steht die Versuchsleiterin gerne zur Verfügung:

Zeynep Okur
Klinik für Psychosomatische Medizin
Tel: 089 4140-6166 / -4313
E-Mail: z.okur@tum.de

Pankreaskarzinom: Neue Erkenntnisse zu Entstehung und Progression

Wissenschaftler der II. Medizinischen Klinik konnten gemeinsam mit Kollegen in einer großen interdisziplinären Studie bisher unbekannte molekulare Mechanismen der Tumorentstehung im Pankreas identifizieren. Ihre Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Cancer Cell* veröffentlicht und mit dem Preis der Wolfgang-Wilmanns-Stiftung zur Förderung der Leukämie- und Tumorforschung ausgezeichnet.

Die Arbeit zeigt, dass der PI3-Kinase-abhängige Signalweg, der durch onkogenes Kras aktiviert wird, essentiell für die Entstehung, Progression und Tumoraufrechterhaltung des Pankreaskarzinoms ist. Hierdurch konnte dieser Signalweg als eine vielversprechende Zielstruktur für die Therapie von Pankreaskarzinom-Patienten identifiziert und validiert werden. Mit Hilfe eines in der Arbeitsgruppe von Prof. Dieter Saur neu generierten knock-in-Modells, das die selektive Aktivierung dieses Signalweges erlaubt sowie weiteren genetisch modifizierten Modellen, in denen der PI3-Kinase abhängige Signalweg gezielt unterbrochen wurde, konnte dessen essentielle Rolle bei der Tumorentstehung und -aufrechterhaltung nachgewiesen werden. Diese Beobachtung konnte in humanen Pankreaskarzi-

men verifiziert und in verschiedenen präklinischen Therapiestudien validiert werden. Zudem konnte der Erstautor der Studie Stefan Eser zeigen, dass die Abhängigkeit des Kras mutierten Pankreaskarzinoms vom PI3-Kinase Signalweg gewebespezifisch ist und sich fundamental von der Signaltransduktion in Kras mutierten Lungenkarzinomen unterscheidet. Angesichts enttäuschender Therapieergebnisse bei Patienten, die an einem Kras mutierten Pankreas- oder Lungenkarzinom leiden, ist die Erkenntnis von herausragender Bedeutung. Die beobachteten Unterschiede könnten richtungsweisend für zukünftige zielgerichtete individualisierte Therapiestrategien für Patienten mit Pankreas- und Lungenkarzinomen sein.

Der mit 10.000 Euro dotierte Forschungspreis der Wolfgang-Wilmanns-Stiftung wurde Stefan Eser im Rahmen des Jahreskongresses des Tumorzentrums Münchens verliehen.

Original-Publikation:

Eser S., et al. (2013). Selective Requirement of PI3K/PDK1 Signaling for Kras Oncogene-Driven Pancreatic Cell Plasticity and Cancer. *Cancer Cell*, 23(3):406-20.

Hepatitis B-Virusinfektion: Abbau viraler DNA im Zellkern eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten

Wie die virale DNA des Hepatitis B-Virus (HBV) im Zellkern von Leberzellen abgebaut und das Virus damit eliminiert werden kann, haben Wissenschaftler des Instituts für Virologie gemeinsam mit Kollegen herausgefunden. Viren wie HBV können persistieren, indem sie ihr Erbgut (DNA) im Zellkern deponieren. Dort wird die DNA im Normalfall nicht abgebaut und antivirale Medikamente können diese Viren daher nicht eliminieren. Mit dem neu entdeckten Mechanismus könnte dies jedoch möglich werden – ohne dabei die infizierte Zelle in der Leber zu schädigen. Damit eröffnen sich jetzt neue therapeutische Möglichkeiten, berichten die Wissenschaftler in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *Science*.

Obwohl man vorbeugend impfen kann, leiden derzeit weltweit nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 240 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis-B-Infektion. Sie haben ein hohes Risiko, eine Leberzirrhose oder sogar Leberkrebs zu entwickeln. Allein in Deutschland sind mehr als eine halbe Million Menschen betroffen. Verfügbare antivirale Medikamente können das Hepatitis B-Virus zwar kontrollieren, es aber nicht vollständig eliminieren. Dies hat zur Folge, dass das HBV in der Leber des Patienten wieder reaktiviert wird, sobald die Behandlung abgesetzt wird.

