

Wechsel im GTH-Vorstand

In der Mitgliederversammlung am 18.02.2011 wurde, bis auf den Schatzmeister, der gesamte GTH-Vorstand neu gewählt. Es ist uns ein Anliegen, an dieser Stelle noch einmal den ausscheidenden Vorstandsmitgliedern, allen voran unserer Vorsitzenden, Frau Prof. Dr. **Ingrid Pabinger-Fasching**, dem Schriftführer, Herrn Prof. Dr. **Michael Spanagl**, und den Beisitzern, Frau Priv.-Doz. Dr. **Karin Kurnik**, Herrn Prof. Dr. **Carl Erik Dempfle** und Herrn Prof. Dr. **Sebastian Schellong** sehr herzlich für die hervorragend geleistete Arbeit zu danken. Unser besonderer Dank gilt auch den Assistentinnen des Vorstandes, Frau **Anne Kopel**, Frau **Christine Ringholz** und Frau Mag. **Tanja Altreiter**!

Der neue GTH-Vorstand setzt sich nun wie folgt zusammen:

- Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. **Christoph Bode**, Freiburg,
- Stellvertretender Vorsitzender: Prof. Dr. med. **Ulrich Walter**, Würzburg,
- Schriftführer und Leiter der GTH-Geschäftsstelle: Dr. med. **Andreas Tiede**, PhD, Hannover,
- Schatzmeister (wie bisher, für weitere zwei Jahre): Univ.-Prof. Dr. med. **Johannes Oldenburg**, Bonn,
- Beisitzerin: Priv.-Doz. Dr. med. **Johanna A. Kremer Hovinga**, Bern,
- Beisitzer: Ao. Univ. Prof. Dr. M.Sc. **Christoph Male**, M.Sc., Wien,
- Beisitzer: Prof. Dr. med. **Andreas Greinacher**, Greifswald.

55. GTH-Jahrestagung

Die von 16.–19. Februar 2011 abgehaltene 55. GTH Jahrestagung in Wiesbaden war ein großer Erfolg! Der diesjährige Kongress verzeichnete:

- 1220 Kongressteilnehmer aus 16 Ländern,
- 45 eingeladene Referenten,
- 384 Abstract-Einreichungen,
- 248 Poster in zwei geführten und moderierten Poster-Sitzungen,
- 9 Plenarvorträge,



Der in Wiesbaden neu gewählte GTH-Vorstand (von links nach rechts): Johanna A. Kremer Hovinga, Andreas Greinacher, Johannes Oldenburg, Christoph Bode, Ulrich Walter, Andreas Tiede, Christoph Male (Foto: Thomas Ecke)

- 24 wissenschaftliche Symposien mit je einem State-of-the-Art-Vortrag und ausgewählten freien Vorträgen,
- 4 Fortbildungsveranstaltungen (Educationals/Workshops) und
- 17 Industriesymposien.

Wir beglückwünschen den Tagungspräsidenten Herrn Prof. Dr. Johannes Oldenburg und sein gesamtes Kongress-Team zu dieser hervorragenden und erfolgreichen Tagung!

Im Rahmen der diesjährigen Tagung wurden wieder die GTH-Preise verliehen. Zudem wurde ein neuer Preis ins Leben gerufen, das Hans-Egli-Forschungsstipendium (► Seite 127).

GTH-Ehrenmitglied

Eine besondere Auszeichnung wurde einem unserer Mitglieder zuteil: Frau Prof. Dr. med. **Monika Barthels** aus Hannover wurde in der Mitgliederversammlung am 18. Februar 2011 als erste Frau in der Geschichte der GTH offiziell zum GTH-Ehrenmitglied gewählt (► Seite 126).

Vorstand und Mitglieder der GTH beglückwünschen unser neues Ehrenmitglied und danken Monika Barthels von Herzen!

S2-Leitlinie zur Thrombophilie

Weiters möchten wir Sie darüber informieren, dass Frau Prof. Dr. med. **E. Lindhoff-Last** die Arbeitsgruppe Thrombophilie mit 31.12.2010 offiziell beendet hat und gleichzeitig einen Antrag auf Initiierung einer interdisziplinären S2-Leitlinie Thrombophilie ab 2011 gestellt hat, der selbstverständlich von der GTH sehr befürwortet und unterstützt wird.

Wir bedanken uns bei Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last für ihr Engagement und wünschen ihr für die Erstellung der Leitlinie viel Erfolg!

Für GTH-Mitglieder

Wissenswertes und Aktuelles aus unserem Fachgebiet finden Sie wie immer auf unserer Homepage (► www.gth-online.org).

Wir möchten Sie auch diesmal wieder bitten, uns etwaige Änderungen Ihrer Kontaktdaten zu melden (E-Mail: mail@gth-online.org).

Christoph Bode, Andreas Tiede

Ehrenmitglied Prof. Dr. med. Monika Barthels



Prof. Dr. med. Monika Barthels, Hannover, wurde am 18. Februar 2011 in Wiesbaden zum Ehrenmitglied der GTH gewählt.

„Warum ist die aPTT beim Antithrombin-Mangel nicht verkürzt?“, „Wie kommt es bei der DIC zur Hyperfibrinolyse?“ – Gern erinnere ich mich an diese Fragen aus meinem 6. Semester an der Medizinischen Hochschule Hannover. In der Lehre war und ist Monika Barthels ganz in ihrem Element: Sie kann erklären, begeistern, Neugier wecken. So hat sie Generationen von MHH-Studierenden die Gerinnung näher gebracht. Mit dem von ihr geleiteten GTH-Intensivkurs „Klinische Hämostaseologie“ schuf sie ein einzigartiges Forum, in dem Grundlagenwissenschaftler und Kliniker gemeinsam eine fundierte hämostaseologische Ausbildung erhalten.

Gerinnung als Berufung

Monika Barthels studierte in Göttingen und München und promovierte bei Rudolf Marx über den Einfluss von Tolbutamid (Rastinon[®]) auf die Blutgerinnung. Sie absolvierte ihre Weiterbildung in der Inneren Medizin und Pädiatrie in Göttingen und Berlin. 1968 ging sie für ein Jahr zu dem Biochemiker Walter H. Seegers an die Wayne State University Detroit, Michigan, wo sie über den Einfluss von Lipiden auf die Thrombinbildung forschte.

Mit ihrer Rückkehr nach Deutschland 1969 übernahm sie die Leitung der Hämostaseologie in der neu gegründeten MHH.

Hier habilitierte sie sich 1977 über den Einfluss von Thrombinbildungsstörungen auf den Verlauf der Fibrinstabilisierung. Sie baute das Gerinnungslabor an der MHH auf, etablierte einen vorbildlichen klinisch-hämostaseologischen Konsildienst und eines der größten Hämophiliezentren der Bundesrepublik. Bis heute sprechen die Hannoverschen Patienten und viele norddeutsche Kollegen voller Bewunderung von Monika Barthels als ihrer „Landesgerinnungsmutter“.

Einem noch größeren Kreis ist Monika Barthels bekannt durch ihr Buch „Gerinnungsanalysen“, das seit 1975 in sechs Auflagen erschien und seit 2003 als „Gerinnungskompodium“. Damit hat sie ein im deutschen Sprachraum einzigartiges Kompodium der Hämostaseologie geschaffen, das Klinikern, Labormedizinern und medizinisch-technischen Assistenten gleichermaßen als Referenz- und Nachschlagewerk dient.

Wissenschaftlich setzte Monika Barthels durch die „Nordwestdeutsche Hämophilie-Studie zur Ermittlung einer rationellen Therapie“ (1977 bis 1985) Maßstäbe für eine erfolgreiche Zusammenarbeit von Hämophiliezentren. Daneben förderte sie die interdisziplinäre Vernetzung der Hämostaseologie an der MHH, z. B. mit Studien zum Einfluss von Gerinnungsveränderungen auf die akute Lungenschädigung (ARDS) beim Polytrauma. Über 50 Doktoranden promovierten bei ihr.

Seit 1977 Mitglied der GTH, engagierte sich Professorin Barthels vor allem für die Lehre und Fortbildung. Der GTH-Intensivkurs, den sie 1996–2008 leitete, hat sich unter ihrer Führung zu einer der wichtigsten Aktivitäten unserer Gesellschaft entwickelt.

Mit der Wahl zum Ehrenmitglied würdigt die GTH die Lebensleistung von Monika Barthels in Lehre, Wissenschaft und Krankenversorgung, vor allem aber auch ihr wertvolles Engagement für unsere Fachgesellschaft.

