

48. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern e.V.

Information und Programm: www.gfgb.org

Datum/Ort:

1.–2. Juli 2021, virtuell

Kongresspräsident:

Prof. Dr. Stephan Kanzler

Presidential Poster

1 Prädiktion des Langzeitverlaufs von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen: eine vergleichende Analyse zwischen Barriereheilung, endoskopischer Heilung und histologischer Heilung

Autoren Rath T¹, Bodenschatz J¹, Klenske E¹, Hartmann A², Fischer S¹, Hirschmann S¹, Atreya R¹, Neurath MF¹

Institute 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg; 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg

DOI 10.1055/s-0040-1705763

Einleitung und Zielsetzung Die proben-basierte konfokale Laserendomioskopie (pCLE) ermöglicht eine mikroskopische in vivo Bildgebung während der konventionellen Endoskopie. Zudem erlaubt pCLE eine Visualisierung der mukosalen Barrierefunktion bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und erste Studien zeigen, dass eine sogenannte Barriereheilung unter pCLE mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert ist. In der vorliegenden Studie haben wir der Wertigkeit der Barriereheilung, der endoskopischen Heilung und der histologischen Abheilung für die Prädiktion des Langzeitverlaufs von CED verglichen.

Methodik CED Patienten in klinischer und endoskopischer Remission wurden prospektiv eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfolgte eine Ileokoloskopie, die Beurteilung der Barrierefunktion mittels pCLE sowie die Entnahme von gematchten Biopsien. Anschließend wurden alle Patienten über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten engmaschig nachbeobachtet. Während des Follow-up wurden wesentliche klinische Ereignisse (major clinical events, MCE = CED-assoziierte Hospitalisierung, Notwendigkeit einer Operation, Notwendigkeit zu Beginn einer systemischen Kortikosteroidtherapie oder Immunsuppression, Eskalation der bereits vorhandenen Therapie) aufgezeichnet.

Ergebnisse 104 CED (66 Morbus Crohn [MC], 38 Colitis Ulcerosa [CU]) in klinischer und endoskopischer Remission wurden prospektiv eingeschlossen. Das mittels pCLE beurteilte Barriereheilung zeigte 81 % Sensitivität (95 % CI, 54–95) und 79 % Spezifität (95 % CI, 54–95) in MC Patienten und 88 % Sensitivität (95 % CI, 47–99) und 76 % Spezifität (95 % CI, 55–90) in CU Patienten in der Vorhersage von MCE während des 12-monatigen Follow-up. Zudem konnte die Barriereheilung MCE mit einer exzellenten negative Prädiktion von >90% bei MC und CU ausschließen. Im Vergleich dazu zeigten sowohl die endoskopische Heilung und die histologische Abheilung deutliche geringere Sensitivitäten und Spezifitäten für die Prädiktion von MCE bei CED Patienten.

Schlussfolgerung Das endomikroskopische Barriereheilung zeigt im Vergleich zur endoskopischen Heilung und zur histologischen Abheilung eine

deutliche gesteigerte Sensitivität und Spezifität für die Prädiktion von MCE bei Patienten mit CED. Damit kann pCLE verwendet werden, um ein effektives Timing und eine Personalisierung der antiinflammatorischen Therapie bei CED Patienten zu ermöglichen.

2 Progression zystischer Pankreasneoplasien – eine unizentrische Kohortenstudie über 6 Jahre

Autoren Käss M¹, Amissh D¹, Schorr W¹, Schedel J¹, Pech O¹

Institut 1 Klinik für Gastroenterologie und Interventionelle Endoskopie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg

DOI 10.1055/s-0040-1705764

Zielsetzung In dieser Studie sollte die Häufigkeit maligner Transformationen zystischer Pankreasläsionen untersucht werden. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Evaluation der Genauigkeit endosonografischer Diagnosen und der Möglichkeit zur Früherkennung von Zysten mit malignem Potential.

Material und Methoden Alle zwischen Januar 2012 und Dezember 2018 in unserem tertiären Referenzzentrum endosonografisch untersuchten Patienten mit zystischen Pankreasläsionen wurden in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Die endosonografischen Untersuchungen wurden von 3 erfahrenen Gastroenterologen mit Hitachi Preirus und Pentax-Echoendoskopen durchgeführt.

Ergebnisse 456 Patienten mit zystischen Pankreasläsionen wurden in eine Datenbank aufgenommen. 224 Patienten hatten zystische Pankreasneoplasien, deren medianes Alter lag bei 69,5 Jahren. Endosonografisch wurden 139 BD-IPMN, 16 MD-IPMN, 46 serös-zystische Neoplasien und 6 muzinös-zystische Neoplasien diagnostiziert. Eine Größenprogression wurde selten beobachtet. Von 52 BD-IPMN mit mehr als einer Untersuchung zeigten nur 6 Zysten ein Wachstum \geq 2mm. In 29 Fällen war nach Resektion eine histopathologische Diagnose verfügbar. Bei 27,6 % dieser zystischer Läsionen lagen High-Grade-Dysplasien oder ein Malignom vor. Die korrekte präoperative Unterscheidung zwischen muzinösen und nicht-muzinösen Läsionen war in 73,3 % der Fälle möglich. Die Risikokriterien der European Consensus Guidelines zeigten sich als sehr sensitive (100 %) und spezifische (93,5 %) Prädiktoren für Malignität. In der Gruppe der zystischen Läsionen ohne Resektionsindikation zeigte sich in der mittleren Beobachtungszeit von 15,5 Monaten (Spanne 1 - 62) keine maligne Transformation.

Schlussfolgerung Zystische Pankreasläsionen zeigten sich in den ersten 5 Beobachtungsjahren als sehr selten progredient, die Rate der malignen Transformationen war gering. Die Endosonografie alleine zeigt eine moderate Genauigkeit in der Unterscheidung zwischen serösen und muzinösen zystischen Läsionen. Unsere Ergebnisse unterstützen eine Überwachungsstrategie für operationsfähige Patienten nach den European Consensus Guidelines.

3 Die Bedeutung des YAP-1/CTGF-Signalwegs für die Aktivierung von humanen hepatischen Sternzellen und für die Leberfibrogenese im Menschen

Autoren Ye L^{1,2,3}, Ziesch A^{1,3}, Schiergens T⁴, Denk G^{1,3}, Mayr D⁵, Artmann R^{1,3}, Gerbes AL^{1,3}, Mayerle J^{1,3}, He Y², de Toni EN^{1,3,*}, Zhang C^{2,*}, Reiter FP^{1,3,*}

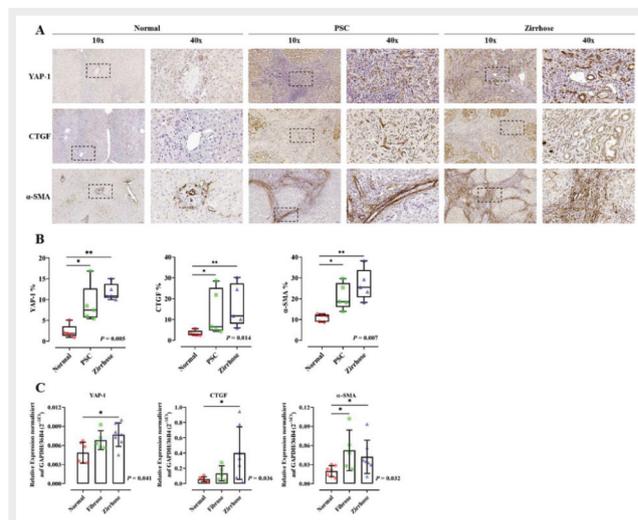
Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU München; 2 Digestive Medicine Center, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, China; 3 Leber Centrum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, LMU München; 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München, LMU München; 5 Pathologisches Institut, Medizinische Fakultät, LMU München
DOI 10.1055/s-0040-1705765

Einleitung Die Leberfibrose tritt als Konsequenz von nicht behandelbaren oder therapierefraktären chronischen Lebererkrankungen auf. Charakterisiert wird diese durch die Anhäufung von extrazellulärer Matrix. Das Fortschreiten der Leberfibrose resultiert in einer Zerstörung der Leberarchitektur und in der Entstehung einer Leberzirrhose. Diese wiederum ist kausal mit potentiell tödlichen Komplikationen, wie dem Auftreten einer portalen Hypertension und der Entwicklung von Hepatozellulären Karzinomen verbunden. Beide stellen weltweit führende Ursachen für ein leberbedingtes Versterben dar. Das 'yes-associated protein 1' (YAP-1) ist als Teil der Signalkaskade des Hippo-Signalweges ein potentieller Ansatzpunkt für die Hemmung der Leberfibrose. YAP-1 wird im frühen Stadium der HSCs-Aktivierung induziert und steuert die Expression des 'connective tissue growth factor' (CTGF). Der Hippo-Signalweg scheint auch bei der Regulierung der dukulären Reaktion und damit bei der biliären Fibrose eine Rolle zu spielen. Ziel dieser Studie ist es mögliche molekulare Mechanismen des YAP-1/CTGF-Signalweges im Rahmen der Leberfibrose zu untersuchen, um hierdurch translationale Erkenntnisse für die Behandlung der Leberfibrose zu generieren. Schließlich soll hier auch die Bedeutung des YAP-1/CTGF-Signalweges für die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), eine nicht behandelbare Lebererkrankung, welche in einer biliären Fibrose und der Entstehung einer Leberzirrhose resultiert, untersucht werden.

Material und Methoden Die Expression von YAP-1, CTGF und α -SMA wurde in menschlichen nicht-fibrotischen Lebern, in Lebern von Patienten mit PSC und in Patienten mit Leberzirrhose immunhistochemisch untersucht. Die mRNA-Expression von YAP-1, CTGF und α -SMA wurde mittels qRT-PCR in normalem Lebergewebe, sowie in fibrotischen und zirrhotischen Lebern untersucht. In vitro wurde die Protein-Expression von YAP-1 und CTGF während des Aktivierungsprozesses in primär humanen HSC untersucht. Die Hemmung des YAP-1/CTGF-Signalweges durch Verteporfin (VP) in LX2 Zellen, welche mit TGF- β aktiviert wurden, wurde mittels Immunoblot untersucht.

Resultate Immunhistochemische Färbungen und qRT-PCR Ergebnisse von menschlichem Lebergewebe zeigten, dass YAP-1 und CTGF in zirrhotischen im Vergleich zu nicht-fibrotischen Lebern signifikant höher exprimiert wird. In PSC Patienten, eine Erkrankung, die zu einer biliären Form der Leberfibrose führt war YAP-1 im Vergleich zu Kontrollebern ebenfalls signifikant höher exprimiert. Korrelierend hierzu zeigte sich eine höhere Expression des HSC Aktivitätsmarkers α -SMA (siehe ►Abb. 1). In vitro zeigten primär humane HSC einen Anstieg der YAP-1 und CTGF Proteinexpression, welche mit der Aktivierung der Zellen, gemessen anhand der α -SMA Protein-Expression, zeitlich korrelierte. Die TGF- β vermittelten Aktivierung (gemessen an der α -SMA und PDGF-R Protein-Expression) von LX2 Zellen konnte durch VP gehemmt werden.

Schlussfolgerung Der YAP-1/CTGF-Signalübertragung scheint in der humanen Leberfibrose dysreguliert zu sein. Der Anstieg der YAP-1 und CTGF Protein-Expression im Rahmen der Aktivierung von primär humane HSC und die Unterbindung der TGF- β vermittelten α -SMA und PDGF-R Protein-Expression



►Abb. 1 Expression Von YAP-1 und CTGF in menschlichen Lebergewebe. (A) Immunhistochemische Färbung von YAP-1, CTGF und α -SMA in humanen Lebergeweben in nicht fibrotischen Kontrolllebern, Lebern von Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und Leberzirrhose. Vergrößerung: 10-fach und 40-fach. (B) Quantitative Analyse der gefärbten Bereiche durch Scannen von ganzen Objektträgern. (C) Quantitative Real-time-PCR-Analysen der YAP-1, CTGF und α -SMA-Genexpressionen in humanen Lebern mit unterschiedlichem Fibrosegrades. (n = 5 to 7; *, P < 0.05, **, P < 0.01; Kruskal-Wallis-Test).

durch VP in LX2 Zellen spricht für eine mechanistische Relevanz dieses Signalweges für Leberfibroseentstehung im Menschen.

*, geteilte Autorenschaft

4 Polypoid-fibroadiipöse Tumoren des Ösophagus: „Fibromuskulärer Riesenpolyp“ oder Liposarkom? Interdisziplinäres Management eines Fallberichtes

Autoren Gumpj J¹, Utpatel K², Rau BM¹, Evert M², Schäfer C³

Institute 1 Klinik für Chirurgie, Klinikum Neumarkt; 2 Institut für Pathologie, Universität Regensburg; 3 Medizinische Klinik II, Klinikum Neumarkt
DOI 10.1055/s-0040-1705762

Einleitung Fibrovasculäre Riesenpolypen des Ösophagus sind eine sehr seltene Entität und beschreiben große, polypoiden Ösophagusneubildungen. Die Patienten präsentieren sich teilweise mit dramatischer Klinik. Bis vor kurzem galten diese Neubildungen als gutartig und repräsentieren reaktive, nicht-neoplastische Proliferationen. Dennoch gibt es eine sehr kleine Anzahl von Fallberichten, in denen gut-differenzierte Liposarkome des Ösophagus, die einem fibrovaskulären Riesenpolyp ähneln, beschrieben wurden. Wir berichten über einen 42-jährigen Patient der sich wegen Dysphagie zur ÖGD vorstellte. Er berichtete auch über Regurgitation von „Fremdewebe“ im Mund. Im CT zeigte sich eine Raumforderung, KM-umspült, ohne genauere Zuordnung. Endoskopisch fand sich eine nahezu den kompletten Oesophagus einnehmende, im oberen Ösophagusspinkter beginnende, dann im mittleren Ösophagus flottierende, Raumforderung. Auch endosonografisch war auf Grund der Größe und Lokalisation eine sichere Zuordnung nicht möglich. Insgesamt erschien der Befund verdächtig auf ein Leiomyom. Die Ausdehnung reichte vom Ösophagusmund bis zur Z-Linie (Längsausdehnung 23 cm).

Methodik Nach interdisziplinärer Diskussion wurde der Versuch einer endoskopischen Resektion unternommen. Hierbei konnte die Basis mit dem SB-Knife (Fa. Pflugbeil) durchtrennt und das 15cm große Präparat durch den Oropharynx geborgen werden (Abb. 1). Histologisch zeigte sich ein von

Plattenepithel bedeckter polypoider Tumor, bestehend aus mit fibrösem Stroma, dünnlumigen Gefäßen und reifzelligem Adipozyten ohne malignitätsverdächtige Atypien. Molekularpathologisch konnte aber eine Amplifikation des MDM2-Gens nachgewiesen und somit ein hochdifferenziertes Liposarkom diagnostiziert werden.

Ergebnis Es handelt sich um eine erfolgreiche endoskopische Resektion eines sehr seltenen monströsen Ösophagustumors, der aber zu Lokalrezidiven führen kann. Die bisherigen Kontrollen waren unauffällig.

Schlussfolgerung Auch wenn das hochdifferenzierte Liposarkom des Ösophagus eine seltene Entität darstellt, muss dieses differenzialdiagnostisch bei entsprechenden Befunden in Betracht gezogen werden. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei einem Großteil der fibrovaskulären Polypen um nicht erkannte hochdifferenzierte Liposarkome. Bei diesen Patienten sollte vor operativen Maßnahmen wie einer Ösophagusresektion, die Möglichkeit einer endoskopischen Abtragung im spezialisierten Zentrum erwogen werden.



► Abb. 1

5 Ungewöhnlicher Langzeitverlauf bei einem Patienten mit metastasierten medullärem Pankreaskopfkarcinom mit Keimbahnmutation im BRCA2-Gen.

Autoren Seemann C¹, Reinel H¹, Linder A¹, Kanzler S¹

Institut 1 Medizinische Klinik 2, Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt

DOI 10.1055/s-0040-1705766

Einleitung Das Pankreaskarzinom zählt unter den malignen Tumorerkrankungen zu den Malignomen mit der höchsten Mortalität. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller Patienten mit Pankreaskarzinomen beträgt <2%. Grundsätzlich lässt sich zwischen verschiedenen histologischen Subtypen unterscheiden. Am häufigsten liegen duktale Adenokarzinome vor, seltener neuroendokrine Tumore. Pathogenetisch entstehen Pankreaskarzinome meist sporadisch aus präkanzerösen Läsionen, wobei es durch Mutationen zur malignen Transformation kommt. Eine familiäre Häufung wird nur bei ca. 10% der Fälle beschrieben. Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko ist unter anderem mit genetischen Erkrankungen und Syndromen assoziiert wie z.B. dem Peutz-Jeghers-Syndrom, FAMMM oder dem erblichen BRCA2-assoziierten Tumorsyndrom.

Material und Methoden Langzeitbeobachtung eines bei Diagnosestellung 63-jährigen Patienten mit metastasiertem medullärem Pankreaskopfkarcinom und Zustand nach äthyltoxischer Pankreatitis über einen Zeitraum von sieben Jahre.

Ergebnisse Es handelt sich um einen Patienten mit 2013 erstdiagnostiziertem lymphogenen und hepatisch metastasiertem medullärem Karzinom des

Pankreaskopfes. Initial wurde eine primär operative Versorgung mittels Pylorus-erhaltender Whipple-Operation und atypischer Lebersegmentresektion des Segments VII bei intraoperativ festgestellter singulärer Lebermetastase durchgeführt. Adjuvant erfolgte eine Chemotherapie mit Gemcitabine mono über 6 Zyklen. Bei im Verlauf „progressive disease“ mit hepatischem und lymphogenen Rezidiv wurden verschiedenste Chemotherapieschemata – teils auch im Rahmen von Studien – mit unterschiedlichem Ansprechen verabreicht. Nach Erreichen einer „stable disease“ erhielt der Patient eine Erhaltungstherapie über 16 Zyklen nach dem FOLFOX Schema. Nachdem hierunter eine „partial response“ erzielt werden konnte, wurde am vorliegenden Tumormaterial die Anfertigung eines NGS-Panels veranlasst. Bei Nachweis einer BRCA2-Gen-Mutation wurde im Juni 2019 eine Erhaltungstherapie mit Olaparib eingeleitet – die entsprechende POLO-Studie war gerade veröffentlicht worden. Hierunter bis heute „stable disease“. Zuletzt waren die Metastasen im Januar 2020 sogar gering regredient.