Grund dafür ist die im Zellkern „versteckte“ Virus-DNA (cccDNA: covalently closed circular DNA). Diese legt das Virus in mehreren Kopien im Kern infizierter Leberzellen (Hepatozyten) ab und schützt sich so vor zerstörerischen Einflüssen. Die cccDNA dient als Vorlage für viruseige-

ne Proteine und neue Virusgenome. Ein internationales Wissenschaftlerteam um Prof. Mathias Heikenwälder und Prof. Ulrike Protzer hat nun einen Weg gefunden, das virale Erbgut gezielt im Zellkern der Leberzellen anzugreifen und zu eliminieren – ohne dabei die Wirtszelle zu schädigen. „Der von uns beschriebene Abbau viraler DNA im Zellkern stellt einen wichtigen Mechanismus in der Virusabwehr dar“, sagt Protzer. „Zudem bieten die Ergebnisse erstmals die Möglichkeit, Medikamente zu entwickeln, die Hepatitis B heilen können.“

Die Wissenschaftler haben entdeckt, dass neben Interferonen (Abwehrstoffen des Immunsystems) auch eine Aktivierung des Lymphotoxin- β -Rezeptors in der Wirtszelle bestimmte Proteine fördert und in ihrer Funktion so unterstützt, dass sie virale cccDNA chemisch modulieren und abbauen. Dadurch kann das Virus nicht reaktiviert werden. Ein Wiederausbruch der Erkrankung wird somit verhindert – auch nach Behandlungsende. Das Erbgut der Wirtszelle selbst, also der Leberzelle, wird von den Proteinen dagegen nicht beeinflusst. „Mit der Aktivierung des Lymphotoxin- β Rezeptors – auch kombiniert mit bereits verfügbaren Wirkstoffen – haben wir ein vielversprechendes neues Therapiekonzept in der Hand“, erklärt Heikenwälder.

Gefördert wurden die Forschungsarbeiten durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

Original-Publikation:

Lucifora, J. et al. (2014), Specific and Non-Hepatotoxic Degradation of Nuclear Hepatitis B Virus cccDNA. *Science*, doi 10.1126/science.1243462

5. Tag der Allgemeinmedizin

Am 22. Februar fand der fünfte Tag der Allgemeinmedizin statt, der erneut eine große Resonanz erfuhr: Insgesamt meldeten sich 141 Hausärztinnen und Hausärzte der Region und acht Studierende der Medizin zur Teilnahme an den 16 Workshops an.

Bei der Eröffnung berichtete Prof. Antonius Schneider, Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin, von neuen Entwicklungen in der Lehre. Problematisiert wurde, dass ein Blockpraktikum in Lehrpraxen im ländlichen Raum vor allem für Studierende mit geringen finanziellen Ressourcen wegen der Fahrtkosten häufig nur schwer realisierbar ist. Diesbezüglich wäre es hilfreich, wenn Studierende vor Ort übernachten könnten, zum Beispiel in einem günstigen Gasthof. Zwei Hausärzte in Niederbayern ermög-



Reanimationstraining am Simulator

lichten sogar die kostenlose Bereitstellung durch den Bürgermeister.

Die Seminare wurden von den Mitarbeitern des Instituts, den Lehrbeauftragten

und den ärztlichen Mitarbeitern des Klinikums veranstaltet. Beinahe schon Klassiker sind die Workshops zu allergologischer Diagnostik, Sonographie und Reanimation – diese waren sofort ausgebucht. Neue Highlights waren die Seminare zur HIV-Prävention, Leichenschau, Umgang mit Internetkritik, Proktologie für den Hausarzt und viele andere mehr. Ein besonderes Schmankerl war das von Dr. Florian Vorderwülbecke und dem Ausbilder des Sondereinsatzkommandos (SEK) Fritz Hanstein angebotene Seminar zur Gewaltprävention in der hausärztlichen Praxis. In der Keynote-Lecture „Allgemeinmedizin – jetzt erst recht!“ stellte Prof. Schneider aktuelle Forschungsergebnisse des Instituts vor. So konnte die Effektivität der Steuerungsfunktion des Hausarztes aufgezeigt werden. Darüber hinaus wurde dargestellt, dass Studierende für die hausärztliche Tätigkeit durchaus motiviert sind – und dass insbesondere die Akademisierung der Allgemeinmedizin hierzu beiträgt.