Andreas Tiede, Hannover,
für den Vorstand der GTH

Rudolf-Marx-Stipendium

Megakaryopoiesis



Gajalakshmi Ramanathan, Wien

Gajalakshmi Ramanathan, Medizinische Universität Wien, Klinische Abteilung für Medizinisch-Chemische Labordiagnostik, ist die Gewinnerin. Im November 2010 erhielt sie das Rudolf-Marx-Stipendium für das Projekt „Analysis of megakaryopoiesis in *Trpc6* deficient mice“.

Project description

Up to date research topics regard the study of platelet precursors, the megakaryocytes, and the birth of platelets. Megakaryopoiesis is the continuous developmental process in which haematopoietic stem cells undergo proliferation, differentiation and maturation to finally yield platelets. In this regard, we established an in vitro system to obtain megakaryocytes from human cord blood derived progenitor cells. We determined the expression of platelet and megakaryocyte specific genes and identified an abundant expression of the transient receptor potential channel (TRPC6), a calcium permeable channel, during the formation of megakaryocytes. This led us to investigate the role of TRPC6 in the context of megakaryocyte differentiation.

Initial studies show that TRPC6 channel activity influences the proliferation of megakaryocytes. To further establish the physiological role for TRPC6 in platelet formation, animal studies were carried out at the DFG Research Centre for Experimental Biomedicine (Chair Prof. Bernhard Nieswandt), Würzburg. This work was sponsored by the Rudolf-Marx-Stipendium generously funded by the GTH.

Education

- Since 2007: doctoral studies on “Development and differentiation of megakaryocytes,” supervised by Prof. Dr. **Christine Mannhalter** at the Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.
- 2006–2007: MSc in Molecular Pathology and Toxicology at the University of Leicester, UK.
- 2000–2004: Studies of Pharmacy in India.

G. Ramanathan, Wien

Angiogenese bei CTEPH



Sherin Puthenkalam, Wien

Die Preisträgerin des Rudolf-Marx-Stipendiums im Juni 2010, Frau **Sherin Puthenkalam** aus Wien, arbeitet seit zwei Jahren als Doktorandin in der Forschungsgruppe „Pulmonale Hypertension“ von Univ. Prof. Dr. Irene M. Lang im Universitätsklinikum für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Universität Wien (MUW). Im Jahr 2008 hat Frau Puthenkalam das Diplomstudium der Biotechnologie an der Fachhochschule FH Campus Wien erfolgreich absolviert.

Als PhD-Studentin im Studienprogramm N094 der MUW untersucht sie die Rolle der Angiogenese bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertension (CTEPH).

CTEPH ist eine Spätfolge venösen Thromboembolismus, die bei 0.1–8.1% der Patienten nach einer symptomatischen Pulmonalembolie auftritt. Thromben verwandeln sich in fibrotische pulmonale Gefäßverschlüsse, die zu pulmonaler Hypertension durch segmentalen Verlust funk-

tioneller Kapillargebiete und schließlich zur Rechtsherzbelastung mit Todesfolge führen. Die klassische und prinzipiell kurative Therapie für CTEPH-Patienten ist die pulmonale Thrombendarrektomie, die allerdings technisch nur bei 50–70% der Patienten möglich ist.

Basierend auf früheren Untersuchungen aus unserer Arbeitsgruppe gibt es Hinweise, dass Gefäßumbau und angiogenetische Prozesse im Rahmen der natürlichen Thrombolysen eine entscheidende Rolle spielen. Unter der Hypothese, dass CTEPH auf einer inadäquaten Thrombusauflösung beruht, ist das Ziel des Projekts die Untersuchung des Einflusses der Angiogenese auf Thrombusauflösung beim Krankheitsmodell CTEPH.

Frau Puthenkalam wird dieses Thema im Rahmen eines mehrmonatigen Forschungsaufenthaltes, der durch ein Rudolf-Marx-Stipendium seitens der GTH großzügig gefördert wird, am Biochemischen Institut (Direktor Univ. Prof. Dr. Klaus T. Preissner), FB Medizin der Justus-Liebig-Universität in Gießen, eingehend bearbeiten. Funktionelle Untersuchungen zum angiogenetischen Potenzial von CTEPH Thromben in vitro in einem 3D-Assay mittels Life-Cell Imaging sind Schlüsselexperimente ihres Projekts.

