

Aus der Abteilung für Myologie
am Experimental and Clinical Research Center (ECRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Glucose Metabolismus und Muskelfaseratrophie in der
Frühphase der Critical Illness Myopathie.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Joanna Barbara Schneider

aus Brzeg Dolny (Polen)

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

- I. Eidesstattliche Versicherung
- II. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation
- III. Publikation
- IV. Lebenslauf
- V. Publikationsliste
- VI. Danksagung

I. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Joanna Barbara Schneider, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Glucose Metabolismus und Muskelfaseratrophie in der Frühphase
der Critical Illness Myopathie.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

II. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Weber-Carstens S*, **Schneider J***, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, Al Hasani H, Chadt A, Wenzel K, Koch S, Fielitz J, Kleber C, Faust K, Mai K, Spies CD, Luft FC, Boschmann M, Spranger J, Spuler S., Critical Illness Myopathy and GLUT4 - Significance of Insulin and Muscle Contraction, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013 Feb 15;187(4):387-96.

* contributed equally

Beitrag im Einzelnen:

- Für alle Abbildungen: Rekrutierung der gesunden Kontrollen (n=5) und Kontrollen mit molekulargenetisch bestätigten Muskelerkrankungen (n=20)
- Abbildung 3a: Anteil 10 %, RNA-Isolierung
- Abbildung 3b: Anteil 100%, einschließlich Vorbereitung der Proteinlysate, Proteinbestimmung, selbstständige Durchführung der Western Blots, Quantifizierung der Proteinbanden, statistische Auswertung der Daten, Design der Graphiken
- Abbildung 3c: Anteil 100%, einschließlich Austesten eines geeigneten GLUT4 Antikörper, Immunhistochemische Fluoreszenzfärbung, Mikroskopie, Bildbearbeitung und Analyse, Design der Abbildung
- Abbildung 3d: Anteil 100%, einschließlich Erstellung der Präparate, Mikroskopie, Analyse, statistische Auswertung, Erstellung des Graphen
- Abbildung 4a: Anteil 0%
- Abbildung 4b: Anteil 10%, RNA-Isolierung
- Abbildung 4c: Anteil 100%, einschließlich Vorbereitung der Proteinlysate, Proteinbestimmung, selbstständige Durchführung der Western Blots, Quantifizierung der Proteinbanden, statistische Auswertung der Daten, Design der Graphiken
- Abbildung 4d: Anteil 100%, einschließlich Erstellung der Trichromfärbungen und ATPase-Färbungen, Auszählung der Muskelfasern, statistische Auswertung

- Abbildung 4e: Anteil 100%, einschließlich Austesten eines geeigneten GLUT4 Antikörpers, Immunhistochemische Fluoreszenzfärbung, Mikroskopie, Bildbearbeitung und Analyse, Design der Abbildung
- Supplement Abbildung 2: Anteil 10%, RNA-Isolierung
- Supplement Abbildung 3: Anteil 100%, einschließlich Austesten eines geeigneten GLUT4 Antikörpers, Immunhistochemische Fluoreszenzfärbungen, Mikroskopie, Bildbearbeitung und Analyse, Design der Abbildung
- Manuskript: Formulierung von Teilen des Manuskripts (Methoden: Western Blot, Immunhistochemie, Muskelbiopsie), Literaturrecherche, Analyse und Interpretation aller Protein- und immunhistochemischen Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

III. Publikation

doi: [10.1164/rccm.201209-1649OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1649OC)

IV. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

V. Publikationsliste

Veröffentlichungen in Journalen

Weber-Carstens S*, **Schneider J***, Wollersheim T, Assmann A, Bierbrauer J, Marg A, Al Hasani H, Chadt A, Wenzel K, Koch S, Fielitz J, Kleber C, Faust K, Mai K, Spies CD, Luft FC, Boschmann M, Spranger J, Spuler S., Critical Illness Myopathy and GLUT4 – Significance of Insulin and Muscle Contraction, *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]

*contributed equally

Impact Factor: 11,08

Bierbrauer J, Koch S, Olbricht C, Hamati J, Lodka D, **Schneider J**, Luther-Schröder A, Kleber C, Faust K, Wiesener S, Spies CD, Spranger J, Spuler S, Fielitz J, Weber-Carstens S., Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane, *Crit. Care Med.* 2012 Feb; 40(2):647-50

Impact Factor: 6,33

Spuler S, Carl M, **Zabojszcza J**, Straub V, Bushby K, Moore SA, Bähring S, Wenzel K, Vinkemeier U, Rocken C., Dysferlin deficient muscular dystrophy features amyloidosis, *Annals of Neurology* 2008 Mar; 63(3):323-8