Schlussfolgerung Trotz schlechter Prognose der metastasierten Pankreaskarzinome konnte bei diesem Patienten ein ungewöhnlicher Langzeitverlauf über sieben Jahre und fortlaufend beobachtet werden – auch wenn medulläre Pankreaskarzinome generell eine etwas bessere Prognose aufweisen. Durch den Einsatz von Olaparib konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden ohne nennenswerte Nebenwirkungen. In der Familie des Patienten traten väterlicherseits mehrere Fälle von malignen Tumorerkrankungen auf, sodass durch die Keimbahnmutation im BRCA2-Gen von einem erblich bedingten Risiko für die Entstehung maligner Erkrankungen auszugehen ist.

Der Fall veranschaulicht zudem mögliche Zweit-, Dritt- und Mehrlinientherapien nach Ausschöpfung der üblichen Therapieregime. Besonders die Einleitung der Erhaltungstherapie mit Olaparib nach stabiler Erkrankung unter platinhaltiger Chemotherapie ermöglicht ein längerfristiges progressionsfreies Überleben bei exzellenter Lebensqualität.

Abstract Klinik 2021

6 Untersuchung von Risikofaktoren und Folgen des Delirs auf einer internistischen Intensivstation mit gastroenterologischem und hepatologischem Schwerpunkt

Autoren Denk A¹, Müller K¹, Heissner K¹, Schlosser S¹, Gülow K¹, Müller-Schilling M¹, Schmid S¹

Institut 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0040-1705768

Hintergrund Vorliegende interprofessionelle Beobachtungsstudie untersucht erstmals Risikofaktoren und Folgen des Delirs auf einer internistischen Intensivstation mit Schwerpunkt auf gastroenterologische und hepatobiliäre Erkrankungen.

Patienten und Methoden: Von März – August 2017 wurden die Patienten der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg anhand eines selbst entwickelten und neu eingeführten standardisierten Fragebogens in drei Schritten auf ein Delir geprüft. Mittels Richmond Agitation Sedation Scale erfolgte zunächst die Bestimmung des Sedierungsgrades der Patienten. Bei adäquater Vigilanz erfolgte mittels der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) eine Untersuchung auf ein Delir. 164 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in die Studie eingeschlossen werden, 86 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Retrospektiv musste ein weiterer Patient aufgrund einer zerebralen Blutung ausgeschlossen werden.

Ergebnisse: Die Inzidenz des Delirs betrug 33% (n = 53). Ein Delir war mit 3-fach erhöhten Behandlungskosten, einer 3-fach verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer und einer 3-fach erhöhten intrahospitalen

Mortalität assoziiert. Die Wahrscheinlichkeit einer Verlegung in eine neurologische Frührehabilitationseinrichtung war um den Faktor 5 erhöht (p -Werte $< 0,010$).

Univariable Regressionsanalysen erbrachten für folgende 10 von insgesamt 20 untersuchten Risikofaktoren ein signifikantes Ergebnis: Alter, SAPS-II, Natrium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Hämoglobin, Alkoholfehlgebrauch, mechanische Beatmung, Sepsis sowie hepatobiliäre Erkrankungen ($p < 0,050$).

Schlussfolgerung: Das Delir geht mit einem protrahierten Krankheitsverlauf, einem verlängerten intensivstationären Aufenthalt, sowie mit erhöhten Behandlungskosten und einer erhöhten intrahospitalen Mortalität einher.

Dies zeigt, dass die Prävention des Delirs von großer Relevanz auf einer Intensivstation mit Fokus auf gastroenterologische und hepatobiliäre Erkrankungen ist.

Im Einklang mit bereits publizierten Studien konnten Alkoholfehlgebrauch, mechanische Beatmung und eine Sepsis als signifikante Risikofaktoren bestätigt werden. Darüberhinaus konnte erstmalig gezeigt werden, dass speziell auch hepatobiliäre Erkrankungen ein Risikofaktor für ein Delir sind.

Desweiteren ergab vorliegende Studie, dass in Zukunft die Bestimmung und wenn möglich die adäquate intensivmedizinische Einstellung von Natrium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin und Hämoglobin zur Prävention eines Delirs herangezogen werden könnten.

7 Zur Epidemiologie des Morbus Wilson in Bayern

Autoren Wahler S¹, Müller A²

Institute 1 Institut für Molekulare Muskuloskeletale Forschung, Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München; 2 Analytic-Services GmbH, München

DOI 10.1055/s-0040-1705769

Einführung Morbus Wilson (MW) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der durch Genmutationen die Kupferausscheidung von der Leber über die Galle vermindert ist. Folge ist eine Ansammlung von Kupfer in Organen und vielgestaltigen Symptomen. Betroffene leiden bei Diagnosestellung zu 49 % an Leberschäden, 26 % an neurologischen Defiziten und zu 12 % an beidem. In seltenen Fällen verläuft die Lebererkrankung kurzfristig fatal. Die genaue Inzidenz ist unbekannt und wird um 1:30.000 angegeben. Hier soll untersucht werden, wie frequent Patienten mit MW ambulant und stationär behandelt werden und dabei bayrische Daten mit dem übrigen Deutschland verglichen werden.

Methoden Daten der stationären Versorgung des statistischen Bundesamtes 2005-2017, Qualitätsberichte für das Jahr 2017 wurden auf MW-Kodierungen untersucht und ausgewertet. Verwendet wurden Microsoft-Excel und Microsoft-Access (Version 2016).

Ergebnisse Die Hospitalisierungsrate wegen MW in Deutschland beträgt 2,3 pro Mio. Einwohner. Bayern weicht nur geringfügig ab (2,2 pro Mio. EW), wobei Sachsen mit 4,6 und Baden-Württemberg mit 1,1 pro Mio. EW die Extreme darstellen. Weibliche Patienten überwiegen leicht in Registern, machen aber nur 45 % der stationären Fälle aus. Sie sind im Mittel kürzer stationär: Verweildauer 6,2 Tage versus 8,5 Tage bei Männern. 14,6 % der stationären Patienten sind Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre, in Bayern etwas weniger. Patienten werden zu 45 % in rein neurologischen Abteilungen behandelt (Bayern 43 %), 20 % Pädiatrie (Bayern 22 %), 29 % Gastroenterologie (Bayern 31 %) und 3 % der Fälle in Transplantationseinheiten. Die Abweichungen in anderen Bundesländern sind gravierend, wie über 80 % Neurologie in Sachsen oder über 60 % Pädiatrie in Brandenburg. Aufenthalte in der Neurologie dauern länger, so sind weit über Hälfte aller Verweiltage dort. Die jährliche Fallzahl insgesamt und liegt seit 2005 um 600 für Haupt- und Nebendiagnosen.

Altersdurchschnitt bei Hauptdiagnose MW liegt bei 30,1 Jahren, (m 29,9; w 30,3; Median 28). In Bayern etwa ein Jahr jünger. Stationäre MW Patienten sind in den neuen Bundesländern im Mittel 12 Jahre älter als in den alten Bundesländern. Auffällig ist eine Lücke bei Patienten zwischen dem 15. und 25.

Lebensjahr. Hier finden kaum stationäre Behandlungen statt werden. Bei der Analyse des Wohnortes fällt auf, dass wenigstens 10 % der bayrischen Patienten in anderen Bundesländern behandelt werden. Knapp 50 % der Fälle in Deutschland werden in Universitätskliniken behandelt, in Bayern ein gutes Drittel.

Zusammenfassung Auch wenn hepatologische Symptome bei MW führen, sind es auch in Bayern mehr neurologische Krankheitsbilder, die im Krankenhaus behandelt werden. Knapp 15 % der stationären Wilson Fälle sind Kinder. Eine Lücke im Alter um 20 Jahre spricht für eine suboptimale Transition. Bayern entspricht bei der stationären Versorgung von MW dem Bundesschnitt, außer bei der geringeren Versorgung in universitären Einrichtungen.

8 MRGPRX4 – a novel bile salt receptor expressed on sensory neurons

Autoren Wolf K^{1*}, Leibl V^{1,2}, Kühn H¹, Lisa G^{1,2}, Glauco M¹, Fischer MJM³, Namer B², Kremer AE¹

Institute 1 Department of Medicine 1 and Translational Research Center, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg; 2 Institute of Physiology and Pathophysiology, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg; 3 Center for Physiology and Pharmacology, Medical University of Vienna

DOI 10.1055/s-0040-1705770

Pruritus is an agonizing symptom in various hepatobiliary disorders. Especially in cholestatic diseases, bile salt concentration is increased in bile and serum of patients. Since ileal bile acid transporters showed beneficial effects in patients suffering from cholestatic pruritus, bile salts have attracted notice as potential pruritogens. In the complex framework of molecular itch signaling, Mas gene-related G protein-coupled receptors (MRGPR) were identified as a class of 'pruriceptors' expressed on sensory neurons. Hence, we investigated an activation of MRGPRs by bile salts and bile of cholestatic patients. Therefore, MRG receptors were cloned and stably expressed in HEK293 cells and their activation by bile salts was measured by changes in cytosolic free calcium (Ca^{2+}), using ratiometric fluorimetry. Scratch activity, induced by the injection of potential pruritogens, was assessed using observer-independent, automated detection of specific scratch movements in an electric field caused by implanted magnets. In 15 healthy volunteers, the itch intensity upon intradermal or focal application of potential pruritogens was quantified on a numeric rating scale. Analyzing human bile salts on HEK cells expressing the eight human MRGPR receptors (X1, X2, X3, X4, D, E, F and G) revealed that certain bile salt species were capable to activate selectively MRGPRX4 in a dose-dependent manner. Also, bile of pruritic patients activated MRGPRX4 expressing HEK cells but not the empty vector control. Interestingly, intradermal injection of bile salts in mice did not cause scratching behavior while, in humans, focally applied or intradermally injected bile salts induced significant itch. Relevant mast-cell activation, precisely widespread axonreflex erythema, was excluded by laser-doppler imaging. Furthermore, bile salts could directly activate human neuronal cells but not murine ones, which may explain the differences between murine and human cholestasis. In a nutshell, our data suggests a novel signaling pathway for bile salt subspecies via MRGPRX4 that may contribute to cholestatic pruritus and, thus, opens up a new drug target to alleviate cholestatic pruritus.

9 Presence and high titers of antinuclear antibodies do not correlate with clinical severity nor outcome in patients with drug-induced liver injury

Autoren Weber S¹, Benesic A^{1,2}, Buchholtz ML³, Rotter I¹, Gerbes AL¹

Institute 1 Department of Medicine II, Liver Centre Munich, University Hospital, LMU Munich; 2 MetaHeps GmbH, Martinsried; 3 Institute for Laboratory Medicine, University Hospital, LMU Munich

DOI 10.1055/s-0040-1705771

Background A proportion of patients with drug-induced liver injury (DILI) present with autoantibodies. This has led to the current concept that an autoimmune-like subtype of DILI exists, especially in the setting of certain drug intake, e.g. minocycline and nitrofurantoin [1-3]. However, there is no standardized definition for autoimmune-like DILI and the clinical relevance of autoantibodies in DILI has not been studied in detail yet. We hypothesized that autoantibodies might merely be an epiphenomenon, which is also encountered with culprit drugs that have not been associated with autoimmune-like DILI. To this end we analyzed the rate of autoantibody positivity in a cohort of 144 causality proven DILI patients with a broad spectrum of causative agents.

Methods 144 patients included in the ongoing study on the effects of potentially hepatotoxic drugs (NCT02353455) with DILI were used for the current analysis. Blood samples for monocyte-derived hepatocyte-like (MH) cell tes-

ting were acquired from all patients involved. MH cell generation and testing were performed as described previously [4, 5]. The DILI diagnosis was based on the MH cell test results and supported by Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) and expert adjudication. Testing for antinuclear antibodies (ANA) was performed by the standards of our hospital's Institute for Laboratory Medicine using immunofluorescence. Titers $\geq 1:100$ were considered positive and $\geq 1:400$ clinically significant.

Results 67 % of the patients exhibited ANA titers $\geq 1:100$; 28 % of the patients presented with ANA titers $\geq 1:400$. There was no significant correlation between the ANA titers and the class of the causative drug. Regarding laboratory parameters, there was no difference in the maximum serum levels of ALT, AST, ALP, TB and INR between patients with high and non-detectable or low ANA titers, while ANA titers $\geq 1:400$ correlated with higher levels of AST and TB at onset. Conversely, the proportion of Hy's law positivity was significantly higher in patients with ANA $\geq 1:400$, however the severity of liver injury and the rate of acute liver failure was similar between both groups. Moreover, significantly more patients with high ANA titers were treated with corticosteroids (34 % vs. 16 %, $p=0.01$). Yet, the outcome of the patients was not different in both groups, with similar proportions developing chronic liver injury, undergoing transplantation or having a fatal outcome.

Conclusion A closer look in a causality proven DILI cohort proved that there is no evidence that presence of ANA is specific for DILI caused by a certain type of medication. Further, our findings indicate that high ANA titers are not associated with the severity of the DILI episode nor with patient outcome.

► **Tab. 1** Clinical characteristics of DILI patients with moderate to high ANA titers ($\geq 1:400$) and undetectable or low ANA titers ($< 1:400$).

	ANA $\geq 1:400$ (41; 28 %)	ANA $< 1:400$ (103; 72 %)	p
Age ¹	53 (18-79)	50 (1-83)	0.45
BMI ¹	24.8 (18.1-42.5)	23.4 (15.6-34.5)	0.16
Female sex ²	23 (56 %)	59 (57 %)	0.90
AMA positive ²	3 (7 %)	14 (14 %)	0.28
Other Autoantibodies ²	8 (20 %) 3 ASMA 3 centromer B 1 dsDNA 1 NUMA	7 (7 %) 7 ASMA	0.02 *
Histology ²	20 (49 %)	39 (38 %)	0.23
Type of injury ²	32 (78 %) 3 (7 %) 6 (15 %)	69 (67 %) 14 (14 %) 20 (19 %)	0.39
▪ Hepatocellular			
▪ Mixed			
▪ Cholestatic			
Hy's Law criteria ²	25 (61 %)	44 (43 %)	0.05 *
Acute Liver failure ²	11 (27 %)	24 (23 %)	0.62
Severity ²	8 (20 %)	26 (25 %)	0.23
▪ Mild (Grade 1)	22 (54 %)	54 (52 %)	
▪ Moderate (Grade 2)	8 (20 %)	9 (9 %)	
▪ Severe (Grade 3)	3 (7 %)	13 (13 %)	
▪ Fatal or Transplantation (Grade 4)			
Corticosteroid treatment ²	14 (34 %)	16 (16 %)	0.01 *
Outcome ²	35 (85 %)	84 (82 %)	0.73
▪ Remission	3 (7 %)	6 (6 %)	
▪ Chronicity	3 (7 %)	13 (13 %)	
▪ Death or transplantation			

¹ median (range)

² n (%)

*statistically significant ($p \leq 0.05$)

10 Spontan bakterielle Peritonitis – eine neue Funktion der p53 Familie in der bakteriellen Abwehr?

Autoren Neubert P, Haderer M, Gschwendtner H, Gülow K, Kunst C, Müller-Schilling M

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endoskopie Rheumatologie und Infektiologie
DOI 10.1055/s-0040-1705772

Hintergrund Aszites und spontan bakterielle Peritonitis (SBP) sind schwerwiegende Komplikationen einer Leberzirrhose. Mit einer SBP in der Vorgesichte beträgt die 1-Jahres-Mortalität bis zu 66 % und repräsentiert damit eine der häufigsten Todesursachen von Patienten mit Leberzirrhose. Entscheidend für die Entstehung einer SBP ist eine bakterielle Translokation, bei der Darmbakterien oder deren Bestandteile (z.B. LPS) aus dem Darm in den Aszites und die mesenterial gelegenen Lymphknoten translozieren. Risikofaktoren für die bakterielle Translokation sind unter anderem eine bakterielle Dysbiose und eine instabile epitheliale Barriere, die bei Patienten mit Leberzirrhose vermehrt auftreten. Mit der Permeabilitätsstörung wird ein erhöhter Zellstress im Epithel induziert, der die Beteiligung der p53 Familien vermuten lässt. Da die molekularen Mechanismen der SBP bis heute nicht geklärt sind, untersuchten wir die Rolle der p53 Familie als potentieller Stresssensor bei intestinalen Bakterien-Wirtszell-Interaktionen.

Methoden Untersucht wurden Kolonbiopsien von 19 Kontrollen und 9 Patienten mit Leberzirrhose. Die Rolle der p53 Familie wurde anhand von p53 und p73 auf RNA und Proteinebene studiert. Zudem wurde ein in vitro Modell mit intestinalen Epithelzellen (HCT-116 p53wt vs. HCT-116 p53^{-/-}) etabliert, das wir mit *E. coli* Bakterien (ATCC25922, O6:Hnt) für bis zu 4 h kokultivierten. Proteinregulationen von p53 und p73 wurden mittels Western Blot analysiert. Zielfunktionen der p53 Familie studierten wir anhand von Caspase-3 und PARP Prozessierung via Western Blot und Durchflusszytometrie mit zVad-FMK (50 μ M).

Ergebnis Kolonbiopsien von Patienten mit Leberzirrhose wiesen vergleichsweise zu den Kontrollen deutlich reduzierte p53 RNA- und Proteinspiegel auf. Die p73 RNA Menge von Child-Pugh A Patienten lag über dem Durchschnitt

der lebergesunden Kontrollen. Mit fortschreitender Leberzirrhose waren die RNA- und Proteinspiegel von p73 stark vermindert.

Bei der Kokultivierung von HCT-116 Zellen mit *E. coli* O6:Hnt wurde analog zu den *ex vivo* Daten eine transiente Induktion von p73 detektiert. Bei längerer Stimulationszeit und steigender Bakterienkonzentration nahm der p73 Proteinspiegel hingegen stetig ab. Trotz reduzierter Proteinspiegel von p53 und p73, wurden erhöhte Zelltodraten registriert. Diese Zelltodform war Apoptose-unabhängig.

Schlussfolgerung Eine fortschreitende Leberzirrhose ist durch eine Reduktion des intestinalen Expressionsprofils der p53 Familie charakterisiert. Lebende *E. coli* Bakterien forcieren die Reduktion der p53 Familienmitgliedern und tragen so zu einer verlängerten bakteriellen Replikation bei, was die Entwicklung der SBP fördert. Zur Inhibition des bakteriellen Wachstums induzieren intestinale Epithelzellen einen Apoptose-unabhängigen Zelltod. Zusammenfassend, zeigen wir mit diesen Daten eine neue Rolle der p53 Familie in der bakteriellen Abwehr.

11 Die Rolle von granulozytären Chromatinnetzen („NETs“) bei der Entstehung von Gallensteinen

Autoren LE M¹, Boeltz S¹, Bilyy R², Schauer C¹, Mahajan A¹, Widulin N³, Grüneboom A¹, Herrmann I¹, Boada E^{4,11}, Rauh M⁵, Krenn V⁶, MHC B¹, MJ P¹, Hahn J¹, Knopf J¹, Maueröder C¹, Paryzhak S⁷, Dumych T⁷, Zhao Y⁸, MF N⁹, MH H¹, TA F¹⁰, Leppkes M⁹, Schett G¹, Herrmann M¹

Institute 1 Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Universitätsklinikum Erlangen; 2 Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Universitätsklinikum Erlangen; 3 Berlin Museum of Medical History at the Charité; 4 Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Universitätsklinikum Erlangen, 90154 Erlangen, Germany; 5 Department of Pediatrics, Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Universitätsklinikum Erlangen; 6 Department of Pathology, University of Trier; 7 Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, 79010 Lviv, Ukraine; 8 Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, 610041 Chengdu, China; 9 Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg (FAU), Department of Internal Medicine 1 - Gastroenterology, Pneumology and Endocrinology, Universitätsklinikum Erlangen; 10 Laboratory of Molecular Inflammation, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf; 11 Hassberg Clinics, Department of General Surgery, Hassfurt
DOI 10.1055/s-0040-1705775

In der deutschen Bevölkerung sind Gallensteine mit einer Prävalenz von bis zu 20 % sehr häufig. In Deutschland werden mehr als 170.000 Cholezystektomie pro Jahr wegen Gallensteinen durchgeführt. Somit verursacht das Gallensteinleiden hohe Kosten und menschliches Leid in der stationären Krankenversorgung. Nach dem gängigen pathogenetischen Modell unterscheidet man Cholesterinsteine, die auf der Basis eines Missverhältnisses aus Gallensäuren, Cholesterin und Phospholipiden entstehen, von Pigment- oder Infektsteinen, die in Zusammenhang mit Entzündungsreaktionen auftreten. Es ist bislang nicht ausreichend verstanden, wie aus kleinen Mikrokristallisationen größere Gallensteine werden.

Wir konnten zeigen, dass neutrophile Granulozyten in die Galle migrieren und in Kontakt mit Mikrokristallen neutrophil extracellular traps („NETs“) bilden. Diese Strukturen aus extrazellulär liegendem Chromatin und daran gebundenen granulären Effektorproteinen ist in der Lage, Mikrokristalle zu größeren Aggregaten zu binden und damit die Grundlage für Sludge und Steinbildung darzustellen. Wir beobachteten, dass Gallensteine extrazelluläre DNA beinhalten, die mit granulozytären Proteinen kolokalisiert, als Ausdruck von NETs. Im Tiermodell gelang die Reduktion großer Gallensteine durch Inhibition der NET-Bildung. Dies legt

eine bedeutende Rolle von NETs bei der Entstehung von Gallensteinen nahe und legt potentiell die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieoptionen.

12 Wirksamkeit von Atezolizumab/Bevacizumab und selektiver TACE bei Krankheitsprogression oder initial synchroner TACE beim nicht-resektablen Hepatozellulären Karzinom: Rationale und Studiendesign der DEMAND-Studie

Autoren Khaled NB^{1*}, Ricke J², Seidensticker M², Oehle B¹, Philipp A¹, Rössler D¹, Mayerle J¹, de Toni E¹

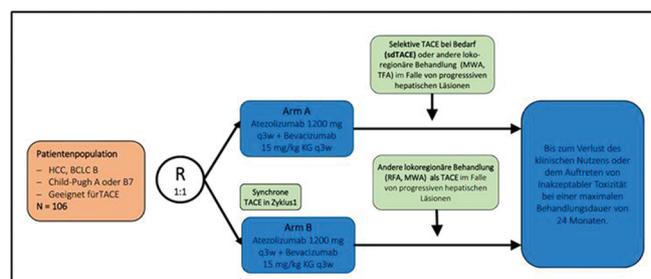
Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München; 2 Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München

DOI 10.1055/s-0040-1705776

Einleitung Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eine der bedeutendsten krebbsbedingten Todesursachen. Die Prognose beim primär nicht-metastatischen HCC hat sich in Deutschland verbessert, dennoch bleibt sie eingeschränkt bei Patienten, welche nicht in kurativer Intention behandelt werden können. Im intermediären Stadium ist die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) Standardtherapie. Außerhalb von hochselektionierten Patientenkollektiven in klinischen Studien liegt das mediane Überleben (mOS) nach TACE-Behandlung bei 19.6 Monaten. Für Patienten mit fortgeschrittenem HCC hat sich die Systemtherapie in den letzten drei Jahren weiterentwickelt durch die Verfügbarkeit verschiedener effektiver Multikinase- und Angiogeneseinhibitoren, sowie deren Anwendung in der Sequenztherapie. Ein weiterer Fortschritt ist durch den Einsatz von Checkpointinhibitoren (CPI) zu erwarten, insbesondere bei Kombinationsbehandlungen. Zuletzt zeigte die Anwendung von Atezolizumab/Bevacizumab (Atezo/Bev) einen deutlichen Vorteil gegenüber Sorafenib in der Erstlinientherapie (mOS HR 0.58). Aufgrund der hohen Ansprechraten von Atezo/Bev könnte eine Kombination mit der TACE eine sinnvolle Option für Patienten mit intermediärem HCC darstellen. Ein Anstieg der Effektivität ist neben additiven Effekten insbesondere durch einen potenziellen Synergismus zu erwarten: Durch Freisetzung von tumorspezifischen Antigenen könnte die TACE die Wirkung von Atezo/Bev verstärken (abscopaler Effekt). Außerdem könnten eine Behandlung mit Atezo/Bev Anzahl und Ausmaß der benötigten TACE-Zyklen reduzieren, was Kollateralschäden des Leberparenchyms mit Verschlechterung der Leberfunktion verhindern könnte.

Die DEMAND-Studie untersucht die Kombination und ideale Sequenz der Anwendung von TACE und CPI.

Methoden Die DEMAND-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II Studie mit zwei Armen. 106 Patienten werden in die zwei Studienarme 1:1 randomisiert. Patienten in Arm A werden initial mit Atezo/Bev behandelt. Bei Feststellung radiologischer Progression erfolgt eine selektive TACE gegen progrediente Läsionen (selective, on demand – TACE; sdTACE). Patienten in Arm B werden synchron mit Atezo/Bev und TACE in Zyklus 1 therapiert (siehe ►Abb. 1). Der primäre Endpunkt ist die Überlebensrate nach 24 Monaten.



►Abb. 1

Interventionen Arm A: Die Patienten erhalten Atezolizumab (1200mg IV) und Bevacizumab (15mg/kg IV) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. Bei Nachweis von min. einer progressiven Leberläsion wird eine selektive TACE gegen progressive Läsionen (sdTACE) durchgeführt und Atezo/Bev fortgesetzt. Andere lokale Verfahren (RFA, MWA) können unter Fortsetzung von Atezo/Bev ebenfalls eingesetzt werden. Bei Feststellung einer nicht radiologisch behandelbaren Progression wird die Fortsetzung von Atezo/Bev erlaubt bis zu einer inakzeptablen Toxizität oder dem Verlust des klinischen Nutzens.

Arm B: Die TACE wird an Tag 0 so selektiv wie möglich gegen alle Tumorkläsionen durchgeführt. Atezo/Bev wird an Tag 0-2 des ersten Zyklus und danach an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Bei Nachweis von min. einer progressiven Leberläsion wird die Behandlung mit Atezo/Bev fortgesetzt, wenn ein anderes lokales Verfahren als TACE zur Behandlung der progressiven Läsion eingesetzt werden kann (RFA, MWA). Bei nicht-radiologisch behandelbarer Läsion ist die Fortsetzung von Atezo/Bev wie in Arm A möglich.

Schlussfolgerung Die DEMAND-Studie untersucht ein innovatives Konzept für die Behandlung des intermediären HCCs durch Kombination von TACE und CPI-basierter Systemtherapie. Wir erwarten eine Steigerung der Effektivität durch die Interaktionen beider Behandlungen sowie durch Erhaltung von Leberfunktion durch Reduktion des TACE-exponierten Leberparenchyms.

13 Dimethylfumarat mindert Proliferation und Metastasierung von humanen Kolonkarzinomzelllinien

Autoren Zwicker B¹, Michalski M¹, Schroeder A^{2,3}, Müller-Schilling M¹ und Gülow K¹

Institute 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie; Universitätsklinikum Regensburg; 2 Immungenetik (D030), Tumor Immunologie Programm, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); 3 aktuelle Adresse: TRON-Translationale Onkologie, Universitätsklinikum der Johannes Gutenberg Universität Mainz

DOI 10.1055/s-0040-1705777

Das Kolonkarzinom ist unter den fünf häufigsten Tumorentitäten und zeichnet sich durch eine besonders aggressive Metastasierung aus, die meist ursächlich am Tod des Patienten sind. Weiterhin beruht die Malignität des Kolonkarzinoms darauf, dass die Krebszellen nicht mehr auf Signale reagieren, die Apoptose auslösen. Dies erschwert die Behandlung dieser Tumore erheblich, da die Wirkung der meisten Krebsmedikamente darauf beruht, Apoptose auszulösen. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass Dimethylfumarat (DMF), welches schon länger zur Therapie der Psoriasis zugelassen und mittlerweile auch zur Behandlung von Multipler Sklerose klinisch im Einsatz ist, in Apoptose-resistenten Lymphomen Zelltod auslöst und Metastasierung inhibieren kann (Nicola et al., 2016) (Froehlich et al., 2019). Wir konnten den molekularen Wirkmechanismus im Detail aufklären (Schroeder et al., 2017) und nachweisen, dass DMF ein indirekter, nicht toxischer Inhibitor, des Transkriptionsfaktors NF- κ B ist. Derzeit übertragen wir diese vielversprechenden Daten auf das Kolonkarzinom und hoffen uns dadurch neue Therapieoptionen zu entwickeln. Erste Ergebnisse zeigen, dass DMF sowohl die Migration, als auch die Invasivität verschiedener Kolonkarzinom-Zelllinien reduziert. Gleichzeitig untersuchen wir auch, ob DMF in diesen Zellen Apoptose auslöst. DMF könnte somit eine neue, mögliche Therapieoption für das Kolonkarzinom darstellen.

14 Endosonographisch-gesteuerte Gastroenterostomie in Direktpunktionstechnik mittels Lumen Apposing Metal Stents: Eine retrospektive, bizenrische Studie zu technischer Umsetzbarkeit und klinischen Resultaten

Autoren Fischer H¹, Abdelhafez M², Götzberger M¹, Schmid RM², Dollhopf M¹, Schlag C²

Institute 1 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, München Klinik Neuperlach; 2 II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technical University, München

DOI 10.1055/s-0040-1705779

Ziel Die endosonographisch-gesteuerte Gastroenterostomie (EUS-GE) mittels Lumen Apposing Metal Stents (LAMS) ist eine vielversprechende minimal-invasive Methode zur Behandlung gastroduodener Obstruktionen. Ziel dieser Arbeit war es, die technische Umsetzbarkeit, Sicherheit und die klinischen Erfolgsraten der EUS-GE in Direktpunktionstechnik bei chirurgischen Hochrisiko- und Palliativpatienten zu evaluieren.

Methoden Es handelt sich um eine retrospektive, bizenrische Studie, in die Patienten eingeschlossen wurden, die im Zeitraum zwischen April 2017 bis November 2019 eine EUS-GE in Direktpunktionstechnik erhielten. Es wurden technische Umsetzbarkeit/Erfolg (korrekt platzierte LAMS), klinischer Erfolg (erfolgreiche orale Nahrungsaufnahme), sowie Interventions-assoziierte Komplikationen erfasst. Für die EUS-GE in Direktpunktionstechnik wurde der Hot-Axios-Stent[®] (Boston Scientific; n = 1: 10x10mm, n = 11: 15x10mm, n = 16: 20x10mm) verwendet. Die intestinale Zielschlinge wurde hierfür zunächst mit Flüssigkeit gefüllt und im Anschluss unter endosonographischer Kontrolle mithilfe des Stentträgersystems Elektrokauter-gestützt direkt punktiert, gefolgt von der Freisetzung des LAMS zwischen Magen und Zielschlinge.

Ergebnisse Insgesamt erhielten 24 Patienten (50 % männlich/50 % weiblich; Durchschnittsalter 67,2 Jahre) eine EUS-GE bei gastroduodener Obstruktion maligner (n = 21), benigner (n = 2) oder unklarer (n = 1) Genese. In allen Fällen (24/24) konnte die EUS-GE mittels LAMS erfolgreich angelegt werden. Bei 17 % der Patienten (4/24) kam es im Erstversuch zur unbeabsichtigten intraperitonealen Freisetzung der distalen Stenttulpe aufgrund eines Kontaktverlusts zur intestinalen Zielschlinge. Im Zweitversuch gelang in allen diesen Fällen (4/4) die korrekte Stentplatzierung. 92 % der Patienten (22/24) profitierten klinisch unmittelbar nach der Intervention durch Reduktion von Übelkeit/Erbrechen, sowie durch die Möglichkeit zur oralen Nahrungsaufnahme. Eine Patientin (1/24) bildete im Verlauf eine gastro-colo-jejunale Fistel aus bei unbeabsichtigter Coloninterponation im Rahmen der EUS-GE-Anlage, welche mittels Stentüberbrückung (Verwendung eines Ösophagusstents) vom Magen durch das Colon ins Jejunum beherrscht werden konnte.

Zusammenfassung Die EUS-GE in Direktpunktionstechnik mittels LAMS zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten mit gastroduodener Obstruktion, insbesondere im Hinblick auf hohe technische und klinische Erfolgsraten sowie beherrschbare Komplikationen.

15 Kombinationen von targeted therapies mit HDAC-Inhibitoren zur Entwicklung neuer Therapien für das hepatozelluläre Karzinom

Autoren Brandes L, Aschenbrenner E, Pollinger K, Gülow K, Kunst C, Müller-Schilling M

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie

DOI 10.1055/s-0040-1705780

Hintergrund Die Inzidenz für das hepatozelluläre Karzinom (HCC), dem häufigsten primären Tumor der Leber, ist sowohl in Europa als auch weltweit steigend. Aufgrund seiner schlechten Prognose ist das HCC eine der häufigsten Krebstodesursachen sowohl in Deutschland als auch weltweit. Das Gen für das Tumorsuppressorprotein p53 ist dabei das häufigste mutierte Gen in menschlichen Tumoren und spielt eine wichtige Rolle beim Therapieansprechen des HCC sowie der Apoptoseinduktion. Die aktuelle medikamentöse Standardtherapie laut der „EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma“ bei fortgeschrittenem und inoperablem HCC sieht die Multikinase-Inhibitoren Sorafenib sowie Lenvatinib als Erstlinienbehandlung vor. Als Zweitlinienmedikament bei Nicht-Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird Regorafenib empfohlen. Hierbei handelt es sich um einen Multikinase-Inhibitor, der sich restriktiv auf die Angiogenese, die Proliferation und das Überleben

maligner Zellen auswirkt. Trotz des Fortschritts in den Therapieoptionen des HCC, sind die medikamentösen Therapien jedoch häufig nicht ausreichend wirksam und mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden.

Ziel dieser Studie soll deshalb die Entwicklung neuer Therapieoptionen für das HCC sein. Hierfür sollen Kombinationen von bereits zugelassenen Tumorthérapien auf ihre additive oder möglicherweise synergistische Wirkung untersucht werden.

In Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe wurde bereits ein Mcl-1-abhängiger Synergismus des Multikinase-Inhibitors Sorafenib und des Histondeacetylase (HDAC)-Inhibitors Vorinostat bei der Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms nachgewiesen. Im vorliegenden Projekt soll getestet werden, ob durch eine Kombinationsbehandlung mit Regorafenib und einem HDAC-Inhibitor beim HCC ebenfalls eine synergistische Wirkung erzielt werden kann. Hierfür untersuchen wir neue Kombinationstherapien mit Panobinostat, einem HDAC-Inhibitor, der die Proliferation maligner Zellen hemmt und bereits zur Therapie des multiplen Myeloms zugelassen ist.

Methoden Humane HepG2-Hepatoma-Zellen wurden mit Regorafenib (1–20 µM), mit Panobinostat (5–20 nM) und mit Kombinationen beider Therapeutika für 24–72 h inkubiert. DMSO wurde als Kontrolle benutzt. Mittels MTS-Assay wurde die Zellviabilität untersucht und der Zelltod mittels Durchflusszytometrie nach 7-AAD/FITC-Annexin V Färbung bestimmt.

Ergebnisse Während die Viabilität der HepG2-Zellen nach Monotherapie mit Regorafenib (5 µM) oder Panobinostat (5 nM) um maximal 10 % reduziert war, führte die Kombinationsbehandlung mit Regorafenib (1 µM) und Panobinostat (5 nM) bereits nach 24 h zu einer Reduktion von fast 20 %. In der Durchflusszytometrie lag die Zelldichte der HepG2-Zellen nach Monotherapie mit Regorafenib (5 µM) bei circa 60 % während die Kombinationsbehandlung mit niedriger dosiertem Regorafenib (1 µM) und Panobinostat (5 nM) ebenfalls circa 60 % Zelltod hervorrief.