Irene M. Lang,
Professorin für Gefäßbiologie der
Medizinischen Universität Wien

Hans-Egli-Forschungsstipendium



Hans Egli (1922–2007)

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) schreibt seit 2011 einmal jährlich das Hans-Egli-Forschungsstipendium für junge Mediziner (bis 37 Jahre, Bewerber mit Kindern können 2 Jahre pro Kind älter sein) aus. Das Stipendium soll es ermöglichen, sich für ein halbes Jahr (bzw. für eine halbe Stelle ein Jahr lang) intensiv der Forschung eines Projektes auf dem Gebiet der angeborenen Blutungsstörungen zu widmen. Sponsor des mit 30 000 Euro dotierten Stipendiums ist die Firma Bayer Vital.

Bewerbungsbedingungen

Gefördert wird ein engagiertes Forschungsprojekt unter besonderer Berücksichtigung folgender Schwerpunkte:

- diagnostische Forschung zu Hämophilie A und B sowie anderen angeborenen Blutungsstörungen,
- Erforschung und Bewertung neuer Therapiemöglichkeiten,
- Erforschung der Inhibitorentwicklung und -therapie,
- Forschung zu Einflüssen des Alterwerdens bei betroffenen Patienten, insbesondere bei Hämophilen,
- Untersuchungen zu Einflüssen von Komorbiditäten bei Patienten mit angeborenen Blutungsstörungen,
- Untersuchungen zu gesundheitsökonomischen Aspekten des Krankheitsbildes.

Antragstellung

Der Antrag sollte in folgende Abschnitte gegliedert sein:

- Stand der Forschung.
- eigene Vorarbeiten,
- Ziele, Hypothesen, Arbeitsprogramm,
- max. drei DIN-A4-Seiten, zuzüglich Lebenslauf und eigener Publikationsliste.

Der Antrag muss bis **30. November 2011** in elektronischer Form (pdf-file) beim Leiter der GTH-Geschäftsstelle, Herrn Dr. **Andreas Tiede**, per E-Mail (mail@gth-online.org) mit Angabe der Telefon- und Faxnummer unter dem Stichwort „Hans-Egli-Stipendium“ eingereicht werden.

A. Tiede

GTH-Nachwuchsförderpreise Blutungskrankheiten



Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Sibbing,
München

Den von der Firma Pfizer gestifteten **Nachwuchsförderpreis Blutungskrankheiten** erhielt **Dr. Dirk Sibbing**, Deutsches Herzzentrum München, für die 2010 veröffentlichte Arbeit:

Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schömig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121: 512–518.

Clopidogrel und Genetik

Die kombinierte antithrombozytäre Therapie mit dem Cyclooxygenasehemmer

Azetylsalizylsäure und dem Thienopyridin Clopidogrel ist zurzeit weltweit die Standardtherapie zur Vermeidung von postinterventionellen thrombotischen Ereignissen nach perkutaner Koronarintervention mit Stentimplantation.

Die Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel ist groß. Bei bis zu 20% der Patienten, die nach Stentimplantation auf diese Therapie angewiesen sind, muss von einer reduzierten (hypo-responder) oder ausbleibenden (non-responder) Wirkung auf die Hemmung der Thrombozytenfunktion ausgegangen werden. Ein Teil der Patienten zeigt jedoch ein überdurchschnittlich hohes Ansprechen (enhanced-responder) auf Clopidogrel. In Studien konnten wir zeigen, dass diese so genannten enhanced-responder ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben. Ähnlich wie bei anderen antithrombozytären oder anti-koagulativen Substanzen (Phenprocoumon) scheint es also auch hier ein therapeutisches Fenster (►Abb. 1) zu geben, in dem die Gesamtrate der Ereignisse (Blutungen und Thrombosen) am geringsten ist. Genetische Faktoren tragen ganz entscheidend zur individuellen Wirkung zahlreicher Pharmaka verschiedener Substanzklassen bei. Genetische Varianten (CYP2C19*2), die mit einem reduzierten Ansprechen auf Clopidogrel assoziiert sind, wurden bereits identifiziert. In unserer Arbeit (*Circulation* 2010; 121: 512–518) beschreiben wir einen genetischen Risikofaktor (CYP2C19*17) für ein überdurch-

schnittlich starkes Ansprechen auf diesen Wirkstoff.

Diese genetische Variante ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko nach Koronarintervention assoziiert.

Ziel dieser und folgender Studien sollte es sein, ein individualisiertes Konzept der Thrombozytenfunktionshemmung zu etablieren, das sich auf zwei Säulen stützt:

- Messung der Plättchenfunktion als wichtigsten Bestandteil und
- komplementäre Bestimmung genetischer Risikofaktoren.