Impact Factor: 11,089

Spuler S, Kalbhenn T, **Zabojszcza J**, van Landeghem FK, Ludtke A, Wenzel K, Koehnlein M, Schuelke M, Lüdemann L, Schmidt HH., Muscle and nerve pathology in Dunningan familial partial lipodystrophy, *Neurology* 2007 Feb 27; 68(9):677-83

Impact Factor: 8,312

Wenzel K, Carl M, Perrot A, **Zabojszcza J**, Assadi M, Ebeling M, Geier C, Robinson PN, Kress W, Osterziel KJ, Spuler S., Novel sequence variants in dysferlin-deficient muscular dystrophy leading to mRNA decay and C2-domain misfolding, *Hum. Mutation* 2006 Jun; 27(6):599-600

Impact Factor: 5,686

Wenzel K, **Zabojszcza J**, Carl M, Taubert S, Lass A, Harris CL, Ho M, Schulz H, Hummel O, Hubner N, Osterziel KJ, Spuler S., Increased susceptibility to complement attack due to down-regulation of decay-accelerating factor/CD55 in dysferlin-deficient muscular dystrophy, *Journal of Immunology* 2005 Nov 1; 175(9):6219-25
Impact Factor: 5, 788

Kongressbeiträge

Poster, 16th World Muscle Society Congress, 2011

P5.67 **J. Schneider**, S. Weber-Carstens, J. Bierbrauer, A. Marg, C. Olbricht, H. Al Hasani, S. Spuler, Electrical muscle stimulation in early severe critical illness prevents type 2 fiber atrophy, *Neuromuscular Disorders* 2011 Oct; 21(9):744

Poster, 40th European Muscle Society Congress, 2011

P71 **J. Schneider**, S. Weber-Carstens, J. Bierbrauer, A. Marg, C. Olbricht, H. Al-Hasani, S. Spuler, Skeletal muscle in early critical illness myopathy, altered carbohydrate metabolism and effects of electrical stimulation, *J Muscle Res Cell Motil* 2011; 32:327–373

Poster, 15th World Muscle Society Congress, 2010

P1.53 **J. Schneider**, S. Adams, J. Bierbrauer, S. Weber-Carstens, J. Spranger, S. Spuler, GLUT4 expression in early critical illness myopathy, *Neuromuscular Disorders* 2010 Oct; 20(9–10):616-17

Vortrag, 4th Leiden International Medical Student Congress (LIMSC), 2005

J.Zabojszcza, K.Wenzel, M.Carl, A.Laß, A.Vieweger, K.-J.Osterziel, S.Spuler, Down-regulation of the complement inhibitor factor CD55 in dysferlin dystrophy

VI. Danksagung

Es ist mir ein Anliegen und eine Freude, all jenen zu danken, die zum Entstehen der Forschungsarbeiten beigetragen haben.

Ich habe meine Forschungen in der Arbeitsgruppe von Prof. Simone Spuler 2004 während eines Erasmusjahres in Berlin begonnen. Trotzdem ich mein Medizinstudium in Polen noch beenden musste, und daher die Verbindung von Studium und Forschung ein Risiko und eine Herausforderung waren, hat mir Prof. Spuler immer wieder die Arbeit an interessanten Forschungsprojekten ermöglicht. Ich möchte ihr für das mir entgegengebrachte Vertrauen herzlich danken. Neben ihrer Begleitung der Forschungsprojekte, ihren Anregungen und wertvollen Ratschlägen ging ihre Unterstützung weit über die übliche Betreuung einer Promotion hinaus. Immer wieder hat sie mir engagiert bei der komplizierten Überwindung bürokratischer Hürden zwischen Deutschland und Polen geholfen und ich verdanke ihr, jetzt in Berlin arbeiten zu können.

Mein besonderer Dank gilt auch Steffen Weber-Carstens für die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit und für die kreativen Diskussionen, welche die Promotion immer wieder bereichert haben.

Desweiteren möchte ich allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Muskelerkrankungen für ihre vielfältige Unterstützung und kollegiale Atmosphäre danken. Insbesondere möchte ich Stephanie Meyer-Liesener erwähnen, deren Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung der letzten Westernblots sehr wichtig war. Besonders zu Beginn meiner Forschungsarbeit hat mir Monika Schärig einen guten Einstieg in die Laborarbeit ermöglichte. Auch ihr gilt mein herzlicher Dank.

Ich danke meinem Mann, der mich in meiner Arbeit bestärkt hat und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Zuletzt danke ich meinen Eltern, die in aller Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben.