

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

Datum/Ort:

21.–22. April 2023, Erlangen

Tagungspräsidenten:

Prof. Dr. Markus Neurath, Erlangen

Top Abstracts

TA 1 Nutritional behavior and food pattern are sex-specific with higher salt intake and consumption of ultra-processed foods in a large cohort of NAFLD patients

Autoren J. Jerzynski¹, B. Heller¹, F.P. Reiter¹, H-B. Leicht¹, I. Bergheim², P.U. Heuschmann³, A. Geier¹, M. Rau¹

Institute Division of Hepatology, Department of Internal Medicine II, University Hospital Würzburg; Department of Nutritional Sciences, Molecular Nutritional Science, University of Vienna, Vienna, Austria; Institute of Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg
DOI 10.1055/s-0043-1764067

Background and Aims Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease. “Western” dietary patterns are generally linked to hepatic inflammation in NAFLD. High salt content and ultra-processed foods (UPF) are critical components of “Western diet”, but scarce information exists on its particular impact on NAFLD. Aim of this study is to analyze food pattern and specific nutritional behavior in NAFLD patients as a first step in specific nutritional intervention.

Method Prospectively, 310 clinically characterized NAFLD patients were included (04/21-11/22) in this single center study at a tertiary hospital. All patients completed a nutrition questionnaire based on FFQ (DEGS [1]) including 53 food groups for the calculation of dietary sodium consumption/day (DSC). UPF consumption was classified by NOVA food classification. Nutritional behavior was assessed by SINU-Salt questionnaire [2], IES2 [3] and AEBQ [4].

Results Slightly more women (57%) than men (43%) were included in this study. Men had significantly higher consumption of UPF (708 ± 464 kcal/d) compared to women (478 kcal/d ± 554). Higher UPF consumption was associated with higher DSC. Mean daily salt intake in the study cohort was 7g/d. Men had higher DSC (8.3 g/d vs 6.1 g/d in women) and had different behavior with significantly lower salt awareness in everyday life. Furthermore, men had different nutritional behavior with lower agreement to slowness in eating and satiety responsiveness but higher consent to eating for physical than rather emotional reasons.

Nutritional behavior with high responsiveness on hunger and satiety cues (as a positive feedback signal) was linked to milder disease phenotype with lower ALT, AST, gGT, Ferritin, and lower DSC in this cohort [1–4].

NAFLD patients with higher DSC (>5g/d) had a significantly higher serum ALT, GGT and ferritin compared to low DSC (<5g/d) (ALT: 165 vs. 130U/L; p = 0,001). Patients with high DSC (>5g/d) had higher weight and CAP values were significantly higher (153.2 vs. 116.7 dB/m; p = <0,001) compared to low salt diet.

Conclusion Consumption of ultra-processed food, daily salt intake and nutritional behavior is sex-specific in a large cohort of NAFLD patients. High daily salt intake is linked to higher liver enzymes and more pronounced liver steatosis. The findings of this study represent the basis for a prospective interventional trial.

References

- [1] Haftenberger M, Heuer T, Heidemann C et al. Relative validation of a food frequency questionnaire for national health and nutrition monitoring. *Nutrition journal* 2010; 9: 36. 10.1186/1475-2891-9-36 [published Online First: 2010/09/16]
- [2] Iaccarino Idelson P, D'Elia L, Cairella G et al. Salt and Health: Survey on Knowledge and Salt Intake Related Behaviour in Italy. *Nutrients* 2020;12(2) 10.3390/nu12020279 [published Online First: 2020/01/25]
- [3] Tylka TL, Kroon Van Diest AM. The Intuitive Eating Scale-2: item refinement and psychometric evaluation with college women and men. *Journal of counseling psychology* 2013; 60 (1): 137–53. doi:10.1037/a0030893
- [4] Hunot C, Fildes A, Croker H et al. Appetitive traits and relationships with BMI in adults: Development of the Adult Eating Behaviour Questionnaire. *Appetite* 2016;105:356-63. 10.1016/j.appet.2016.05.024 [published Online First: 20160520]

TA2 IL36R signaling in intestinal epithelial cells and neutrophils enhances intestinal wound healing

Autoren Hendrik Grapp, Moritz Leppkes, Clemens Neufert, Kristina Koop
Institut Department of Medicine 1 – Gastroenterology, Pneumology and Endocrinology, Universitätsklinikum Erlangen
DOI 10.1055/s-0043-1764068