Das Konzept „one-size fits all“, das noch immer in der antithrombozytären Therapie Anwendung findet, scheint den Gegebenheiten nicht gerecht zu werden.

D. Sibbing, München

Thromboseforschung/vaskuläre Medizin



Krystin Krauel, Greifswald

Der diesjährige Nachwuchsförderpreis Thromboseforschung/vaskuläre Medizin der Gesellschaft für Thrombose und Hämostase wurde an **Krystin Krauel** verliehen für die Arbeit:

Krauel K et al. Platelet factor 4 binds to bacteria-inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 1370–1378.

Nach dem Humanbiologie-Studium an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald hat Krystin Krauel mit einem Promotionsstipendium im von der Deutschen

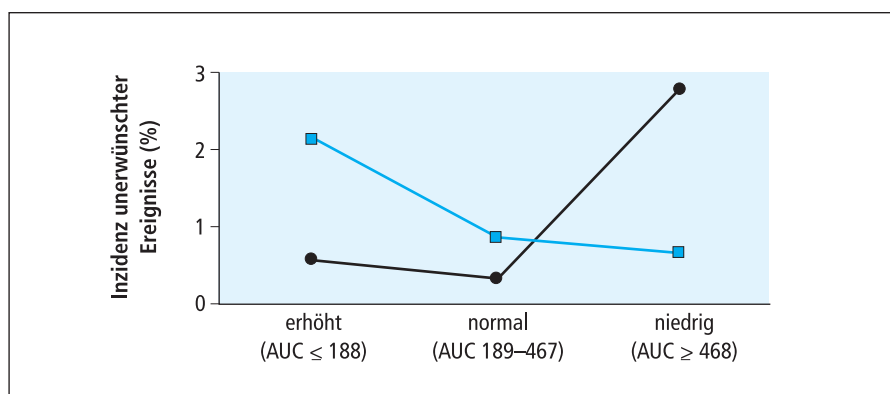


Abb. 1 Komplikationsrate nach koronarer Stentimplantation (■ Blutungen; ● Stentthrombosen; n=2533 Patienten) bei Patienten mit erhöhter, normaler und verringerter Reaktion: Patienten im Bereich des therapeutischen Fensters (normal) zeigten ein deutlich reduziertes Risiko für Komplikationen (Odds-Ratio 0,40; 95%-CI: 0,22–0,75; Abbildung modifiziert nach Sibbing et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 317–318).

Forschungsgemeinschaft geförderten Graduiertenkolleg „Host-pathogen interactions in generalized bacterial infections“ (Betreuer: Prof. Greinacher) von 2008 bis 2010 an der Interaktion von Plättchenfaktor 4 (PF4) mit Thrombozyten und Bakterien gearbeitet. Zurzeit ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin im Greifswalder interdisziplinären Zentrum für Innovationskompetenz „Humorale Immunreaktionen bei kardiovaskulären Erkrankungen“.

HIT als fehlgeleitete Wirtsabwehr

Zur Vorbeugung und Therapie von Thrombosen wird Heparin eingesetzt. Jedoch kommt es paradoxerweise bei einer Subgruppe der Patienten, die mit Heparin behandelt werden, zu einem Abfall der Thrombozytenzahl mit einhergehenden lebensbedrohlichen arteriellen und venösen Thrombosen, zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT). Die Ursache sind Antikörper gegen PF4/Heparin-Komplexe. Die entstehenden Immunkomplexe aktivieren Thrombozyten über Fc-Rezeptoren, was zu massiver Thrombingenerierung führt und letztlich Thrombozytopenie und Thrombosen zur Folge haben kann. Allerdings folgt die Antikörperantwort der HIT nicht dem klassischen Verlauf, bei dem nach erstem Antigenkontakt zunächst die Antikörperklasse IgM und nach sekundärem Antigenkontakt vorwiegend IgG gebildet wird. Auch Patienten, die nie zuvor Heparin erhalten haben, weisen schon nach vier bis sechs Tagen PF4/Heparin-Antikörper der Klasse IgG auf. Außerdem lassen sich auch bei einem Teil der Normalbevölkerung ohne Heparinbehandlung, solche Antikörper im Blut nachweisen.

In ihrer Arbeit hat Frau Krauel gezeigt, dass PF4 nicht nur an Heparin und an Thrombozyten bindet, sondern auch an Bakterien (►Abb. 2). Dieser an Bakterien gebundene PF4 wird auch von Antikörpern

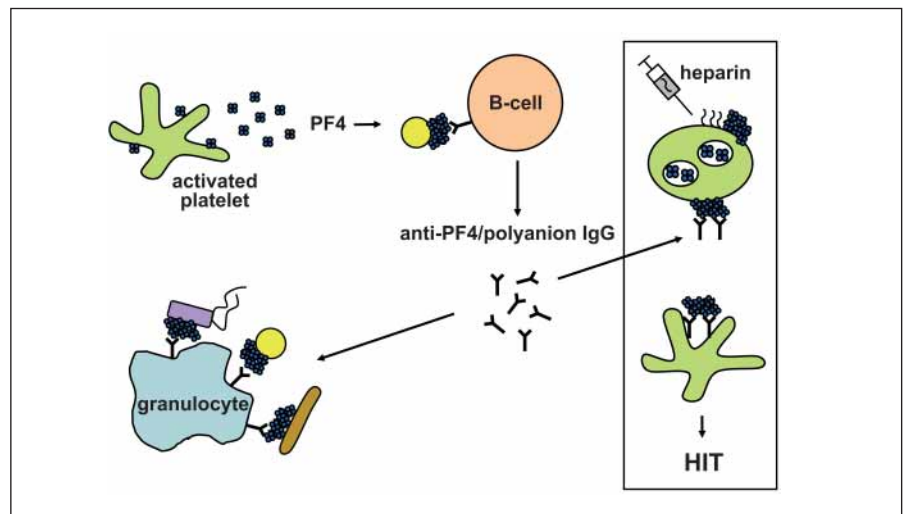


Abb. 2 Vermittlung der breit reagierenden antibakteriellen Wirtsabwehr durch PF4, die bei Heparintherapie zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie führen kann: PF4 bindet ladungsabhängig an Bakterien. Es kommt zur Bildung von Neoepitopen, die Antikörper induzieren. Diese Antikörper erkennen PF4-beladene Bakterien, opsonieren diese und führen zu deren Phagozytose durch Immunzellen. Bei der Heparintherapie bindet Heparin an die Thrombozytenoberfläche. In der Folge bindet PF4 an Heparin und ändert seine Konformation. Auf diese Weise imitieren PF4/Heparin-beladene Thrombozyten PF4-beladene Bakterien. HIT ist wahrscheinlich ein fehlgeleiteter Wirtsabwehrmechanismus.

gegen PF4/Heparin-Komplexe erkannt, die durch die Behandlung mit Heparin induziert werden. Die Bindung dieser Antikörper an PF4-beladene Bakterien führt zu einer verstärkten Phagozytose. Im Maus-Experiment hat Frau Krauel nachgewiesen, dass Mäuse nach einer bakteriellen Infektion PF4/Heparin-Antikörper bilden. Damit hat sie eine mögliche, bislang unbekannt biologische Funktion des Chemokins PF4 charakterisiert.

PF4 markiert wahrscheinlich Bakterienoberflächen für das Immunsystem.

Nach Bindung an die stark negativ geladenen bakteriellen Oberflächenmoleküle verändert PF4 seine Konformation, das körpereigene Protein wird immunogen. Die besondere Bedeutung dieser Beobachtung liegt darin, dass hiermit eine Immunreakti-

on beschrieben ist, mit der durch Antikörper auch Bakterien abgewehrt werden können, mit denen der Organismus bislang nicht konfrontiert war. Dies beschreibt einen Zwischenschritt zwischen der spezifischen und der angeborenen Immunität.

Diese Beobachtung erklärt auch das ungewöhnlich frühe Auftreten von PF4/Heparin-Antikörpern der Klasse IgG bei der HIT nach erstmaligem Heparinkontakt. Die Patienten sind wahrscheinlich durch bakterielle Infektionen vorimmunisiert. Die Antikörper, die ursprünglich gegen PF4-beladene Bakterien gebildet wurden, kreuzreagieren mit PF4/Heparin-beladenen Thrombozyten. Damit ist die HIT eine fehlgeleitete Abwehrreaktion des Wirtsorganismus.

K. Krauel, Greifswald

Erwin-Deutsch-Preis

Die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) hat anlässlich ihrer 55. Jahrestagung den Erwin-Deutsch-Preis an Prof. Dr. **Barbara Zieger** vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau vergeben. Den mit 85 000 Euro dotierten Preis erhielt sie für ihre Untersuchungen

- zur Septinexpression und -funktion sowie
- zum erworbenen von-Willebrand-Syndrom bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen (ventricular assist device).