Schlussfolgerung Eine Erweiterung der aktuellen targeted therapy mit Regorafenib um den HDAC-Inhibitor Panobinostat steigert die Therapieeffektivität in HepG2-Zellen. Weitere Untersuchungen sollen nun klären, welche Zellform durch die Kombinationstherapie induziert wird. Auf Basis dieser Daten soll langfristig eine Therapieform entwickelt werden, die eine Dosisreduktion von Regorafenib bei gleichem Outcome und reduzierten Nebenwirkungen ermöglicht.

16 Dimethylfumarat (DMF) Behandlung inhibiert Proliferation und Migration von hepatozellulären Karzinom-Zelllinien

Autoren Michalski M, Wiesner O, Müller-Schilling M, Gülow K

Institut 1 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie und Rheumatologie

DOI 10.1055/s-0040-1705781

Hintergrund Dimethylfumarat (DMF), ein Diester der Fumarsäure mit Methanol wird schon lange für die Behandlung von Psoriasis (Fumaderm®) verwendet. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass DMF apoptotischen Zelltod in NF-κB-abhängigen Tumoren induziert. In einem Xenograft-Mausmodell konnten wir zudem zeigen, dass die DMF-Behandlung nicht nur zu einem massiv verlangsamten Wachstum des Primärtumors führt, sondern auch zu einer Reduktion der Ausbildung von Metastasen führt. Die Reduktion der Metastasen ist dabei interessanterweise NF-κB-unabhängig. Solide Tumorentitäten, wie Brust-, Pankreas- oder Colonkarzinom, zeigen oftmals keine konstitutive NF-κB Expression. Aber auch hier wurde die Migration/-Invasion durch DMF-Applikation deutlich reduziert. Da die Bildung von Metastasen zu enormen Behandlungsschwierigkeiten führt, könnte DMF ein interessanter Ansatz für die Behandlung von Metastasen sein.

Methoden Die humanen Hepatozelllinien HepG2, Huh7 und Hep3B wurden mit aufsteigender DMF-Konzentrationen (25 µM – 100 µM) für insgesamt 72 h behandelt. Anschließend wurde die Viabilität mittels eines Lumineszenz

basierten Assay via photometrischer Quantifizierung der ATP-Konzentration bestimmt. Um Effekte auf die Metastasierung zu untersuchen wurde ein *scratch assay* durchgeführt. Dazu wurden die Zellen mit DMF-Konzentrationen von 25 µM–100 µM und mit 50 µM zVAD, einem Apoptose-Inhibitor, für insgesamt 48 h behandelt. Die Migration der Zellen wurde anschließend mikroskopisch verfolgt. Weiterhin wurden die Effekte von DMF auf die Proliferation untersucht. Dazu wurden die Zelllinien HepG2, Huh7 und Hep3B mit einem *Cytopainter Cell Proliferation Staining Reagent* gefärbt. Der *Cytopainter* färbt das Cytoplasma der Zelle an und wird bei jeder Zellteilung zwischen Mutter- und Tochterzelle aufgeteilt. Die Proliferation wurde insgesamt über 96 h mittels *flow cytometry* analysiert.

Ergebnisse Die DMF-Behandlung resultierte in einer dosisabhängigen Reduktion der ATP-Konzentration in allen untersuchten Zelllinien. Die größten Effekte konnten dabei mit einer Konzentration von 100 µM DMF erzielt werden. Weiterhin wurde die Migration in Huh7 und Hep3B durch DMF inhibiert. Für Hep3B zeigten sich bereits erste Effekte bei einer DMF-Konzentration von 25 µM wohingegen bei Huh7 eine DMF-Konzentration von 75 µM nötig war. Weiterhin wurde die Proliferation der verschiedenen Zelllinien untersucht. Hier zeigte sich sowohl eine zeit- als auch eine dosisabhängige Inhibition der Proliferation von HepG2, Huh7 und Hep3B.

Schlussfolgerung Patienten mit soliden Tumoren weisen eine relativ hohe Sterblichkeitsrate auf. Dies ist vor allem durch die Bildung von Metastasen dieser Tumorentitäten bedingt. Wir konnten zeigen, dass DMF in der Lage ist sowohl die Migration als auch die Proliferation verschiedener Hepatozelllinien zu inhibieren. Da DMF bereits in klinischer Verwendung ist und im Gegensatz zu gängigen Tumortheraeutika geringe Nebenwirkungen aufweist, könnte es schnell als Behandlungsansatz gegen die Bildung von Metastasen etabliert werden.

17 Ökonomische Kosten und Gesundheitsfolgen von nicht-alkoholischer Fettleberhepatitis in den EU5 Ländern

Autoren Schattenberg J¹, Newsome P¹, Canbay A², Serfaty L³, Aghemo A⁴, Augustin S⁵, Hartmanis S⁶, Stürzaker E⁷, Cure S⁸, Ratziu V⁹

Institute 1 University of Birmingham, Birmingham,

UK; **2** Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland; **3** Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg,

Frankreich; **4** Humanitas University and Humanitas Research Hospital IRCCS, Pieve Emanuele, Milan, Italien; **5** Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Barcelona, Spanien; **6** Deloitte, Victoria, Australien; **7** Deloitte,

Canberra, Australia; **8** Intercept Pharmaceuticals, London, UK; **9** Sorbonne Université and Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, Frankreich; **10** Schwerpunkt Metabolische Lebererkrankungen, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1705783

Hintergrund Die Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis (NASH) ist eine chronische Erkrankung, die unbehandelt zu einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (End-stage Liver disease, ESLD) führen kann. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose aufgrund von NASH (Fibrosegrad F3-F4) besteht ein besonders hohes Risiko einer schnellen Progression zu einer ESLD. In dieser Studie wurde die NASH-Prävalenz und sozioökonomische Folgen der NASH in den EU5 Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und UK) im Jahr 2018 anhand diagnostizierter Patienten untersucht.

Methoden Die sozioökonomischen Folgen der NASH pro Land und die ökonomischen und Gesundheitskosten im Jahr 2018 wurden anhand der Erkrankungskosten-Methode berechnet. Gesundheitskosten wurden anhand der *World Health Organization burden of disease* Methode bestimmt, die gesellschaftliche Gesundheitsparameter wie disability-adjusted life years (DALYs) enthält. Die Analyse basiert auf einer umfangreichen Literaturrecherche und einem Konsensus aus Gesprächen mit klinischen Experten, Gesundheitsökonom und Patientenorganisationen. Epidemiologische Daten wurden aus

► Tab. 1 NASH Prävalenz in den EU5 Ländern

	Prozentzahlen erwachsener NASH Patienten (%)			
	geschätzt		diagnostiziert	
	Alle NASH Stadien	F3–F4 NASH	Alle NASH Stadien	F3–F4 NASH
EU5	1.89 – 4.03	0.37 – 0.79	0.22 – 0.51	0.15 – 0.33
Frankreich	2.20 – 3.60	0.33 – 0.56	0.12 – 0.20	0.08 – 0.14
Deutschland	1.40 – 4.10	0.27 – 0.79	0.35 – 0.99	0.18 – 0.53
Italien	1.70 – 4.40	0.36 – 0.95	0.06 – 0.16	0.05 – 0.14
Spanien	2.20 – 3.90	0.47 – 0.84	0.04 – 0.07	0.02 – 0.04
UK	2.20 – 4.10	0.46 – 0.86	0.45 – 0.83	0.35 – 0.64

zwei Modellstudien ermittelt. Aufwandsschätzungen basieren auf Literatur und Expertenmeinungen zur aktuellen klinischen Praxis. Einheitskosten werden der Literatur und lokalen Gebährentabellen entnommen.

Ergebnisse Nur eine geringe Anzahl Erwachsener mit NASH waren in den EU5 im Jahr 2018 diagnostiziert, da Stadium < F3 schlecht zu diagnostizieren und selten symptomatisch ist. Von den schätzungsweise 0,9–2,0 Mio. Erwachsenen mit fortgeschrittener Leberfibrose aufgrund von NASH sind nur 37,8–39,1% diagnostiziert. Direkte Kosten aufgrund von NASH wurden auf 619–1.292 Mio. €/Jahr geschätzt; 95% davon fallen für Diagnose und Monitoring der Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose aufgrund von NASH an. Erwachsene mit NASH verlieren zwischen 311.944 und 660.451 DALYs. Die gesamten Gesundheitskosten belaufen sich hauptsächlich durch die hohe Rate an frühzeitigem Versterben der NASH-Patienten auf 41.536 bis 90.379 Millionen €.

Zusammenfassung Diese Analyse gibt eine realistische Schätzung der Anzahl Erwachsener mit NASH jeden Stadiums unter ärztlicher Beobachtung in den EU5 Ländern im Jahr 2018. Ein adäquates Patienten-Management und die Verhinderung der Progression zu ESLD kann zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und zu einer Senkung des ökonomischen Einflusses führen.

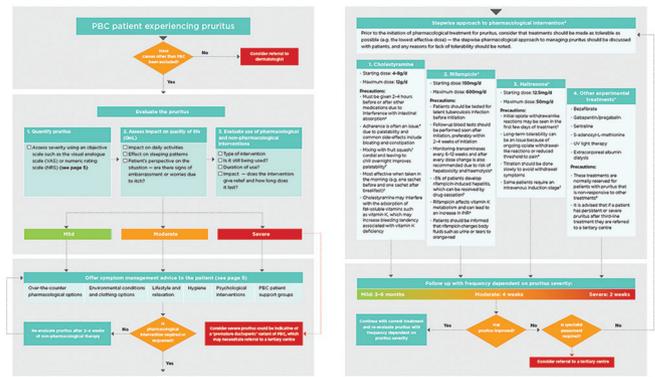
18 The PBC Pruritus Management Protocol: consensus of an Expert group.

Autoren Kremer AE¹, Carbone M¹, Hirschfield GM³, Nevens F⁴, Muratori L⁵, Leroy V⁶

Institute 1 Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; 2 University of Milan Bicocca, Milan, Italy; 3 University of Toronto, Toronto, Canada; 4 University Hospitals KU Leuven, Leuven, Belgium; 5 University of Bologna, Bologna, Italy; 6 Grenoble Alps University Hospital, Grenoble, France

DOI 10.1055/s-0040-1705784

Background Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare chronic cholestatic autoimmune liver disease that can lead to the development of fibrosis, cirrhosis and hepatic decompensation. Pruritus is one of the most common symptoms of PBC, affecting more than 50% of patients with a significant



► Figure 1 PBC Pruritus Management Algorithm.

impact on quality of life. The EASL Clinical Practice Guidelines recommend symptoms evaluation in all PBC patients and a stepwise approach to pharmacological treatment of pruritus. However, management of PBC symptoms, particularly pruritus, can be challenging for clinicians.

Methods A group of European PBC specialists convened (with transparent financial support from industry) with the aim to develop a stepwise protocol for managing pruritus in PBC patients and to provide a standardized tool to support clinicians in daily-practice. It was agreed that the protocol should give clinical advice on assessment of presence and pruritus severity, treatment approach and appropriate follow up.

Results The PBC experts reached a consensus and, based on the EASL clinical guidelines and on their clinical experience, developed a stepwise protocol for managing pruritus in PBC patients: the final version is made of a four part structure dedicated to characterization of pruritus, management advices, a step-by-step approach pharmacological treatment, follow up timing and strategies (► Fig. 1). Pruritus management advices, to be shared with patients, included over-the-counter pharmacological options (e.g. topical emollients), behavioural advices (environmental condition, clothing, hygienic suggestions) and join patient support groups. If management advices are not sufficient, expert group supported the EASL Guidelines pharmacological approach and listed relevant precautions to ensure its optimal management.

Conclusions The protocol provides an opportunity for more uniform practice and the correct clinical characterization and treatment of pruritus in patients with PBC. A standardized and optimized approach to pruritus can improve PBC management reducing the negative impact of this symptom on patient's quality of life.

19 Prognostic significance of platelet count in HCC patients adjusted for surrogate parameters of portal hypertension

Autoren Philipp A¹, Ye L¹, Ben-Khaled N¹, Reiter F¹, Nasseh D^{2,3}, Mayerle J¹, Enrico N, Toni D¹, Munker S¹

Institute 1 Department of Medicine II, University Medical Center Großhadern; 2 Ludwig-Maximilians-Universität MünchenIBE; 3 Comprehensive Cancer Center - LMU, University Medical Center Großhadern

DOI 10.1055/s-0040-1705785

Background Complications of portal hypertension such as ascites and variceal bleeding represent a frequent obstacle to the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC). However, it was recently shown that elevated platelet volume and low platelet count an established surrogate marker of portal hypertension, correlates with better survival in patients with advanced HCC. Due to the uncertain significance of platelet count in determining patients' outcome, we aimed at assessing its prognostic significance by a multivariate analysis comprising independent indicators of portal hypertension.

Aims and Methods To this aim, we analyzed data of 364 consecutive patients diagnosed with HCC prospectively collected between 2012 and 2016 and retrieved from the CREDOS database at our institution. A multivariate analysis comprising several clinical variables including variceal status as well as spleen size was performed to assess the prognostic significance of platelet count independently of its significance as a marker of portal hypertension.

Results Multivariate analysis revealed low platelet numbers to be an independent predictor of survival (OR 1.003; 95 %CI 1.001-1.005; $p=0.014$) regardless of the effect of spleen size and variceal status.

Conclusion Our data confirm previous reports suggesting that platelets might negatively affect the patient's outcome by interacting with the tumor microenvironment and favoring tumor proliferation or metastasis. This data warrants further investigations of the molecular pathways underlying this phenomenon.

20 EUS-Diagnostik und natürlicher Verlauf von subepithelialen Tumoren des Oberen Gastrointestinaltrakts – Daten eines tertiären Referenzzentrums

Autoren Bartha J, Schorr W, Amisshah D, Schedel J, Pech O
Institut 1 Klinik für Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
DOI 10.1055/s-0040-1705786

Hintergrund Subepitheliale Tumoren (SET) werden in 1-2% aller Gastroduodenoskopien festgestellt. In aller Regel wird als nächster diagnostischer Schritt ein endoskopischer Ultraschall (EUS) durchgeführt, mit dessen Hilfe die Ursprungsschicht des SET und weitere EUS-Parameter bestimmt werden können. Da sich sowohl benigne als auch potentiell maligne Entitäten unter den SET befinden, tragen die Befunde der EUS entscheidend zur weiteren Therapieplanung bei. Verfügbare Daten großer, tertiärer Zentren hinsichtlich des diagnostischen Stellenwerts der EUS sowie des natürlichen Verlaufs SET sind bis dato begrenzt.

Methoden Die Daten von 198 Patienten (weiblich: männlich 48,5%: 51,5%; Durchschnittsalter 61,7 Jahre, range 27–89), die sich in einem Zeitraum von 01.01.2013 bis 15.06.2019 in unserem Referenzzentrum für endosonografische Diagnostik SET vorgestellt hatten, wurden retrospektiv ausgewertet. Um alle EUS-Befunde SET aufzuarbeiten, ist die interne endoskopische Datenbank mittels verschiedener Begriffe durchsucht worden.

Ergebnisse Die durchschnittliche Tumorgöße lag bei 17,7 mm (range 3,0–80,0 mm) und die Lokalisation im Ösophagus ($n = 23$; 11,6%), Magen ($n = 137$; 69,2%) und Duodenum ($n = 38$; 19,2%). Histologische Befunde von 59 Patienten waren vorhanden: Am häufigsten wurde die Diagnose GIST (50,8%) gestellt, gefolgt von Leiomyom (13,6%), neuroendokriner Tumor (11,9%), heterotopes Pankreas (8,5%), Granularzelltumor (5,1%), Lipom (3,4%), Brunnerom (3,4%), Lymphom (1,7%) und bronchogene Zyste (1,7%). Gastrale GIST zeigten gehäuft ein inhomogenes Binnenmuster (OR = 5,5), Kontakt zur Muscularis propria (OR = 22,5) und befanden sich vermehrt im Corpus des Magens (OR = 4,9). Potentiell maligne SET wurden bei 36 Patienten (18,2%) diagnostiziert, wobei sich eine Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV für das Erkennen derselben mittels EUS von 100%, 47,6%, 100%, 76,6% errechnete.

Schlussfolgerungen Die EUS nimmt eine bedeutende Rolle bei der Beschreibung SET und der Differenzierung benigne vs. maligne ein. In unserer Studie wurden alle malignen SET mittels EUS identifiziert und einer anschließenden Therapie zugeführt. Eine Lokalisation im gastralen Corpus, ein inhomogenes Binnenmuster sowie Kontakt zur Muscularis propria waren signifikant mit der Diagnose GIST verknüpft.

21 Endoskopische Therapie des kompletten Ösophagusverschluss: vergleichende Analyse von zwei verschiedenen Ansätzen

Autoren Rath T, Vitali F, Pfeifer L, Nägele A, Siebler J, Neurath M
Institut 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg
DOI 10.1055/s-0040-1705787

Einleitung und Zielsetzung Während die Entwicklung einer postradiogenen Ösophagusstenose eine häufige Komplikation nach Radiotherapie von Karzinomen des Oropharynx darstellt und unter kombinierter Radiochemotherapie bis zu 21% der Patienten betreffen kann, ist der komplette Ösophagusverschluss mit einer Inzidenz <1% eine vergleichsweise seltene Komplikation. Dennoch ist der komplette Ösophagusverschluss mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität sowie Folgekomplikationen wie der Entwicklung einer Aspirationspneumonie verbunden. In dieser Analyse haben wir den technischen Erfolg sowie die Komplikationsrate zwischen antegrader und im endoskopischen Rendezvous-Verfahren durchgeführter Rekanalisierung des kompletten Ösophagusverschlusses verglichen.

Methodik Alle Patienten die sich im Zeitraum zwischen 2014 und 2019 mit einem kompletten Ösophagusverschluss im Ludwig Demling Endoscopy Center vorgestellt haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Auswertung des technischen Erfolges, der prozeduralen Details sowie der Komplikationen erfolgte retrospektiv anhand einer prospektiv angelegten Datenbank.