Introduction Patients suffering from inflammatory bowel diseases (IBDs) are primarily treated with existing immune modulators. However, patients not responding to therapy still exist. Recent studies have revealed neutrophil-related-molecular signatures as part of non-effective treatment among therapy-refractory subgroups within ulcerative colitis (UC) patients [1]. Previously, we reported that mucosal healing is highly influenced by effector processes of neutrophil granulocytes [2, 4–6]. The effector function of neutrophils is mediated by inflammatory cytokines [3]. Proinflammatory cytokines like IL36 α and IL36 γ have been reported to induce proliferation and production of antimicrobial peptides by IECs and mediate the chemotaxis of neutrophils towards the ulceration [4]. Our new data indicates that IL36R ligands shape wound-associated-epithelial (WAE) cells and neutrophil cell activities as evidenced *in vivo* and *in vitro*. We aim to understand the role of IL36 mediated crosstalk between WAE cells and granulocytes in order to evaluate new treatment options for therapy-refractory IBD patients.

Material and methods First, we screened a dataset of intestinal wound healing in wildtype (WT) mice for the expression of inflammatory cytokines. We then generated a conditional knockout of the IL36R in intestinal epithelial cells (IECs) (IL36R^{ΔIEC}). Such mice were used in two models of experimental wound healing and compared with IL36R^{fl/fl} littermate controls. To determine the phenotype of mice with absent IL36R IECs *in vivo*, we conducted an acute DSS colitis experiment, where we challenged the mice with high concentrations (2.5 – 3%) of dextran sulfate sodium (DSS). The second approach was the infliction of endoscopically guided wounds into the distal colon. We analyzed the colon by minioscopy and inspected the colon tissue by histopathological (H&E, Sirius Red) and immunofluorescence (IF) staining for Claudin 4, a hallmark molecule of WAE cells. Lamina propria cells from IL36R^{ΔIEC} mice compared to littermate

controls were used to study neutrophil and WAE markers by FACS from wound healing models. Additionally, we stimulated intestinal organoids and neutrophils with IL36 and analyzed the differential gene expression on RNA level by qPCR or bulk sequencing. Moreover, human neutrophils from whole blood of healthy donors were isolated with different methods and screened in terms of viability and quality for further scRNA sequencing experiments.

Results We observed that IL36^{ΔIEC} mice showed a higher susceptibility to DSS compared to littermate controls in acute colitis. Correspondingly, healing of endoscopically inflicted wounds in mice with the conditional knockout of the IL36R was delayed in comparison to IL36R^{fl/fl} mice. To investigate an unbiased approach, we checked the expression levels of inflammatory cytokines and detected a strong upregulation of IL36 γ at six hours after wounding. Additionally, we observed that the absence of IL36 led to a disturbed WAE formation in IL36^{ΔIEC} mice from two models of wound healing as shown by Claudin-4 IF staining of colon tissue sections. Moreover, upon stimulation for 24h, IL36 induced the expression of genes associated with an immune response in intestinal organoids generated from small intestinal tissue, as analyzed by RNA sequencing. In addition, we detected an upregulation of genes in neutrophils that were isolated from inflamed colon tissue of mice with acute DSS colitis after stimulation with IL36 by qPCR. While the presence of IL36R seems to be pro-inflammatory, we were able to show that the absence of IL36R worsened the course of the disease in experimental wound healing models. We discovered that isolated human neutrophils enriched from PBMCs of healthy donors, despite their fragility, had a high viability and quality as detected by FACS and that the cells were particularly suitable for single cell RNA sequencing experiments.

Summary Taken together, our results show a pivotal role of IL36 in experimental wound healing models *in vivo*. IL36 α and IL36 γ highly influenced IECs and neutrophils in the healing process of severe intestinal inflammation. Ultimately, Modulation of IL36 might be a future therapy option for treatment of therapy refractory UC patients.