Septine

Septine, eine relativ neue Familie GTP-bindender Proteine, haben die besondere Eigenschaft, unpolare Filamente zu bilden. Septine sind essenziell für Zytokinese, Sekretion, intrazellulären Vesikeltransport, Signaltransduktion, Organisation des Zytoskeletts und Membranveränderungen (►Abb. 1).

Ursprünglich wurden Septine als Cdc-Mutanten in Hefe beschrieben, die am Septum (daher der Name) lokalisiert sind. Die ersten humanen Septine wurden 1997 von Kinoshita et al. und Zieger et al. beschrieben. Inzwischen sind 14 humane Septine bekannt. Sie sind in sich schnell teilenden Zellen nachweisbar und spielen eine Rolle bei der Zellteilung (z. B. bei Leukämie). Interessanterweise werden Septine auch in sich nicht teilenden Zellen (z. B. Neuronen) exprimiert. Dort sind sie wichtig für Sekretionsvorgänge (z. B. an Synapsen) und in Krankheiten involviert wie Morbus Parkinson und Alzheimer. Außerdem sind Septine mit weiteren Erkrankungen assoziiert, z. B. hereditärer neuralgischer Amyotrophie, Infektionen und Infertilität.

Die Arbeitsgruppe Zieger hat die humanen Septine SEPT4, SEPT5, SEPT8 und SEPT11 kloniert und deren Interaktionen mit anderen Septinen im Septinkomplex aufgeklärt. Die Forschergruppe wies nach, dass mehrere Septine in Thrombozyten exprimiert werden und dort die Granulasekretion und so-

Prof. Dr. Barbara Zieger

- 1979–1986 Medizinstudium an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
- 1987–1994 Weiterbildung zur Fachärztin für Pädiatrie, Universitätskinderklinik Freiburg
- 1994–1997 Postdoc im Labor von Prof. Dr. Z. Ruggeri und Prof. Dr. J. Ware, Scripps Research Institute, La Jolla, USA
- seit 1997 Ärztin an der Universitätskinderklinik, Freiburg
- 2000 Habilitation in Kinderheilkunde
- 2005 außerplanmäßige Professur
- 2006–2010 berufsbegleitendes Studium in Bern: Master of Medical Education
- 2007 Etablierung des Comprehensive Care Centers of Haemophilia
- 2009 Zusatzbezeichnung Hämostaseologie
- 2010 Befugnis zur Weiterbildung in der Zusatzweiterbildung Hämostaseologie



tete sie ein Speziallabor zur molekulargenetischen Analyse angeborener Thrombozytopathien. In Freiburg wurden SEPT8 und SEPT11 kloniert und 2011 fand der erste Internationale EMBO-Septin-Workshop statt.

Seit 2002 leitet Prof. Zieger den Funktionsbereich Hämostaseologie. Am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin betreut sie Patienten mit Gerinnungsproblemen ambulant und auf Stationen (u. a. HNO und Herzchirurgie). Sie ist auch für das Gerinnungsspeziallabor zuständig, in dem die Analytik der Gerinnungseinzelfaktoren, der Thrombozytenfunktionen (Aggregometrie, Blutungszeit, Flowzytometrie) und die von-Willebrand-Diagnostik (VWF-Antigen, VWF-Kollagenbindungskapazität, VWF-Multimere) erfolgt.

Frau Prof. Zieger arbeitet seit 1987 auf dem Gebiet der Hämostaseologie (Ausbildung bei Prof. Dr. Sutor, Uniklinik Freiburg). Sie klonierte am Scripps Research Institute in San Diego die Septine SEPT5 und SEPT4 (ehemals hCDCrel-1 und hCDCrel-2). Am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg, errich-

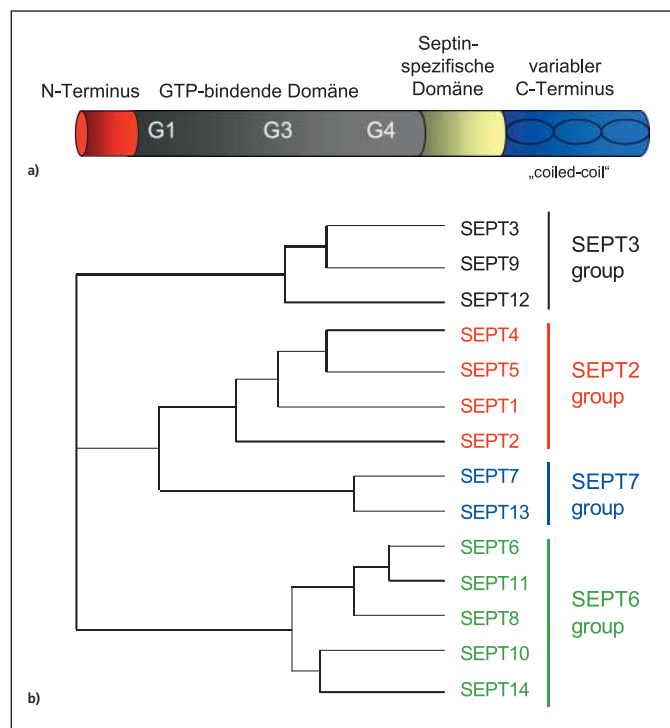


Abb. 1
Septine sind GTP-bindende Proteine
a) Struktur
b) Untergruppen

mit die Thrombozytenfunktion regulieren.

Studien mit Knockout-Mäusen, an denen die Arbeitsgruppe Zieger beteiligt ist, haben gezeigt, dass einige der Septine essenziell für Entwicklung und/oder Überleben sind. In einer internationaler Zusammenarbeit war Zieger an der Standardisierung der Septin-Nomenklatur beteiligt (Macara et al. 2002). Sie ist Mitautorin des Buches „The Septins“ (Hrsg.: Hall P, Russell H, Pringle JR. Wiley-Blackwell 2008).

Den ersten Internationalen EMBO-Septin-Workshop in Deutschland 2011 (vgl. <http://cwp.embo.org/w11-11/>) organisierte Professorin Zieger zusammen mit Herrn Prof. Dr. Wittinghofer. Da das Forschungsgebiet der Septine relativ neu ist, sind viele Fragen bezüglich ihrer biologischen Funktionen unklar. Daher ist es das Ziel des künftigen Projektes, die Funktionen und die Expression der Septine in Thrombozyten zu charakterisieren.

VWS und VAD

Gerinnungsstörungen sind eine typische Komplikation bei Patienten mit Herz-

unterstützungssystemen (ventricular assist device – VAD). Bei ihnen kann es zur Überaktivierung der Gerinnung mit thromboembolischen Komplikationen oder zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. Die Ursachen dafür sind zum einen Interaktionen mit der Fremdoberfläche des VAD, zum anderen veränderte Strömungsverhältnissen im VAD.

Während der vergangenen Jahre haben die Arbeitsgruppe Prof. Zieger, Dr. Geisen, Dr. Heilmann und Prof. Beyersdorf die Ursache vermehrter Blutungssymptome bei Patienten mit VAD untersucht und als eine Ursache ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom (aVWS) identifiziert. Dieses Krankheitsbild ist charakterisiert durch den Verlust hochmolekularer VWF-Multimere, einen pathologischen Quotienten aus Kollagenbindungskapazität und/oder Ristocetin-Kofaktor-Aktivität zum VWF-Antigen.

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe wies nach, dass sich das aVWS zurückbildet, sobald das VAD entfernt wird. Außerdem demonstrierte sie, dass das TAH (total artificial heart) kein aVWS erzeugt. Diese Daten wurden bei internationalen Tagungen (z. B. Jahrestagungen der EACTS und GTH) präsentiert und in internationalen Journals publiziert.

Ziel des künftigen Projektes ist es, prognostische Parameter zu identifizieren, die auf eine drohende thromboembolische Episode oder auf eine drohende Blutungsneigung hinweisen. Es sollen die Einflüsse von VAD-Eigenschaften (z. B. Scherkraft-Stress, Strömungsveränderungen, Oberflächen) auf die Gerinnungsparameter untersucht werden. In der Konsequenz könnten das antikoagulative Management der Patienten optimiert und diese lebensgefährlichen Ereignisse frühzeitig verhindert werden. Diese Untersuchungen sollen auch zur Entwicklung von besseren mechanischen Herzunterstützungssystemen beitragen.

B. Zieger, Freiburg

Impressum

Verantwortlich für den Inhalt:
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
Prof. Dr. med. Christoph Bode (Vorsitzender)
Dr. med. Andreas Tiede, PhD (Sekretär)
Geschäftsstelle:
Feodor-Lynen-Str. 5, 30625 Hannover
E-Mail: mail@gth-online.org