Ergebnisse Zwischen 2014 und 2019 wurden 17 Patienten aufgrund eines kompletten Ösophagusverschlusses behandelt. Bei 6 Patienten erfolgte eine antegrade Ösophagusrekanalisierung unter Durchleuchtung (Gruppe 1). Bei 11 Patienten (Gruppe 2) erfolgte ein endoskopisches Rendezvous Verfahren mit transgastraler Endoskopie über die PEG Einstichstelle und gleichzeitiger peroraler Endoskopie mit stumpfer zweiseitiger Freipräparation unter Durchleuchtung. Die mittlere Länge der Komplettoabstruktion war in beiden Gruppen identisch (31 mm vs 32 mm). Während die mittlere Untersuchungszeit in der mit antegrader Rekanalisierung behandelten Patienten kürzer war (47 vs 105 Minuten), kam es bei 2 von 6 Patienten in dieser Gruppe zu einer submukosalen Tunnelbildung als Komplikation der rein antegraden Rekanalisierung. In der Gruppe der Patienten bei welcher ein endoskopisches Rendezvousverfahren angewendet wurde, zeigten sich keine wesentlichen Komplikationen. 5 Patienten hatten nach erfolgreicher Rekanalisation im Verlauf ein Rezidiv des kompletten Ösophagusverschlusses, welches bei allen Patienten im Rendezvousverfahren erfolgreich wiedereröffnet werden konnte.

Schlussfolgerung Im Vergleich zur rein antegraden Wiedereröffnung ist die endoskopische Rendezvous Technik technisch anspruchsvoller und zeitlich aufwendiger, jedoch komplikationsärmer. Die ebenenidentische Ausrichtung der Endoskope ober- und unterhalb der Obstruktion scheint dabei wesentlich für den komplikationsarmen Verlauf der Rekanalisation zu sein.

22 Retrograde Inspektion versus Vorwärtsoptik für die Detektion von kolorektalen Adenomen bei der Koloskopie: eine randomisierte back-to-back Studie

Autoren Rath T¹, Pfeifer L¹, Neufert C¹, Kremer A¹, Leppkes M¹, Hoffmann A², Zopf S, Neurath M¹
Institute 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, FAU Erlangen-Nürnberg; 2 Medizinische Klinik 2, Klinikum Aschaffenburg
DOI 10.1055/s-0040-1705788

Einleitung und Zielsetzung Die Adenomdetektionsrate (ADR) zeigte eine inverse Korrelation zum Auftreten von Intervallkarzinomen und ist daher als Benchmark Kriterium zur Beurteilung der Qualität der Vorsorgekoloskopie unumstritten. In dieser Studie haben wir überprüft, ob eine zusätzliche retrograde Inspektion zur einer Steigerung der ADR und der Anzahl von Adenomen pro Patient führt.

Methodik Patienten welche sich einer Vorsorge- oder Verlaufskoloskopie in der Endoskopie der Universitätsklinik Erlangen unterzogen haben wurde prospektiv eingeschlossen und auf zwei Arme randomisiert:

- RV Arm: Die Inspektion wurde zunächst mit vorwärtsgerichteter Optik durchgeführt (SFV, standard forward view), gefolgt von einer zweiten Inspektion des gesamten Kolons in Retroflexion (retroflexed view, RV).
- SFV Arm: Die Inspektion wurde zunächst mit vorwärtsgerichteter Optik durchgeführt gefolgt von einer zweiten Inspektion des gesamten Kolons ebenfalls mit vorwärtsgerichteter Optik.

Die Anzahl an mit SFV und RV detektierten Polypen und Adenomen in jedem Arm und in jedem Kolonsegment sowie die Rückzugszeiten unter SFV und RV wurden erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse 172 Patienten wurden eingeschlossen und mittels versiegelter Umschläge auf den RV Arm (n = 85) und den SFV Arm (n = 87) randomisiert. In dem RV Arm zeigte sich nach der ersten Inspektion mit SFV eine ADR von 36,5%, die nach einer zweiten Inspektion des gesamten Kolons in Retroflexion auf 42,4% gesteigert war. Im SFV Arm zeigte sich unter der ersten Inspektion mit SFV eine ADR von 36,6%, die zweite Inspektion mit SFV führte hier zu einer Steigerung der ADR auf 43,7%. Die Unterschiede in der ADR zwischen dem RV und dem SFV Arm waren statistisch nicht signifikant, die Rückzugszeiten unter SFV und RV sowie zwischen den beiden Studienarmen wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

Schlussfolgerung Eine zweite Inspektion des Kolons führt zu einer deutlichen Steigerung der ADR. Diese Steigerung der ADR scheint dabei unabhängig von dem Inspektionsmodus (Retroflexion versus vorwärtsgerichtete Optik) zu sein, sondern beruht auf der zweiten Inspektion an sich. Eine zweite Inspektion des gesamten Kolons kann damit eine sinnvolle Maßnahme sein, um die ADR zu steigern und damit die Krebsvorsorge effektiver zu gestalten.

23 DEEP LEARNING ZUR KLASSIFIZIERUNG VON DICKDARMKREBSPATIENTEN HINSICHTLICH IHRES RISIKOS FÜR DAS AUFTRETEN VON METASTASEN

Autoren Schiele S¹, Arndt TT^{1,2}, Martin B², Miller S², Bauer S², Banner BM², Brendel E-M², Schenkirsch G³, Anthuber M⁴, Huss R², Märkl B², Müller G¹

Institute 1 Institut für Mathematik, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland; 2 Institut für Pathologie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; 3 Tumordatenmanagement, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; 4 Abteilung für Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland
DOI 10.1055/s-0040-1705789

Ziel Dickdarmkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten in Deutschland, weshalb eine verlässliche Risikostratifizierung notwendig ist, um eine geeignete Therapieauswahl für den Patienten zu gewährleisten. Mit convolutional neural networks (CNNs) konnten in der Vergangenheit bereits Erfolge in der Klassifikation von Darmgewebe erreicht werden. Das Ziel dieser Studie ist die Entwicklung eines CNN-basierten Modells zur Stratifizierung von Dickdarmkrebspatienten in zwei Risikogruppen für das Auftreten von Metastasen. Hierfür wurde ein Modell basierend auf InceptionResNetV2 auf binären, histologischen Bildern trainiert.

Methoden Für diese Studie wurden 291 Patienten mit einem konventionellen pT3- und pT4 Adenokarzinom, ohne speziellen histologischen Tumortypen und ohne Metastasen bei der Diagnose einbezogen. Für jeden Patienten wurde ein repräsentativer Ausschnitt des Tumors ausgewählt, mit Cytokeratin AE1/AE3 angefärbt und mittels ImageJ in binäre Bilder transformiert. Um Overfitting zu vermeiden, wurden die Bilder des Trainingsatzes augmentiert und Dropout Layers dem KI-Modell hinzugefügt. Die beiden Risikogruppen wurden anhand des vorhergesagten Risikos für Metastasen eingeteilt.

Ergebnisse Das Modell wurde anhand von 128 Patienten validiert. Die Patienten waren durchschnittlich 69 Jahre alt und in 41 (32%) Fällen traten

Metastasen auf. Wir konnten zeigen, dass das trainierte Modell Patienten mit und ohne Metastasen gut separieren kann (AUC: 0,842 95%-KI: 0,774–0,911). Beim Vergleich der Kaplan-Meier Kurven für das Metastasen-freie Überleben zwischen den beiden Risiko-Gruppen zeigte sich ein wesentlich schlechter Verlauf in der High-Risk Gruppe (log-rank Test: $p < 0,001$).

Zudem konnten wir in einer multivariablen Cox-Regression zeigen, dass die Risikoklassifizierung auch unter Adjustierung von Alter, Geschlecht und anderer pathologischer Variablen ein prognostischer Faktor bleibt (HR = 5,4; 95%-KI: 2,5–11,7; $p < 0,001$). Die Stratifizierung zeigte für beide UICC Subgruppen gute Ergebnisse. In der Subgruppe mit UICC III (n = 53) entwickelten 80% der High-Risk Gruppe auch tatsächlich eine Metastase, während dies in der Low-Risk Gruppe nur in 4% der Patienten der Fall war.

Conclusion Die Resultate unserer Studie zeigen, dass die Verwendung von Deep Learning neben der Analyse und Beurteilung von Gewebeproben auch die Stratifizierung von Patienten mit pT3 und pT4 Adenokarzinomen unterstützen kann. Dass nur histologische, binäre Bilder, die die Architektur des Tumors widerspiegeln zum Training des Modells genutzt wurden, stellt eine interessanten Aspekt dar, der anhand weiterer Daten näher untersucht werden soll.

24 OSNA® (One-step nucleic acid amplification) Lymphknotenevaluation in Kombination mit ex-vivo Sentinellymphknotenmarkierung bei Magenkarzinomen – Ergebnisse einer prospektiven Studie

Autoren Märkl B¹, Grosser B¹, Martin B¹, Probst A², Kriening B³, Anthuber M³

Institute 1 Institut für Pathologie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Augsburg; 2 III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Augsburg; 3 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Augsburg
DOI 10.1055/s-0040-1705790

Ziele Mit der OSNA-Technologie steht eine ultraschnelle Lymphknotenanalyse zur Metastasendetektion zur Verfügung, die auf einer quantitativen CK19-RNA-Bestimmung beruht. Eine Verarbeitungszeit von unter 30 Minuten erlaubt grundsätzlich auch einen Einsatz im Rahmen einer intraoperativen Schnelldiagnostik. Die Methode wurde bereits für Mamma- und kolorektale Karzinome evaluiert. Ziel dieser Studie war es nun die Einsetzbarkeit beim Magenkarzinom zu überprüfen.

Material und Methoden Es wurden 41 Fälle mit gesicherten Karzinomen des Magens prospektiv eingeschlossen. Die Gastrektomiepräparate wurden unmittelbar nach der Resektion in das Institut für Pathologie gebracht wo die Resektionsränder im Schnellschnitt untersucht wurden und anschließend eine ex – vivo- Sentinellymphknoten (SLN) Markierung durchgeführt wurde. Im Anschluss erfolgte die Präparation eines oder mehrerer SLN. Danach wurden möglichst zahlreiche weitere Lymphknoten im frischen und gekühlten Präparat präpariert und ebenfalls schockgefroren. Danach erfolgte eine intraarterielle Methylenblauinjektion zur Unterstützung der Identifizierung weiterer Lymphknoten nach Formalinfixierung am folgenden Tag. Alle im unfixierten Zustand aufgefunden LK wurden mittels OSNA-Technik untersucht. Mittelscheiben der LK wurden konventionell histologisch und immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen Cytokeratin 19 untersucht.

Ergebnisse Die OSNA-Technik konnte schnell und sicher etabliert werden. Insgesamt wurden 318 LK im frischen Zustand aufgefunden (Mittel: 8 ± 5 LK). Die Gesamtzahl aller untersuchter Lymphknoten lag bei 1160 (Mittel: 31 ± 10 LK). Der Lymphknotenstatus (positiv versus negativ) konnte in allen bislang untersuchten Fällen (n = 40) korrekt vorhergesagt werden. Darüber hinaus wurden CK-19-Kopien über den Schwellenwert von 250 Kopien innerhalb jeweils eines LK in vier Fällen gefunden, die histologisch und immunhistochemisch auch nach Aufarbeitung aller Lymphknoten als nodal negativ (pN0) bewertet wurden. Dies entspricht einer up-staging Rate von 10%.

Schlussfolgerung Aufgrund der bislang vorliegenden Daten erscheint die OSNA-Technologie auch beim Magenkarzinom sicher einsetzbar. Sie ist der konventionellen histologischen Untersuchung nicht nur ebenbürtig, sondern erwies sich in der vorliegenden Studie sogar als sensitiver. Ein Einsatz im Rahmen einer intraoperativen SLN-Biopsie beispielsweise in Kombination mit lokalen Resektionsverfahren erscheint möglich und könnte somit den Einsatz minimalinvasiver Verfahren ausweiten.

25 Lenvatinib als Therapieoption beim fortgeschrittenem HCC in späteren Therapielinien

Autoren Jefremow A¹, Wiesmüller M², Rouse RR¹, Dietrich P¹, Kremer AE¹, Waldner MJ¹, Neurath MF¹, Siebler J¹

Institute 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 2 Radiologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

DOI 10.1055/s-0040-1705791

Hintergrund Bis zum Jahr 2008 war Sorafenib die einzige Option zur systemischen Behandlung des hepatocellulären Carzinoms (HCC). Zehn Jahre später konnte in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie die Effektivität von Lenvatinib gezeigt werden. Somit sind Sorafenib und Lenvatinib die derzeit einzige Erstlinienbehandlungsmöglichkeiten für das HCC und Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab (bei einem alpha-Fetoprotein < 400 ng/ml) Substanzen für weitere Therapielinien. Mit Spannung wurden die Ergebnisse der IMbrave150-Studie erwartet, die bereits jetzt vielversprechende Ergebnisse für eine Erstlinienkombinationsbehandlung aus Atezolizumab und Bevacizumab zeigte. Um so wichtiger ist es, sinnvolle Therapiesequenzen in Zukunft eruieren. Bislang wurde noch nicht gezeigt, ob Lenvatinib eine Option für eine Therapie nach der Erstlinienbehandlung darstellt.

Methoden In dieser Studie wurden 5 Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, nach ablativen Verfahren und mindestens drei verschiedenen systemischen Behandlungen mit Lenvatinib therapiert. Es wurde eine retrospektive Untersuchung hinsichtlich klinischem und radiologischem Ansprechen sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen durchgeführt.

Ergebnisse 3/5 Patienten erreichten eine Tumorregression in der vierten und fünften Behandlungslinie. Ein Patient zeigte eine stable disease (SD) und ein weiterer Patient eine mixed response. Das Nebenwirkungsprofil war heterogen: Ein Patient entwickelte ein mildes Hand-Fuß-Syndrom, ein weiterer eine leichter Hypertension. Bei einem Patienten musste die Therapie wegen einer Proteinurie abgebrochen werden. Ein Patient entwickelte psychiatrische Symptome, die möglicherweise Lenvatinib assoziiert waren. Das Ansprechen war unabhängig von der dem HCC zu Grunde liegenden Ursache.

Zusammenfassung Lenvatinib zeigt in späteren Linien ein tolerables Toxizitätsprofil und stellt eine mögliche Therapieoption dar.

26 Neue Biomarker für die Diagnose einer Pankreatitis bei septischen Patienten

Autoren Pavel V, Mester P, Gülow K, Kunst C, Haderer M, Aschenbrenner L, Müller M, Schmid SA

Institut 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0040-1705793

Hintergrund

Akute Pankreatitis ist eine plötzlich auftretende Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die mild oder lebensbedrohlich verlaufen kann. Trotz der großen Fortschritte in der Intensivmedizin blieb die Mortalität bei akuter Pankreatitis bei etwa 10%. Die Diagnose von Pankreaspathologien ist schwierig und die Behandlung wird oft verzögert, da das Organ relativ unzugänglich ist. Die akute Pankreatitis wird durch Anamnese, körperliche Untersuchung und die

Bestimmung von Serum-Lipase bestätigt. In einigen Fällen ist die Bildgebung des Abdomens notwendig.

Methoden

Ziel der Studie war es, neue Biomarker für eine schnellere und genauere Diagnose einer Pankreatitis in septischen Patienten zu finden. Das Serum-Calprotectin und S100A12-Protein bei septischen Patienten unterschiedlicher Ursachen wurden gemessen. Die Studie begann im Jahr 2018 und ist derzeit laufend. Blutproben von septischen Patienten wurden entnommen und Enzym-Immunsorbent-Assays (ELISA) wurden durchgeführt. Die Blutproben wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg entnommen. Bis jetzt haben wir 79 Blutproben. 13 Patienten hatten eine akute Pankreatitis als Ursache für die Sepsis. Wir verglichen unsere Werte mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten von Calprotectin und S100A12.

Ergebnisse

65% der septischen Patienten unserer Kohorte hatten erhöhte Serum-Calprotectin-Werte. Wir sahen einen relevanten Unterschied zwischen den Patienten mit Pankreatitis und den anderen septischen Patienten. Weiterhin wiesen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis höhere Calprotectin-Spiegel im Vergleich mit den septischen Patienten mit milderen Pankreatitis-Formen auf.

Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Normalwerten waren die Werte von S100A12 in unserer gesamten Kohorte nur in 25% erhöht. Dennoch war das S100A12-Protein ein sehr guter Marker für Pankreatitis. Im Vergleich zu den anderen Patienten mit Sepsis sahen wir einen statistisch relevanten Unterschied. Ebenso wiesen Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis im Vergleich zu den milderen Formen höhere Werte auf. Der Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant.

Diskussion

Die Lipase besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik einer akuten Pankreatitis, dennoch gibt die Höhe der Serum-Lipase keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der Pankreatitis und lässt keine prognostische Aussage zu. Das C-reaktive Protein und das Procalcitonin sind für die Diagnose der Pankreatitis nicht spezifisch.

Wie unsere Studie zeigte, könnten Calprotectin und S100A12 gute Biomarker für eine schnellere und genauere Diagnose einer Pankreatitis sein. Auch für die Beurteilung des Schweregrades der Pankreatitis zeigten die beiden untersuchten Proteine vielversprechende Daten.

Nach unserem Wissen ist diese Studie die erste, die das Potenzial der S100A12 und Calprotectin für die Diagnose und Prognose der akuten Pankreatitis untersucht hat.

Abstracts Grundlagen Autoren 2021

27 Einfluss von polyP-Substraten auf das Wachstumsverhalten humaner Tumorzelllinien als Grundlage für die Etablierung eines innovativen Zellkulturmodells

Autoren Glisic L¹, Kühn N¹, Aschenbrenner E¹, Pollinger K¹, Neufurth M², Müller W², Armbruster FP³, Kunst C¹, Gülow K¹, Müller M¹

Institute 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie; Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg; 2 Institut für physiologische Chemie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz; 3 Immundiagnostik AG, Bensheim

DOI 10.1055/s-0040-1705792

Einleitung Eine Herausforderung der modernen Medizin ist die Therapie komplexer Erkrankungen wie Krebs, die stark schwankende Charakteristika aufweisen und patientenindividuell unterschiedlich sind. Je nach Mikromilieu des Tumors, Immunstatus und Vorgeschichte des Patienten kann eine Tumorerkrankung in variabler Form auftreten. Bisher wird anhand der Klassifizierung mittels bestimmter Oberflächen- und Biomarker die

Therapiestrategie festgelegt. Wünschenswert wäre eine individualisierte Strategie, die unter Berücksichtigung des individuellen Immunstatus und der Mikroumgebung des Tumors erfolgt. Für eine derartige personalisierte molekularbiologische Analyse fehlen die entsprechenden Tools. Ziel unseres Projekts ist die Entwicklung eines personalisierten Tumormodells zur patientenindividuellen Wirkstofffindung und Anpassung der Krebstherapie. In einem ersten Schritt wurden hierzu die Kultivierung von Zelllinien in 2D-Kultur und in einem 3D-Modell sowie die Supplementierung des Zellkulturmediums mit polyP-Substraten getestet.

Methoden Zur Etablierung eines innovativen Modells zur Kultivierung von humanen Tumorzellen wurden zunächst die Hepatomzelllinie Hep3B und die Kolonkarzinomzelllinie Caco-2 unter klassischen 2D-Kulturbedingungen kultiviert. Der Einfluss unterschiedlicher Medien sowie des Supplements Polyphosphat (polyP als amorphe Nanopartikel [Natrium-polyP] und als Salz [Calcium-, Magnesium- und Strontium-polyP]); dient als exogene Energiequelle und verhindert hypoxische Zustände) wurde auf drei Ebenen untersucht: Mittels Viabilitätsassay wurden Zellmetabolismus und Toxizität von polyP evaluiert; mittels FACS und Proliferationsassays wurden Effekte von polyP auf den Zellzyklus und die Zellproliferation untersucht. Zudem wurde getestet, ob polyP Glucose ersetzen kann.

Ergebnisse PolyP-Substrate hatten keinen Einfluss auf das Kurzzeitüberleben von Caco-2 und Hep3B-Zellen und waren nicht toxisch in der Standard-2D-Kultur. Nach Zugabe von polyP stieg die metabolische Aktivität der Caco-2 Zellen nach 3, bei Hep3B Zellen nach 4 Tagen. Nach der Glucosedepletion zeigte sich im MTS-Assay, dass polyP die Glucose nicht ersetzen kann. Durch die Zellzyklusanalysen bestätigte sich, dass polyP-Substrate nicht toxisch sind. Die Zugabe von polyP-Substraten hatte keinen Einfluss auf Zellteilung und Proliferation.

Schlussfolgerung Der Zusatz von polyP-Substraten verbessert die metabolische Aktivität von Zelllinien in 2D-Kultur, ohne dabei toxisch zu wirken. PolyPs haben dabei keinen Einfluss auf Proliferation und Zellzyklus der Zellen. Wenn Zellen mehr ATP zur Verfügung haben, wird wahrscheinlich die Zellatmung gestoppt. Infolgedessen kommt es zur Akkumulation von NADH und NADPH. Diese Ergebnisse dienen als Grundlage für weitere Untersuchungen, die klären sollen, ob eine Kultivierung primärer humaner Tumorzellen auf polyP-haltigen Scaffolds möglich ist.

28 Modulation of proinflammatory bacteria- and lipid – coupled intracellular signaling pathways by commensal *Bifidobacterium animalis* R101-8

Autoren Ghadimi D¹, Nielsen A^{1,2}, Hassan MFY^{1,3}, Fölster-Holst R⁴, Ebsen M⁵, Frahm SO⁶, Röcken C⁷, de Vrese M¹, Heller KJ¹

Institute 1 Department of Microbiology and Biotechnology, Max Rubner-Institut, Kiel; 2 Present address: Analyze & Realize GmbH, Berlin; 3 Dairying Department, College of Agriculture, Sohag University, Sohag, Egypt; 4 Clinic of Dermatology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel; 5 Städtisches MVZ Kiel GmbH (Kiel City Hospital), Department of Pathology, Kiel; 6 Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ), Pathology and Laboratory Medicine Dr. Rabenhorst, Kiel; 7 Institute of Pathology, Kiel University, University Hospital, Schleswig-Holstein, Kiel

DOI 10.1055/s-0040-1705794

Background and aims Following a high-fat diet, changes in gut microbiota contribute to increased gut permeability, metabolic endotoxemia, and low grade inflammation-induced metabolic disorders. To better understand whether commensal bifidobacteria influence the expression of key metaflammation-related biomarkers (chemerin, MCP-1, PEDF) and modulate the proinflammatory bacteria- and lipid – coupled intracellular signaling pathways we aimed at i) investigating the influence of the establishment of microbial signaling molecules-based cell-cell contacts on the involved intercellular communication between enterocytes, immune cells and adipocytes, and ii) assessing their inflammatory mediators' expression profile within an inflamed adipose tissue model.

Material and Methods *Bifidobacterium animalis* R101-8 and *Escherichia coli* TG1, respectively, were added to the apical side of a triple co-culture model consisting of intestinal epithelial HT-29/B6 cell line, human monocyte-derived macrophage cells, and adipose-derived stem cells cell line in the absence or presence of LPS or palmitic acid. mRNA expression levels of key lipid meta-

Abbreviations

ASCs,	Human adipose-derived stem cells
<i>B. animalis</i> ,	<i>Bifidobacterium animalis</i>
BSA,	Bovine serum albumin
CFU,	Colony forming units
ddH ₂ O,	Double-distilled water
DMEM,	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMEM/F-12,	Dulbecco's Modified Eagle Medium/ Nutrient Mixture F-12
DMSO,	Dimethyl sulfoxide
ELISA,	Enzyme-linked immunosorbent assay
FBS,	Fetal bovine serum
FFAs,	Free fatty acids
GAPDH,	Glycerol aldehyde phosphate dehydrogenase
HFD,	High-fat diet
HILPDA,	Hypoxia inducible lipid droplet-associated
HMDM,	Human monocyte-derived macrophage
IκBα,	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha
LAB,	Lactic acid bacteria
LC-SFAs,	Long-chain saturated fatty acids
IL-1β,	Interleukin-1β
IL-6,	Interleukin-6
IL-6R,	Interleukin-6 receptor
JNK,	c-Jun N-terminal kinase
LPS,	Lipopolysaccharide
LTA,	Lipoteichoic acid
MAMPs,	Microbe-associated molecular patterns
MCP-1,	Monocyte chemoattractant protein-1
MOI,	Multiplicity of infection
MTT,	3-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazoliumbromide
NAFLD,	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH,	Non-alcoholic steatohepatitis
NF-κB,	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PEDF,	Pigment epithelium derived factor

(Continued)

(Continued)

p38 MAPK,	p38 mitogen activated proteinkinasen
PBS,	Phosphate buffer saline
PGN,	Peptidoglycan
PVDF,	Polyvinylidene difluoride
qRT-PCR,	Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction
RARRES2,	Retinoic acid receptor responder protein 2
SCD,	Stearoyl-CoA desaturase
SEM,	Standard error of the mean
SFRP2,	Frizzled-related protein 2
TEER,	Transepithelial/transendothelial electrical resistance
TG,	Triglycerides
TLRs,	Pattern-recognition receptors including toll-like receptors
EU/mL,	Endotoxin units per milliliter
WB,	Western blotting

bolism genes HILPDA, MCP-1/CCL2, RARRES2, SCD, SFRP2 and of TLR4 were determined using TaqMan qRT-PCR. Protein expression levels of cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α , key metaflammation-related biomarkers including adipokines chemerin and PEDF, chemokine MCP-1 as well as cellular triglycerides were assessed by cell-based ELISA, while those of p-ERK, p-JNK, p-p38, NF- κ B, p-I κ B α , pc-Fos, pc-Jun, and TLR4 were assessed by Western blotting.

Results *B. animalis* inhibited LPS- and palmitic acid-induced protein expression of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α concomitant with decreases in chemerin, MCP-1, PEDF and cellular triglycerides, and blocked NF- κ B and AP-1 activation pathway through inhibition of p-I κ B α , pc-Jun, and pc-Fos phosphorylation. *B. animalis* downregulated mRNA and protein levels of HILPDA, MCP-1/CCL2, RARRES2, SCD and SFRP2 and TLR4 following exposure to LPS and palmitic acid.

Conclusion *B. animalis* ameliorates biomarkers of metaflammation through at least two molecular/signaling mechanisms that are triggered by pro-inflammatory bacteria/lipids. First, *B. animalis* modulates the coupled intracellular signaling pathways via metabolizing saturated fatty acids and reducing available bioactive palmitic acid. Second, it inhibits activation of nuclear transcription factors NF- κ B and AP-1, resulting in reduction of pro-inflammatory cytokines, adipokines and chemokines. This may be the molecular basis by which commensal bifidobacteria enhance intrinsic cellular tolerance against excess pro-inflammatory lipids, and participate in homeostatic regulation of metabolic processes in vivo.

29 Die Rolle von mTOR beim Colitis-assoziierten Carzinom

Autoren Jefremow A¹, Wirtz S¹, Thoma O¹, Neurath MF¹, Waldner MJ¹
Institut 1 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
DOI 10.1055/s-0040-1705795

Hintergrund Patienten, die an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) wie Colitis ulcerosa (CU) oder Morbus Crohn leiden, haben ein erhöhtes Risiko an einer bestimmten Unterart des colorektalen Carzinoms (CRC), dem sogenannte Colitis-assoziierte Carzinom (CAC) zu erkranken.

Das mechanistic target of rapamycin (mTOR) ist eine Schlüsselkinase, die das Zellwachstum steuert und im Zusammenhang mit etlichen verschiedenen Erkrankungen steht. In dieser Studie wurde der Einfluss von mTORC1 auf das CAC näher untersucht gerichtet.

Methoden Es wurden sowohl in vivo- als auch in vitro-Methoden verwendet. Im AOM (azoxymethane)/DSS (dextran sodium sulfate)-Modell, einem gängigen Modell für das CAC, wurde die Entstehung des CAC bei gleichzeitiger Inhibition von mTORC1 untersucht. In vitro wurde das Wachstum von colorektalen Tumorzellen (Zelllinie HCT 116) durch Hemmung von S6K1 durch den spezifischen Inhibitor PF-4,708,671 beleuchtet. Schließlich wurde die Expression von phosphoryliertem S6K1 in humanem entzündeten Darm und humanen Colitis-assoziierten Carzinomen immunhistochemisch dargestellt.

Ergebnisse Mäuse, die mit dem mTOR-Inhibitor RAD001 behandelt wurden, entwickelten signifikant weniger und kleinere Tumore als Mäuse aus der Kontrollgruppe. Ein Einfluss auf die Entzündung ließ sich dabei nicht nachweisen. Mit Hilfe von Westernblot-Analysen konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von mTOR zur einer geringeren Expression des mTOR-Substrats S6K1 führt. In vitro Untersuchungen an HCT 116-Zellen zeigten ein deutlich vermindertes Wachstum durch die Inhibition von S6K1, so dass der protektive Effekt der mTOR-Inhibition möglicherweise durch eine Inhibition von S6K1 vermittelt wird. Schließlich zeigt sich in humanem Colitis-assoziierten Carzinomen eine deutlich stärkere Expression von S6K1 als in entzündetem Darm.

Zusammenfassung Durch die Inhibition von mTORC1 in vitro und S6K1 in vivo konnte das Tumorwachstum deutlich verlangsamt werden, so dass beide Kinasen interessante Angriffspunkte für eine antitumoröse Therapie darzustellen könnten. Offen blieb in dieser Studie, ob dies durch eine verminderte Proliferation oder ein vermehrtes Zellsterben bedingt ist. Weitere Experimente, die insbesondere die Rolle von S6K1 beim CAC untersuchen, sind geplant.

Interessanter Fall: Abstract 2021

30 Hämatemesis mit ungewöhnlicher Ursache

Autoren Zwicker M¹, Schwarz T², Scheppach W¹
Institute 1 Medizinische Klinik, Schwerpunkt Gastroenterologie/Rheumatologie; 2 Institut für Labormedizin und Impfzentrum, Klinikum-Würzburg Mitte, Standort Juliusospital, Würzburg
DOI 10.1055/s-0040-1705796

Ein 36-jähriger Patient stellte sich selbständig in unserer Notaufnahme vor, nachdem er am Aufnahmetag mehrmals frischblutig erbrochen hatte. Seit ca. einer Woche litt er an einem fieberhaften Infekt mit Übelkeit und starken Gliederschmerzen. Vorerkrankungen waren nicht zu eruieren. Der Pat. arbeitet als Hausmeister und gab an, zwei Wochen zuvor einen Fäkalientank gereinigt zu haben.

Aufnahmestatus Leitsymptome waren Zeichen einer GI-Blutung (Teerstuhl) und Sklerenikterus. Der Oberbauch war druckschmerzhaft, wies aber keine Abwehrspannung auf. Der Patient war sinustachykard (f = 125/min.), aber nicht hypoton (RR 125/75 mmHg).

Diagnostik Die bei Aufnahme durchgeführte Notfallendoskopie zeigte einen Mallory-Weiss-Einriss im aboralen Ösophagus mit wandadhärentem Thrombus, jedoch initial ohne aktive Blutung. Bei schwerem Krankheitsbild erfolgte die Einweisung auf die internistische Intensivstation. Initial lag nur eine leichte Blutungsanämie vor, aber es bestand eine ausgeprägte Infektkonstellation sowie eine deutliche Thrombopenie, ohne dass ein klassischer Infektfokus erkennbar war. Zudem fanden sich ein akutes Nierenversagen und eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie bei nur mäßiggradiger Erhöhung der Transaminasen und der γ GT. Eine mechanische Cholestase oder eine Hämolyse lagen nicht vor.

Diagnose In der Zusammenschau dieser Laborkonstellation und einer potentiellen Exposition gegenüber Rattenausscheidungen (Reinigung Fäkalientank), stellten wir die Verdachtsdiagnose einer Leptospirose mit

infektassoziierter Emesis und konsekutivem Mallory-Weiss-Syndrom. Dieser Verdacht bestätigte sich im Verlauf serologisch.

Therapie Bereits am Aufnahmetag wurde eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon begonnen. Aufgrund der infektassozierten Multiorgandysfunktion (MODS) mit Beeinträchtigung von Nieren- und Leberfunktion und der im Verlauf progredienten Verschlechterung der respiratorischen Situation mit passagerer Vigilanzminderung entschieden wir uns frühzeitig für eine systemische Steroidtherapie, da bei der schweren Leptospirose v.a. immunologisch vermittelte Komplikationen (u. a. pulmonale Hämorrhagien) oft hochproblematisch sind und durch Steroide abgemildert werden können. Unter diesen Maßnahmen waren die Infektparameter rasch rückläufig und die Nierenfunktion wie auch die Thrombopenie normalisierten sich. Auch die Leberfunktionsstörung (welche bei der Leptospirose meist nicht durch Leberzellnekrosen, sondern durch eine intrahepatische Störung der Gallensäuresekretion verursacht ist) bildete sich zurück. Leider kam es trotz normalisierter Thrombozytenzahl, stabiler plasmatischer Gerinnung und durchgehend hochdosierter PPI-Therapie immer wieder zu Rezidivblutungen aus dem unteren Ösophagus, weshalb im Verlauf mehrmals endoskopische Blutstillungen und Bluttransfusionen erforderlich wurden. Außerdem wurde unter Annahme einer Hyperfibrinolyse, welche bei schwerer Leptospirose auftreten kann, Tranexamsäure verabreicht. Bei rezidivierender Hämatemesis wurde der Patient schutzintubiert und später tracheotomiert. Endoskopisch ursächlich für die rezidivierenden Blutungen zeigte sich neben der bereits initial diagnostizierten Mallory-Weiss-Läsion eine hochgradig kontakt-vulnerable Schleimhaut bei diffuser Ösophagitis im aboralen Ösophagus. Begünstigt wurde diese durch einen massiven Gallereflux bei (vermutlich infektassoziierter) passagerer Gastroparese und axialer Hiatushernie. Unter totaler parenteraler Ernährung und Zugabe von Prokinetika stabilisierte sich die klinische Situation. Nach insgesamt fünf Wochen stationärer Behandlung (davon drei Wochen Beatmungstherapie) kam es zur restitutio ad integrum. Später ergaben Nachforschungen des Gesundheitsamtes, dass der Patient einen Monat vor Beginn der Symptome eine Rattenfamilie als Haustiere gehalten hatte. Von diesen Ratten wurden zwei Exemplare positiv auf Leptospiren getestet.

31 3MRGN-multiresistente Salmonella typhi nach Pakistan-Aufenthalt

Autoren Popp T¹, Augsten A¹, Schwarz T², Schubring M¹, Scheppach W¹
Institute 1 Medizinische Klinik, Schwerpunkt Gastroenterologie/
Rheumatologie; 2 Institut für Labormedizin und Impfzentrum; Klinikum
Würzburg Mitte, Standort Juliusspital, Würzburg
DOI 10.1055/s-0040-1705797

Eine 42-jährige Patientin wurde aufgrund eines Infektes mit Fieber, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen sowie stark reduziertem Allgemeinzustand stationär aufgenommen. Durchfälle, abdominelle Beschwerden oder Hautveränderungen wurden nicht beobachtet. Wenige Tage vor Aufnahme war die Patientin von einem einmonatigen Aufenthalt in Pakistan zurückgekehrt. Kontaktpersonen waren nicht erkrankt. Unauffällig waren eine abdominelle Sonographie, eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie Serologien verschiedener Tropenerkrankungen. Eine Impfung gegen Typhus war vor der Reise nicht erfolgt.

Die Diagnose des Typhus abdominalis ließ sich aus zwei positiven Blutkulturen sichern (Nachweis von Salmonella typhi mit einer 3MRGN (XDR)-Multi-Drug-Resistenz). Der Keim war auf zahlreiche Antibiotika unempfindlich und zeigte sich lediglich gegenüber Imipenem und Meropenem sensibel. Letzteres wurde 12 Tage lang gegeben; hierunter kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustands und Fieberfreiheit. Durchfälle oder Abdominalschmerzen traten auch im weiteren stationären Verlauf unter antibiotischer Behandlung nicht auf. Unter der Annahme einer anhaltenden Infektion wurde der Patientin ein Arbeitsverbot erteilt. Erst nach drei

aufeinanderfolgenden negativen Stuhlproben mit Meldung an das Gesundheitsamt war eine Wiederaufnahme der Berufstätigkeit möglich.