References

- [1] Friedrich M., Pohin M., Jackson M.A., Travis S.P., Powrie F.M. IL-1-driven stromal-neutrophil interactions define a subset of patients with inflammatory bowel disease that does not respond to therapies. *Nat Med* 2021; 27 (11): 1970–1981
- [2] Leppkes, M., A. Lindemann, S., D. Roth, K. Scheibe, C. Neufert, M. Herrmann and M.F. Neurath Neutrophils prevent rectal bleeding in ulcerative colitis by peptidyl-arginine deiminase-4-dependent immunothrombosis. *Gut* 2022; 71 (12): 2414–2429
- [3] Towne J.E., Garka K.E., Renshaw B.R., Virca G.D., Sims J.E. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL-1F9 Signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to Activate the Pathway Leading to NF- κ B and MAPKs. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; 279 (14): 13677–13688
- [4] Scheibe K., Backert I., Wirtz S., Neurath M.F., Neufert C. IL-36R signalling activates intestinal epithelial cells and fibroblasts and promotes mucosal healing *in vivo*. *Gut* 2017; 66 (5): 823–838
- [5] Leppkes M., Knopf J., Naschberger E., Schett G., Herrmann M. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine* 2020; 58: 102925
- [6] Scheibe K., Kersten C., Schmied A., Neurath M.F., Neufert C. Inhibiting Interleukin 36 Receptor Signaling Reduces Fibrosis in Mice With Chronic Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* 2019; 156 (4): 1082–1097 e11

TA3 IL-23R in Cx3CR1 + macrophages and their role in inflammatory bowel disease

Autoren Laura Ruspeckhofer¹, Markus F. Neurath^{1,2}, Clemens Neufert^{1,2}

Institute Department of Internal Medicine 1, Universitätsklinikum

Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764070

Einleitung Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by chronic, relapsing inflammations of the gastrointestinal tract [1]. Genome wide association studies connected Interleukin 23 (IL-23) with susceptibility to IBD [2]. Meanwhile, blockade of the IL-23 subunits p40 or p19 has become part of the

therapeutic armamentarium of patients with IBD [3]. While macrophages are considered a major source of IL-23 in the gut, pro-inflammatory properties of IL-23 have been primarily linked to IL-23 receptor (IL-23R) signalling in T cells, innate lymphoid cells and natural killer cells. Although subsets of macrophages are also responsive to IL-23 [4], the role of IL-23R signalling in intestinal macrophages is not well understood.

Material und Methodik Genetically modified mice with a conditional knock-out of the IL-23R in Cx3Cr1 expressing macrophages were studied during intestinal homeostasis and in an acute colitis model using dextran sodium sulfate. Disease monitoring *in vivo* was performed with various imaging techniques (incl. mini-endoscopy) and molecular analyses. Immune cell infiltration was analysed in gut samples by immunofluorescent stainings and confocal microscopy. Freshly purified primary colon macrophages were analysed upon IL-23R stimulation in functional *in vitro* studies using advanced imaging techniques like spinning disc microscopy.

Ergebnisse Surprisingly, mice with a conditional IL-23R knock-out in Cx3Cr1 + macrophages demonstrated more severe intestinal inflammation as compared to littermate controls. This observation was evidenced by impaired mucosal healing and accompanied by a lack of resolution of inflammation as evaluated by various readouts, e.g. endoscopic analysis and histological scoring. Additionally, increased infiltration of CD45 + immune cells (incl. MPO + cells and CD3 + T cells) into the colon of conditional knock-out mice was observed. Mechanistically, the *in vitro* stimulation of primary intestinal macrophages by IL-23 promoted the formation of filopodia, and co-culture studies indicated increased formation of immunological synapses, suggesting a boosted immune-crosstalk between macrophages and CD4 + T cells. Moreover, significant upregulation of the IL-23R was observed upon stimulation with IL-23, suggesting an additional auto-amplifying loop.

Zusammenfassung In sum, our work has revealed an unexpected, inflammation-resolving contribution of IL-23R signalling in intestinal macrophages. However, additional studies are needed to further decipher context-dependent roles of IL-23R signaling in macrophages and other cell types during different forms and phases of intestinal inflammation.