Die guten Evaluationen geben dem Institut Schwung für den nächsten Tag der Allgemeinmedizin, der am 07. März 2015 stattfinden wird. Die Mitarbeiter würden sich freuen, wenn sich auch dann wieder Abteilungen des Klinikums rechts der Isar einbringen würden – wofür sie sich abschließend bei den Lehrbeauftragten und Mitarbeitern des Klinikums noch einmal sehr herzlich bedanken möchten.

Advanced skills in Trauma Surgery

Im Wintersemester 2013/14 startete unter der Ägide von Dr. Patrick Delhey und PD Dr. Chlodwig Kirchhoff aus der Klinik für Unfallchirurgie der Kurs „Advanced Skills in Trauma Surgery“. Ziel der beiden Dozenten war es, den Facettenreichtum der Unfallchirurgie, von der Notfallversorgung Polytraumatisierter im Schockraum bis hin zur rekonstruktiven Osteosynthese gelenkbeteiligender Frakturen aufzuzeigen.

Dr. Kirchhoff: „Die Unfallchirurgie leidet im deutschsprachigen Raum an einem signifikanten Nachwuchsproblem. Vermutlich liegt dies auch daran, dass in den aktuellen Lehrplänen nicht wirklich Platz gegeben wird, Faszination für unser Fachgebiet zu wecken. Daher danken wir Prof. Pascal Berberat vom TUM MeDiCAL für die einzigartige Möglichkeit, unser Konzept umsetzen zu dürfen.“

Zielgruppe des Kurses sind Studenten im klinischen Abschnitt, die sich für das Gebiet der Notfallmedizin und Unfallchirurgie begeistern. Was den Kurs entscheidend von den üblichen Seminaren abhebt, ist der bewusst klein gewählte Rahmen. Das Konzept mit maximal 15 Teilnehmern ermöglicht eine hocheffektive Arbeitsatmosphäre und eine intensive Diskussion. Nachteil der kleinen Teilnehmerzahl ist jedoch, dass die Kursplätze binnen Rekordzeit ab Öffnung der Online-Anmeldung ausgebucht waren.

Dr. Delhey: „Da es sich ja um einen freiwilligen Zusatzkurs handelt, waren wir ob des großen Interesses vollkommen überrascht. Da der Kurs eine familiäre Atmosphäre haben und einen intensiven Dialog mit den Studenten erlauben sollte, mussten wir die Studenten auf das nächste Semester vertrösten“.



Patrick Delhey demonstriert Teilschritte einer Osteosynthese.

Das Curriculum des Kurses ist abwechselnd gegliedert in theoretische und praktische Blöcke. So werden am ersten Tag die Grundlagen des ATLS (Advanced Trauma Life Support) besprochen. Im darauf folgenden praktischen Block werden im Schockraum realitätsnahe Übungen durchgespielt. Im Osteosyntheseteil stehen Sawbones zur Verfügung und die Studenten können selbstständig tätig werden und mit Bohrern, Gewindeschneidern etc. Osteosynthesen durchführen. Die Betreuung erfolgt durch zwei Funktionsoberärzte der Unfallchirurgie.

Nach Abschluss des ersten Kurses war das Echo überaus beeindruckend. Kommentare waren z.B.: „Die Dozenten steckten uns regelrecht an mit ihrer Begeisterung für ihr Fach“ oder „Unfallchirurgie macht anscheinend so viel Spaß, dass ich das nächste Praktikum in der Notaufnahme mache.“

P. Delhey und C. Kirchhoff

Sie sind herzlich willkommen!

Veranstaltungen des Klinikums rechts der Isar

- **Darmkrebs? – Bloß nicht, dann lieber Vorsorge! – Arzt-Patienten-Seminar**
11.03., 16:00 Uhr – 20:00 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal C
- **1st Immunotherapy of Cancer Conference (Fachpublikum)**
12.03., 10:30 Uhr – 14.03., 12:30 Uhr, Tumorzentrum München, Pettenkoferstr. 8a
- **Telefonaktion zum Darmkrebsmonat März – Experten-Hotline unter der Telefonnummer (089) 4140-5036**
12.03., 17:00 Uhr – 20:00 Uhr, mit PD Dr. Dirk Wilhelm, Viszeralchirurgie, Klinikum rechts der Isar
- **PrevenTUM: „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ (Fachpublikum)**
12.03., 18:15 Uhr – 20:00 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal Pavillon
- **Telefonaktion zum Darmkrebsmonat März – Experten-Hotline unter der Telefonnummer (089) 4140-5973**
13.03., 17:00 Uhr – 20:00 Uhr, mit PD Dr. Stefan von Delius, Gastroenterologie, Klinikum rechts der Isar
- **GATE 2014 – 8. Münchener ERCP-Kurse (Fachpublikum)**
14.03., 13:00 Uhr – 15.03., 15:45 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal Pavillon
- **Forum Viszeralmedizin: Frühkarzinome GI-Trakt (Fachpublikum)**
17.03., 17:45 Uhr – 19:45 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaaltrakt
- **Aktuelle Entwicklungen beim Prostatakarzinom (Fachpublikum)**
19.03., 18:30 Uhr – 20:00 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal Pavillon
- **Munich Elbow – Operations-Workshop (Fachpublikum)**
21.03., 8:30 Uhr – 22.03., 18:30 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal C
- **Vortrag „Speeding up mouse models for pancreatic cancer“ (Fachpublikum)**
25.03., 17:00 Uhr – 18:00 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal Pavillon
- **Psychoonkologische Fallarbeitsgruppe (Fachpublikum)**
26.03., 16:00 Uhr – 19:00 Uhr, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15
- **Musik im Klinikum – Konzert für Patienten und Besucher**
27.03., 18:00 Uhr – 19:00 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Katholische Kirche
- **Patienteninformationstag Prostatakrebs**
05.04., 10:00 Uhr – 14:00 Uhr, Klinikum rechts der Isar, Hörsaal A



Weitere Veranstaltungen finden Sie im Internet:
www.mri.tum.de/veranstaltungen/gesamt-uebersicht

Kurz und knapp

TUM IdeAward geht zweimal ans Klinikum

Die Technische Universität München, die Zeidler-Forschungs-Stiftung und die UnternehmerTUM GmbH wollen Wissenschaftler motivieren, ihre Erfindungen mit einer Unternehmensgründung zu vermarkten: Gemeinsam haben sie daher drei Forscherteams der TUM mit dem TUM IdeAward für Ideen mit Marktpotenzial ausgezeichnet.

33 Teams haben sich für den Preis beworben, die drei besten wurden prämiert. Über den zweiten und den dritten Platz und das damit verbundene Preisgeld von 12.500 bzw. 10.000 Euro können sich zwei Teams aus der Klinik für Plastische Chirurgie freuen: Auf Platz zwei kam das Projekt „EmaCure“. Prof. Arndt Schilling und Dr. Ektoras Hadjipa-

nayi haben eine Methode entwickelt, wie man Patienten mit chronischen Wunden helfen kann: Während der individualisierten Therapie wird dem Patienten Blut abgenommen, das in einen Bioreaktor gefüllt wird, der eine Wundumgebung simuliert. Das Blut bildet Wundheilungsmediatoren, die mit Hilfe eines bioaktiven Verbands auf die Wunde aufgetragen werden können. Dieser Verband reaktiviert die Wundheilung des Körpers.

Den dritten Platz belegte das Projekt „Bio Breast“. Die Forschergruppe (PD Dr. Thorsten Schantz, Prof. Dietmar Hutmacher, Dr. Maximilian Eder, Prof. Laszlo Kovacs) arbeitet daran, Brustimplantate an die individuellen Wünsche der Patientinnen anzupassen. Mit Hilfe einer 3D-Animation kann vor einer Operation bestimmt werden, wie das Brustimplantat aussehen soll. Das dann individuell gefertigte, biologisch abbaubare Po-

lymerimplantat wird, kombiniert mit einer Eigenfetttransplantation, eingesetzt. Das Polymergerüst baut sich langsam im Körper ab, ohne schädliche Stoffe freizusetzen. Zeitgleich bildet körpereigenes Gewebe eine individuell geformte Brust.

Nachwuchspreis Lehre

Dr. Daniel Schmauß aus der Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie hat für sein herausragendes Engagement in der Lehre den diesjährigen Nachwuchspreis Lehre der Fakultät für Medizin gewonnen.

Impressum

Der Newsletter erscheint monatlich.

Redaktion und Gestaltung:

Klinikum rechts der Isar der TU München

Unternehmenskommunikation

Tanja Schmidhofer, Eva Schuster

Tel. 089 4140 2046 oder 2042

E-mail: presse@mri.tum.de

Fotos (wenn nicht anders angegeben):

Michael Stobrawe, Klinikum rechts der Isar