Typhus abdominalis ist eine systemische, hochansteckende Infektionskrankheit, welche durch Salmonella enterica Serovar typhi verursacht wird. Das höchste Infektionsrisiko liegt in Indien und Pakistan vor. In Deutschland werden die meisten Fälle aus tropischen und subtropischen Ländern importiert. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts hat in Endemiegebieten aufgrund zunehmender Resistenzentwicklung die Gefahr eines Therapieversagens zugenommen. So wird seit November 2016 in Pakistan die endemische Verbreitung von hochresistenten (extensively drug resistant, XDR) Typhus-Erregern beobachtet, welche Resistenzen gegenüber nahezu allen zur Behandlung von Typhus abdominalis empfohlenen Antibiotika aufweisen. Gemäß WHO sind dies Resistenzen gegenüber Chloramphenicol, Ampicillin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Fluorchinolonen und Cephalosporinen der dritten Generation. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland erstmals Erkrankungen durch derartige XDR-Typhuserreger mit einer zusätzlichen Makrolidresistenz nach Aufenthalt in Pakistan registriert. Bei Typhusverdacht sollte die kalkulierte antibiotische Therapie daher der aktuellen Resistenzlage angepasst werden.

32 Erfolgreiche Blutungsprophylaxe bei rezidivierender Divertikelblutung des Kolons durch einen Bariumkontrasteinlauf

Autoren Stiegler C¹, Ebersberger T², Schäfer C¹
Institute 1 Medizinische Klinik II, Klinikum Neumarkt; 2 Klinik für Radiologie,
Klinikum Neumarkt
DOI 10.1055/s-0040-1705798

Kolondivertikel treten altersabhängig auf und finden sich bei über 60-jährigen Patienten durchschnittlich in mindestens 60 % der Fälle. Divertikelblutungen treten in 5–15 % der Patienten mit einer Kolondivertikulose auf. In über 50 % der Blutungsereignisse sind Divertikel im rechtsseitigen Kolon ursächlich hierfür. Diese neigen auch eher zu stärkeren Blutungen [Wong SK. et al.; Dis Colon Rectum, 1997;]. In ca. 75 % der Fälle sistiert die Divertikelblutung spontan. Nach dem zweiten Blutungsereignis steigt das Risiko einer erneuten Blutung auf bis zu 50 % an. Die Effektivität eines Bariumkontrasteinlaufes zur Senkung des Rezidivblutungsrisikos ist seit einigen Jahren bekannt [Matsuura M. et al.; World J Gastroenterol, 2015]. So konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie im 1-Jahres-Follow up eine Rezidivblutungsrate von 14,8 % in der mit Bariumsulfat behandelten Gruppe im Vergleich zu 42,5 % in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Ferner wurde eine Senkung der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Re-Hospitalisierungsrate sowie des Bedarfs an Blutprodukten beschrieben, ohne dass Komplikationen aufgetreten wären [Nagata N. et al.; Ann Surg, 2015].

Wir berichten hier über einen 81-jährigen Patienten, welcher sich im Juni 2019 wegen perianaler und transfusionsbedürftiger Blutungen in einem auswärtigen Krankenhaus vorstellte. Endoskopisch wurde der V.a. eine stattgehabte Divertikelblutung geäußert. Zum Zeitpunkt der beiden Endoskopien konnte keine aktive Blutung gefunden werden. Nach Entlassung stellte sich der Patient dann im Juli 2019 mit erneuten Zeichen einer unteren GI-Blutung bei uns vor. Endoskopisch fanden sich frisches Blut im gesamten Kolon, zahlreiche Divertikel im C. sigmoideum, vereinzelt jedoch auch im rechtsseitigen Kolon. Ein für die Blutung ursächliches Divertikel konnte nicht identifiziert werden. Nachdem der Patient in mehrfachen endoskopischen Untersuchungen keinerlei Ansatzpunkte für eine endoskopische Therapie bot und CT-angiografisch keine Blutungsquelle darstellbar war, zielten die weiteren Therapiemaßnahmen auf eine Senkung des Rezidivblutungsrisikos bei anzunehmender, intermittierend auftretender Kolondivertikelblutung ab. Eine Sigmaresektion erschien uns bei Co-Morbidität und im gesamten Colon ubiquitär vorhandener Divertikulose nicht zielführend. Wie besprachen daher mit dem Patienten den

Versuch einer Blutungsprophylaxe mittels Bariumkontrasteinlauf. Nach vorbereitender Darmreinigung applizierten wir einen Bariumsulfat-Kontrasteinlauf (800 ml, 100 w/v %). Hierbei muss auf eine Kontrastierung des rechten Hemikolons geachtet werden. Nach erfolgter Therapie traten keine weiteren Blutungsereignisse mehr auf und der Patient konnte beschwerdefrei entlassen werden. In einem Follow up von 6 Monaten kam es zu keiner erneuten Divertikel- oder anderweitigen, unteren GI-Blutung.

33 Kolonobstruktion durch ein endoskopisch reseziertes riesiges Lipom

Autoren Konwisorz A¹, Reißmann N¹, Zwicker M¹, Simon A², Scheppach W¹

Institute 1 Medizinische Klinik, Schwerpunkt Gastroenterologie/Rheumatologie; 2 Chirurgische Klinik, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Würzburg Mitte, Standort Juliusospital, Würzburg

DOI 10.1055/s-0040-1705799

Bei einem 92-jährigen Patienten wurde im Rahmen der Abklärung einer Eisen-mangelanämie und eines positiven Blutnachweises im Stuhl ein das Lumen ver-legender Polyp im Colon ascendens diagnostiziert. Der Patient befand sich in gutem Allgemeinzustand, vorbekannt waren eine chronische Herzinsuffizienz mit Vorhofflimmern, eine COPD, Hyperurikämie und chronische Niereninsuffizienz Stadium III. Bei Aufnahme betrug der Hb-Wert 9,9 g/dl, die Transferrinsättigung 9% sowie der Ferritinwert 15 µg/l. Endoskopisch inserierte der Polyp breitbasig auf der Bauhinschen Klappe und wies einen Durchmesser von 40 mm (quer) bzw. 70 mm (längs) auf. Biopsie konnte lediglich entzündliches Kolongewebe nachgewiesen werden, weder für ein Adenom noch für ein Karzinom ergaben sich Anhaltspunkte. Nach intravenöser Substitution von Eisen war daher in einer zweiten Sitzung die elektive Polypektomie geplant, wofür Edoxaban (Einnahme wegen Vorhofflimmerns) vier Tage zuvor pausiert wurde.

Die Polypektomie konnte mittels Schlinge nach Unterspritzung mit Suprareninlösung (1:20.000) erfolgen. Komplizierend kam es zur pulsierenden Blutung aus der Abtragungsstelle, welche durch weitere Injektion von 10 ml Suprareninlösung und durch die Applikation zweier Klipps gestillt werden konnte. Anschließend erfolgte intentionell die Bergung des Polypen, indem dieser mit Hilfe der Schlinge am distalen Ende gefasst und bis ins Sigma gezogen wurde. Dort ließ sich der Polyp, bedingt durch eine Engstellung bei Sigmadivertikulose, nicht weiter in das Rektum ziehen. Durch die derbe Gewebsbeschaffenheit ließ sich der Polyp auch nicht durch die Schlinge fraktionieren. Nach umfassenden endoskopischen Bergungsversuchen wurden schließlich die Kollegen der Allgemeinchirurgie um Hilfe gebeten, die eine Laparoskopie anschlossen. Hierbei gelang es durch Fassen des mittleren Sigma-drittels mit der Babcock-Zange und Zug nach kranial problemlos, den fixierten Polypen durch den gestreckten rektosigmoidalen Übergang nach außen zu ziehen. Eine Kolotomie konnte vermieden werden. In der histologischen Aufarbeitung stellte sich der Polyp als großes submuköses Lipom ohne Malignitätskriterien dar.

Der 92 j. Patient überstand die endoskopisch-laparoskopische Intervention gut. Der klinische Verlauf war durch eine Nachblutung und eine kardiale Dekompensation mit pulmonaler Stauung und Beinödemen gekennzeichnet. Sämtlichen Störungen konnten durch eine adäquate internistische Behandlung begegnet werden. Nach insgesamt 15 Tagen stationärer Behandlung konnte der Patient in gutem Allgemein-zustand entlassen werden.

Lipome sind die häufigsten nicht-epithelialen benignen Neoplasien des Kolons, in Autopsiestudien wurden Kolonlipome in 0,2–0,5% der Fälle als Zufallsbefund detektiert. Die häufigste Lokalisation stellt – wie in dem berichteten Fall – das Colon ascendens dar. Meist sind sie klinisch asymptomatisch, können jedoch durch gastro-intestinale Blutungen, rezidivierende abdominale Schmerzen und durch Invaginationen auffallen. Die endoskopische Schlingenabtragung stellt neben der chirurgischen Resektion eine

Therapieoption bei großen symptomatischen Lipomen dar. Auch in der Literatur ist die vorherige eindeutige Einordnung als Lipom insbesondere bei großen Befunden mit ulzerierter Oberfläche nicht immer möglich. Der dargestellte Fall sticht durch die Größe des Lipoms sowie den komplikativen Verlauf der Abtragung hervor.

34 Drug-induced liver injury under immune checkpoint inhibitors – The challenge of causality assessment

Autoren Weber S¹, Benesic A^{1,2}, Bourhis H¹, Jalal K^{1,2}, Ishigami M³, Gerbes AL¹

Institute 1 Department of Medicine II, Liver Centre Munich, University Hospital, LMU Munich; 2 MetaHeps GmbH, Martinsried; 3 Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

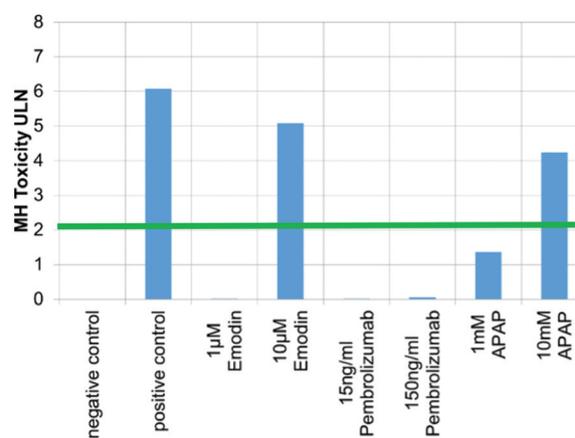
DOI 10.1055/s-0040-1705800

Background Drug-induced liver injury (DILI) during therapy with immune checkpoint inhibitors (CPI) is an increasing phenomenon. However, exclusion of competing diagnoses and identification of the causative agent is challenging and especially identifying the causative agents in suspected DILI is of special interest in oncologic patients with multiple co-medications as well as the possible use of alternative medicine.

Methods Patients included in the ongoing study on the effects of potentially hepatotoxic drugs (NCT02353455) treated with CPI were selected for analysis. DILI diagnosis and causality assessment was based on a test system established in our centre using monocyte-derived hepatocyte-like cells (MH cells) [1–3] and the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) as well as expert assessment.

Results We identified six patients with liver injury during CPI therapy. In five of the six patients, MH cell testing yielded positive results for one of the CPI implicated. Interestingly, however, in the remaining patient, who declared concomitant use of herbal and dietary supplements (HDS), MH cell testing was positive for a component of the herbal used (► **Fig. 1**). After discontinuation of the HDS, CPI treatment could be resumed.

Conclusion Immune checkpoint inhibitor treatment is a promising therapeutic method in many advanced stage cancers. However, immune-related adverse events such as liver injury can lead to permanent discontinuation of anticancer treatment. Diagnosis of liver injury due to checkpoint inhibitor



► **Figure 1** Results of the MH cell test in Patient 3 with DILI due to HDS showing a positive result for emodin and a negative result for pembrolizumab (Green line: Test cut-off = 2). APAP (acetaminophen) is standard part of the test for demonstrating dose-dependent DILI.

can be challenging, especially if drug-induced liver injury by concomitant medication or HDS has to be excluded. We identified a patient with liver injury due to therapeutics other than the checkpoint inhibitors by using the MH cell test as a causality assessment method who could continue oncological treatment without recurrence of liver injury.

35 Erfolgreiche endoskopische Behandlung einer gastro-kolo-jejunalen Fistel als Komplikation der endoskopischen Gastroenterostomie

Autoren Rüther K, von Figura G, Abdelhafez M, Schmid RMund, Schlag C
Institut 1 II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar der TU München
DOI 10.1055/s-0040-1705802

Wir berichten über eine 76-jährige Patientin, welche aufgrund einer malignen Magenausgangsstenose bei metastasiertem Mammakarzinom eine endoskopische Gastroenterostomie mittels Hot-Axios-Lumen-Apposing-Metal-Stent (LAMS; 20/10 mm) erhalten hatte. In der postinterventionellen radiologischen Magen-Darm-Passage (MDP) zeigte sich eine regelrechte Stentlage zwischen Magen und Jejunum, im Verlauf war ein Kostaufbau problemlos möglich. Die Patientin stellte sich jedoch drei Wochen später mit rezidivierendem Erbrechen und ausgeprägten Diarrhoen vor. Eine erneut durchgeführte MDP zeigte jetzt den LAMS zwischen Magen und Kolon liegend sowie zusätzlich den Verdacht einer kolo-jejunalen Fistel, welche in einer CT-Bildgebung bestätigt wurde. Daraufhin erfolgte vom Magen aus die Einlage eines gecoverten Duodenalstents (Durchmesser 20 mm, Tulpendurchmesser 28 mm, Länge 10 cm) über den LAMS durch das Kolon (unter direkter koloskopischer Kontrolle) bis in das Jejunum. Eine erneute MDP zeigte eine regelrechte Kontrastmittelpassage ohne persistierende gastro-kolische Fistel und die Patientin konnte beschwerdefrei entlassen werden. Allerdings präsentierte sich die Patientin zwei Wochen später erneut mit rezidivierendem Erbrechen und ausgeprägten Diarrhoen. Ursächlich zeigte sich hierfür eine Stentdislokation des Duodenalstents in den Dünndarm. Nach Stentbergung erfolgte nun die Einlage eines gecoverten Ösophagusstents (Durchmesser 20 mm, Tulpendurchmesser 28 mm, Tulpenlänge 1,5 cm, Länge 10 cm) erneut zwischen Magen und Jejunum durch das Kolon hindurch. Anschließend konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden und es kam im Verlauf zu keiner erneuten Stentdislokation.

Fazit Eine gastro-kolo-jejunalen Fistel stellt eine mögliche Komplikation einer endoskopischen Gastroenterostomie dar. In unserem Falle konnte letztendlich eine erfolgreiche endoskopische Behandlung mittels zusätzlicher Einlage eines gecoverten Ösophagusstents durchgeführt werden.

36 Hämolyse nach submukosaler Gabe von Glycerosteril im Rahmen einer ESD

Autoren Pop DM¹, Stein N¹, Findeis A², Haimerl J³, Anetseder M², Neu B¹
Institute 1 Medizinische Klinik II, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München; 2 Anästhesie, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München; 3 Medizinische Klinik I, Akademisches Lehrkrankenhaus Landshut Achdorf, Technische Universität München
DOI 10.1055/s-0040-1705803

Hintergrund Die endoskopische submukosale Resektion (ESD) ist eine Möglichkeit zur histologischen Diagnose und En-bloc-Schleimhautresektionstechnik von potenziell malignen Läsionen bzw. Frühkarzinomen. Hierbei wird die Läsion unterspritzt und im Submukosalspalt abpräpariert. Es gibt verschiedene Lösungen zum Unterspritzen. Für die ESD eignet sich Glycerosteril, bestehend aus 10%iger Glycerol-GlucoseNaCl-Lösung, besonders gut. Die Literatur zeigt, dass die Dissektion bei einer Injektion mit Glycerosteril-Injektion schneller durchzuführen ist als bei Injektion mit Kochsalzlösung. Einen Unterschied zwischen beiden Techniken bzgl. der Komplikationsrate wurde nicht beschrieben (1). Eine akute hämolytische Anämie mit Hämoglobinurie wurde nach intravenöser Gabe von Glycerosteril in Einzelfällen beschrieben.

Die maximale intravenöse Tagesdosis von Glycerolsteril entspricht 7,14 ml/kg KG/h und die maximale Infusionsgeschwindigkeit 1,78 ml/kg KG/h (2). In der Literatur wurden bis dato zwei Fälle von Hämoglobinurie nach intrarektaler Glycerolgabe in Form von Einläufen beschrieben (3,4). Es gibt aktuell keine Daten über das Auftreten einer Hämoglobinurie/Hämolyse im Rahmen der Anwendung von Glycerolsteril bei der EMR/ESD.

Methoden und Ergebnisse Wir berichten den Fall einer 57-jährigen Patientin mit einem rektalen, zirkumferentiell von 7–11 cm ab ano wachsenden Polyp von 50 × 45 mm, LST-G mixed Type mit großem Nodus. Histologisch zeigte sich in den entnommenen Biopsien ein tubuläres Adenom mit schweren Epithelatypien (high-grade). Bei fehlendem Anhalt für ein invasives Wachstum wurde eine ESD geplant. Die ESD erfolgte unter Intubationsnarkose (verwendete Medikamente: Propofol, Fentanyl, Atracurium, Remifentanyl und Desfluran). Nach Markieren des Dissektionsrandes mit dem Dualknife wurde das Unterspritzen des Polypen mit Glycerolsteril 10%-ige Lösung, Toluidinblau und Suprarenin 1:10.000 durchgeführt. Die Zirkumzision und Präparation in Tunneltechnik erfolgte unproblematisch, kleinere intraintraoperative Blutungen wurden mit Suprarenin und Coagrasper gestoppt. Während der Untersuchung fiel ein bräunlich-rot-gefärbter Urin auf, laborchemisch bestätigte sich eine intravasale Hämolyse. Da als einzige ersichtliche Ursache der Hämolyse das Glycerolsteril in Frage kam, gehen wir von einer nahezu vollständigen Resorption der Lösung über die rektale Submukosa aus. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Hämolyse waren 550 ml Glycerolsteril injiziert worden. Die Injektion mit Glycerolsteril wurde abgebrochen, die Resektion der Läsion mit Injektion von Kochsalzlösung 0,9% fortgesetzt. Postinterventionell wurde die Patientin zunächst auf unserer IMC Station überwacht. Nach nephroprotektiver i.v. Flüssigkeitssubstitution besserten sich die Laborwerte in den nächsten Stunden. Der Urin war klar, es fanden sich laborchemisch keine Zeichen einer fortgesetzten Hämolyse. Die Patientin konnte nach 3 Tagen entlassen werden. Die Histologie zeigte ein tubuläres Adenom mit mäßigen, herdförmig schweren Epithelatypien (herdförmig high-grade).

Schlussfolgerung Es ist bereits bekannt, dass eine intravenöse (2) – schneller als 1,78 ml/kg KG/h durchgeführte – sowie eine rektale Glycerosterilgabe zu einer Hämaturie/Hämolyse führen können (3,4). Unser Fall zeigt, dass es auch bei einer submukösen Injektion von Glycerosteril zu einer Resorption kommen und diese zu einer intravasalen Hämolyse führen kann. Daher sollte auch bei submuköser Injektion die maximal tolerable Dosis von Glycerolsteril pro Zeitintervall – vergleichbar der iv. Injektion – eingehalten werden.

37 Pylorusstenose als Folge eines ductalen Adenocarcinom im ektopen Pankreasgewebe

Autoren Schulten-Baumer F¹, Endres N¹, Neu B¹, Permanetter W¹, Felber J^{1*}

Institut 1 Medizinische Klinik II, Krankenhaus Landshut Achdorf, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München; Institut für Pathologie, Klinikum Landshut, Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU, München
DOI 10.1055/s-0040-1705804

Hintergrund Magenausgangsstenosen sind eine eher seltene, aber immer wieder auftretende Ursache für eine Magenentleerungsstörung. In den letzten 20–30 Jahren zeigt sich ein Trend von benignen und zu malignen Ursachen mechanischer Magenentleerungsstörungen. Insbesondere Pankreasneoplasmen sind zunehmend häufig ursächlich¹.

Methoden und Ergebnisse Wir berichten über den Fall eines 62-jährigen Patient, der sich mit Teerstühlen, abdominalen Schmerzen und rezidivierendem Erbrechen in unserer Notaufnahme vorstellte. Laborchemisch und klinisch zeigte sich weitestgehend ein unauffälliger Befund. In der Abdomensonografie ließ sich eine echoarme Wandverdickung im Bereich des Pylorus sowie angrenzend etwas freie Flüssigkeit und ein Retentionsmagen darstellen. Im CT-Abdomen zeigte sich eine wandüberschreitende Ausdehnung der Raumforderung. Gastroskopisch zeigte sich eine

hochgradige Pylorusstenose, die ballondilatiert werden konnte. In mehrfachen (auch Knopfloch-) Biopsie-Entnahmen ließ sich lediglich eine herdförmige duktale Pankreasheterotopie sowie oberflächlich eine erosive Duodenitis mit mikrovaskulärschämischem Aspekt (a.e. im Sinne einer medikamentös-toxisch induzierten Läsion) nachweisen. Es fanden sich keine Hinweise auf Atypien. Die Symptomatik des Patienten war nach Dilatation der Stenose auf 18 mm verschwunden. Es folgte daher zunächst die Entlassung des Patienten mit der Diagnose einer entzündlich narbigen Pylorusstenose nach NSAR Einnahme und einer dukталen Pankreasheterotopie der Pyloruswand.

Kurze Zeit später erfolgte die erneute Vorstellung des Patienten mit Erbrechen nach Nahrungsaufnahme. Endoskopisch zeigte sich ein Progress der Magenausgangsstenose. Zu weiteren Abklärung wurde ein MRT mit MRCP durchgeführt, hier zeigte sich nun eine Raumforderung des gastroduodenalen Übergangs, die sowohl solide als auch zystische Anteile enthielt. Diese wurde endosonografisch punktiert, zytologisch zeigte sich eine muzinöse Neoplasie mit Atypien. In einer interdisziplinären Konferenz wurde anschließend die Indikation für eine partielle Duodenopankreatektomie gestellt. Das endgültige histologische Ergebnis des Resektates bestätigte ein hoch differenziertes duktales Adenocarcinom mit Ursprung vom heterotopem Pankreasgewebe im perigastralen bzw. peripankreatischen Fettgewebe zwischen dem eigentlichen Pankreas und der Pyloruswand. Nach R0 Resektion wurde eine adjuvante Chemotherapie angeschlossen.

Schlussfolgerung Auch sonst harmlose ektope Pankreasgewebe können Ausgangspunkt für ein Pankreasadenokarzinom sein und ohne Beteiligung des Pankreaskopfes zu einer Magenausgangsstenose führen.

38 Endometriose des Kolon sigmoideum als Ursache einer Hämatochezie

Autoren MW S¹, SK G¹, Schaller T², Messmann H¹

Institute 1 Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Gastroenterologie/ Rheumatologie, Universitätsklinik Augsburg; 2 Institut für Pathologie und molekulare Diagnostik, Universitätsklinik Augsburg

DOI 10.1055/s-0040-1705806

Eine 36-jährige Patientin wurde zur endoskopischen Therapie eines auswärts diagnostizierten 40 mm großen Sigmapolypen stationär aufgenommen. Es bestünden seit etwa einem Jahr intermittierend rektale Blutungen. Bei der Patientin (Gravida: III, Para: III) war nach einer Sectio caesarea mit Tubenligatur 2011 aufgrund von therapieresistenten vaginalen Blutungen 2013 eine laparoskopische suprazervikale Hysterektomie durchgeführt worden. Bei fortbestehenden Symptomen war eine Zervixstumpfexstirpation und zusätzlich 2018 eine laparoskopische Teilovarektomie bei eingeblyeter Endometriosezyste rechts erfolgt.

Endoskopisch fand sich bei 25 cm ab ano ein 30 mm messender kurzgestielter Polyp. Dieser konnte nach Infiltration der Polypenbasis mit Suprarenin 1:100.000 mit der Schlinge in einem Stück abgetragen werden. Die Abtragungsstelle wurde anschließend mit 9 Metallclips versorgt. Postinterventionell war die Patientin stets beschwerdefrei, und es bestand kein Anhalt für eine Komplikation im kurzfristigen Verlauf.

Die histopathologische Untersuchung des Resektates ergab einen inflammatorisch veränderten, oberflächlich erodierten Granulationspolypen. Dieser war durch einen 20 mm großen Endometrioseherd innerhalb der Muscularis, am ehesten der Muscularis mucosae, bedingt.

In einer Kontrollkoloskopie sechs Wochen nach Polypektomie zeigte sich die Abtragungsstelle zeitgerecht vernarbt und ohne Anhalt für ein Rezidiv. Entnommene Biopsien von der Polypektomienarbe enthielten unauffällige Kolonschleimhaut. Da die Symptome der Patientin bereits nach der primären Intervention sistierten, erschien unter Kenntnis des lokalen Verlaufsbefundes ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt.

Die Endometriose ist eine häufige Erkrankung, bei der Gebärmuttererschleimhaut außerhalb des Organs vorkommt. Die Ursache scheint am ehesten eine

Verschleppung und damit Transplantation von Endometriumzellen durch retrograde Menstruation oder auch gynäkologische Operationen zu sein. Dementsprechend kommt sie am häufigsten in räumlicher Nähe zum Uterus vor. Die Manifestation in Tuben, Ovar, pelvinem Bandapparat und pelvinem Peritoneum entspricht der klassischen pelvinen Form, gefolgt von der intestinalen Endometriose (3,8–37%) und der Endometriose der ableitenden Harnwege (0,3–12%). Es sind Manifestationen in beinahe jedem Organ des weiblichen Körpers beschrieben.

Bei der intestinalen Endometriose sind am häufigsten das Colon sigmoideum sowie das Rectum und die Appendix betroffen. Meist beschränkt sich der Befall auf die Serosa, eine tiefere Infiltration ist jedoch möglich. Seltene aber schwerwiegende Komplikationen sind mechanischer Ileus und Perforation.

Symptome sind Dysmenorrhö und Dypareunie, sowie abdominelle Beschwerden (Dyschezie, Tenesmen, Meteorismus, Obstipation, Meläna, Diarrhö, Erbrechen und Hämatochezie). Vom Ovarialzyklus abhängige Symptome sind pathognomonisch, aber bei der intestinalen Endometriose selten. Diagnostisch kommen vaginale und rektale Palpation, sowie schnittbildgebende Verfahren zum Einsatz (Sonographie, CT, MRT). Diese sind jedoch weniger sensitiv, als die Operation, die weiterhin den diagnostischen Goldstandard darstellt.

Die Therapie der intestinalen Endometriose sollte interdisziplinär und individualisiert nach Symptomlast erfolgen. Die chirurgische Resektion ist die einzige kurative Therapiemöglichkeit. Eine hormonale Therapie (z.B. mit Dienogest) hat eine begrenzte symptomkontrollierende Wirkung, vorausgesetzt sind jedoch die dauerhafte Einnahme und die Akzeptanz der Kontrazeption.

Während in der Literatur die Therapie von Endometrioseherden chirurgisch oder medikamentös erfolgte, wird im vorliegenden Fall von einer erfolgreichen endoskopischen Abtragung berichtet.

39 Black esophagus – Fallbericht

Autoren Pavel V, Kandulski A, Mester P, Kunst C, Gülöw K, Schmid S, Müller-Schilling M

Institut 1 Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Infektiologie, Notfallmedizin, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0040-1705807

Acute esophageal necrosis (AEN), auch als 'black esophagus' bezeichnet, tritt selten in der Klinik auf. Die Terminologie „black esophagus“ leitet sich aus der typischen endoskopischen Manifestation der AEN ab. AEN ist durch eine Nekrose der Schleimhaut, hauptsächlich im distalen Teil des Ösophagus charakterisiert. Gastrointestinale Blutungen sind die häufigste klinische Manifestation der AEN, aber häufig ist asymptomatisch. Dieser Krankheitsbefund wurde erst 1967 beschrieben. Seit 1967 wurden lediglich 112 Fälle vorwiegend in Fallberichten in der Literatur veröffentlicht. Die Ätiologie der AEN ist unklar, aber Ischämie und Obstruktion des Magenauslasses können die auslösenden Ereignisse sein. Es wurde festgestellt, dass AEN bei Infektionen, die mit Breitbandantibiotika behandelt werden, auftritt. Darüber hinaus besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus, Malignität, Bluthochdruck, Alkoholmissbrauch und Erkrankungen der Herzkranzgefäße das Risiko, eine AEN zu entwickeln. Weitere zu berücksichtigenden Bedingungen bei Auftreten eines schwarzen Ösophagus sind Melanose, Melanom, Acanthosis nigricans, Kohlenstaub, Aufnahme von exogenen Farbstoffen oder Einnahme von Lauge.

Hier berichten wir über einen Fall einer AEN nach Sterilium Ingestion bei einem 40-jährigen männlichen Patienten. Der Patient wies in der Vergangenheit einen schweren Alkoholabusus auf. Andere relevante Erkrankungen waren nicht bekannt. Er wurde aus einem peripheren Krankenhaus bei akuter Niereninsuffizienz und drohendem Multiorganversagen in die Intensivstation der Universitätsklinikum Regensburg verlegt. Der Patient hat 500 ml Sterilium (Desinfektionsmittel auf Propanolbasis) unbeobachtet getrunken. Im Verlauf hat er ein akutes Nierenversagen mit stark pathologisch veränderte Laborwerten entwickelt. Die Gastroskopie zeigte eine zirkumferentiell nekrotische Ösophagasmukosa. Die Nekrosen endeten abrupt am oesophago-

gastralen Übergang und 20 cm des Ösophagus war beteiligt. Erfreulicherweise war der Verlauf ohne weitere Komplikationen. Der Patient erhielt eine 3-tägige Therapie mit Steroiden wegen eines Stenoserisiko. Eine CT-Untersuchung zeigte keine Ösophagusperforation. Unter Volumenmanagement kam es zu einer Wiederherstellung der Diurese. Die Laborparameter haben sich verbessert. Eine Kontroll-Gastroskopie nach 7 Tagen zeigte einen deutlich besseren Zustand der Ösophagalmukosa. Anschließend wurde der Patient in der Psychiatrie für die weitere Therapie der Alkoholkrankheit verlegt.

Black esophagus ist eine seltene, aber potenziell tödliche Erkrankung, deren Ursprung vermutlich multifaktoriell ist. Die Sterblichkeitsrate liegt zwischen 30% und 50%. Komplikationen können akut sein wie z.B. Blutungen, Mediastinitis und Perforation oder chronisch-ähnliche Strikturbildungen und Stenosen. Die Therapie zielt auf die zugrundeliegende Ursache der Krankheit. Das seltene Auftreten dieses Syndroms, verbunden mit einem Risiko für Perforation und Mortalität, erfordert eine schnelle Diagnose und entsprechendes Handeln des Arztes.

Namenverzeichnis / Authors' Index

A

Abdelhafez M e65, e75
 Aghemo A e66
 Amisshah D e59, e68
 Anetseder M e75
 Anthuber M e69
 Armbruster FP e70
 Arndt TT e69
 Artmann R e60
 Aschenbrenner E e65, e70
 Aschenbrenner L e70
 Atreya R e59
 Augsten A e73
 Augustin S e66

B

Banner BM e69
 Bartha J e68
 Bauer S e69
 Benesic A e62, e74
 Ben-Khaled N e67
 Bilyy R e64
 Boada E e64
 Bodenschatz J e59
 Boeltz S e64
 Bourhis H e74
 Brandes L e65
 Brendel E-M e69
 Buchholtz ML e62

C

Canbay A e66
 Carbone M e67
 Cure S e66

D

de Toni E e64
 de Toni EN e60
 de Vrese M e71
 Denk A e61
 Denk G e60
 Dietrich P e70
 Dollhopf M e65
 Dumych T e64

E

Ebersberger T e73
 Ebsen M e71
 Endres N e75
 Enrico N e67
 Evert M e60

F

Felber J e75
 Findeis A e75
 Fischer H e65
 Fischer MJM e62
 Fischer S e59
 Fölster-Holst R e71
 Frahm SO e71

G

Gerbes AL e60, e62, e74
 Ghadimi D e71
 Glaudo M e62
 Glisic L e70
 Götzberger M e65
 Grosser B e69
 Grüneboom A e64
 Gschwendtner H e63
 Gülöw K e61, e63, e65, e66, e70, e76
 Gumpj e60

H

Haderer M e63, e70
 Hahn J e64
 Haimerl J e75
 Hartmanis S e66
 Hartmann A e59
 Hassan MFY e71
 He Y e60
 Heissner K e61
 Heller KJ e71
 Herrmann I e64
 Herrmann M e64
 Hirschfeld GM e67
 Hirschmann S e59
 Hoffmann A e68
 Huss R e69

I

Ishigami M e74

J

Jalal K e74
 Jefremow A e70, e72

K

Kandulski A e76
 Kanzler S e61
 Käss M e59
 Khaled NB e64
 Klencke E e59
 Knopf J e64
 Konwisor A e74
 Kremer A e68
 Kremer AE e62, e67, e70
 Krenn V e64
 Kriening B e69
 Kühn H e62
 Kühn N e70
 Kunst C e63, e65, e70, e76

L

LE M e64
 Leibl V e62
 Leppkes M e64, e68
 Leroy V e67
 Linder A e61
 Lisa G e62

M

Mahajan A e64
 Märkl B e69
 Martin B e69
 Maueröder C e64
 Mayerle J e60, e64, e67
 Mayr D e60
 Messmann H e76
 Mester P e70, e76
 MF N e64
 MH H e64
 MHC B e64
 Michalski M e65, e66
 Müller S e69
 MJ P e64
 Müller A e62
 Müller G e69
 Müller K e61
 Müller M e70
 Müller W e70
 Müller-Schilling M e61, e63, e65, e66, e76
 Munker S e67
 Muratori L e67
 MW S e76

N

Nägel A e68
 Namer B e62
 Nasseh D e67
 Neu B e75
 Neubert P e63
 Neufert C e68
 Neufurth M e70
 Neurath M e68
 Neurath MF e59, e68, e70, e72
 Nevens F e67
 Newsome P e66
 Nielsen A e71

O

Oehrle B e64

P

Paryzhak S e64
 Pavel V e70, e76
 Pech O e59, e68
 Permanetter W e75
 Pfeifer L e68
 Philipp A e67
 Phillipp A e64
 Pollinger K e65, e70
 Pop DM e75
 Popp T e73
 Probst A e69

R

Rath T e59, e68
 Ratzu V e66
 Rau BM e60
 Rauh M e64
 Reinel H e61
 Reißmann N e74
 Reiter F e67
 Reiter FP e60
 Ricke J e64
 Röcken C e71
 Rössler D e64
 Rotter I e62
 Rouse RR e70
 Rütther K e75

S

Schäfer C e60, e73
 Schaller T e76
 Schattenberg J e66
 Schauer C e64
 Schedel J e59, e68
 Schenkirsch G e69
 Scheppach W e72, e73, e74
 Schett G e64
 Schiele S e69
 Schiergens T e60
 Schlag C e65, e75
 Schlosser S e61
 Schmid RM e65, e75
 Schmid S e61, e76
 Schmid SA e70
 Schorr W e59, e68
 Schroeder A e65
 Schubring M e73
 Schulten-Baumer F e75
 Schwarz T e72, e73
 Seemann C e61
 Seidensticker M e64
 Serfaty L e66
 Siebler J e68, e70
 Simon A e74

SK G e76
Stein N e75
Stiegler C e73
Stirzaker E e66

T

TA F e64
Thoma O e72
Toni D e67

U

Utpatel K e60

V

Vitali F e68
von Figura G e75

W

Wahler S e62
Waldner MJ e70, e72
Weber S e62, e74
Widulin N e64
Wiesmüller M e70
Wiesner O e66
Wirtz S e72
Wolf K e62

Y

Ye L e60, e67

Z

Zhang C e60
Zhao Y e64
Ziesch A e60
Zopf S e68
Zwicker B e65
Zwicker M e72, e74