Literatur

- [1] Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117 (3): 514–21
- [2] Duerr, R.H. et al., A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006. 314(5804): 1461-3
- [3] Wong U., Cross R.K. Emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2022; 27 (4): 369–377
- [4] Sun R., Hedl M., Abraham C. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes. *Gut* 2020; 69 (2): 264–273

TA4 Endoskopische Therapie einer seltenen Form der malignen Cholestase – der Weg ist das Ziel

Autoren S. Reichermeier, M. Killermann, M. Dauer

Institut Klinik für Innere Medizin II, Klinikum St. Marien, Amberg

DOI 10.1055/s-0043-1764070

Einleitung Bei maligner Obstruktion der Gallenwege und Cholangitis ist die rasche Drainage der Gallenwege entscheidend, kann aber bei postoperativem Situs oder Verschluss des enteralen Zugangsweges erschwert sein. Hier kommen alternativ enteroskopische oder EUS-gestützte Verfahren und als ultima ratio die externe Ableitung mittels PTCO in Betracht. Eine seltene Form der malignen Cholestase stellt der Verschluss der zuführenden Jejunalschlinge nach Hepatikojejunostomie durch Peritonealkarzinose dar. Wir berichten über zwei unterschiedliche Verfahren der endoskopischen Therapie.

Kasuistiken Im ersten Fall lag ein Papillenkarcinom mit Lokalrezidiv und hepatischer Metastasierung bei Z.n. pyloruserhaltender Duodenopancreatektomie mit Gastrojejunostomie, Fußpunktanastomose und Hepatojejunostomie vor. Bildgebend zeigte sich eine Cholestase bei peritonealer Metastasierung

mit Infiltration der zuführenden Jejunalschlinge. In der Enteroskopie mit Kinderkoloskop konnte die nicht passierbare Stenose erreicht und zunächst mit Doppelpigtail-Drainage und im Verlauf mit einem unbeschichteten Kolon-Metallstent (22 x 80 mm) versorgt werden. Es kam zu einer anhaltenden Entlastung der Gallenwege.

Im zweiten Fall lag ein oligometastasiertes Pankreaskopfkarzinom mit z. n. partieller Pankreatoduodenektomie nach Whipple-Kausch und dreifach atypischer Lebermetastasenresektion und aktuell palliativer Zweitlinienchemotherapie vor. Computertomographisch zeigte sich ein massiver Aufstau der zuführenden Jejunalschlinge bei unklarer Stenose mit konsekutiver Cholestase. In der Gastroskopie imponierte eine nicht passierbare Knickbildung mit Verschluss der zuführenden Schlinge. Zur Ableitung wurde eine endosonographische Gastroenterostomie mit einem Hot-Spaxus-Stent (16 x 20 mm) durchgeführt. Im Anschluss zeigten sich sowohl die Cholestase als auch die Dilatation der Jejunalschlinge deutlich rückläufig. Klinisch und laborchemisch kam es zu einer nachhaltigen Besserung.

Zusammenfassung Bei Verschluss der zuführenden Jejunalschlinge nach Hepatojejunostomie können die enteroskopische Metallstenteinlage und die endosonographische Gastrojejunostomie erfolgreich zur Behandlung der malignen Cholestase eingesetzt werden. Diese wenig invasiven Verfahren stellen einen wichtigen Beitrag zur Erhaltung der Lebensqualität in der Palliativsituation dar. Die Auswahl des Drainageverfahrens muss an die individuelle anatomische Situation angepasst werden.

Kategorie Klinische Forschung

K1 Genauigkeit der Polypencharakterisierung durch ein neues kommerziell erhältliches künstliches Intelligenz-System und durch Endoskopiker: Eine prospektive, nicht randomisierte Studie aus einem tertiären Endoskopie-Zentrum

Autoren K. Streicher, S. Baumer, D. Brookman-Amissah, M. Brunner, C. Federle, K. Muehlenberg, L. Pfeifer, A. Salzberger, W. Schorr, O. Pech

Institut Abteilung für Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

DOI 10.1055/s-0043-1764071

Einleitung Die Entwicklung künstlicher Intelligenzsysteme (KI) zur Weiterentwicklung der GI Endoskopie läuft mit Hochdruck. Seit kurzer Zeit sind Systeme zur Detektion und Charakterisierung von Kolonpolypen kommerziell erhältlich. Die Datenlage aus den ersten Bild- und Videostudien ist vielversprechend. Allerdings gibt es bisher kaum Studien aus der klinischen Versorgungsrealität. In dieser Studie soll die Genauigkeit eines kommerziell erhältlichen KI-Systems zur Polypencharakterisierung evaluiert werden.

Material und Methodik Die prospektiv, nicht-randomisierte Studie wurde von März bis August 2022 an einem tertiären Endoskopie-Zentrum durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Koloskopie erhielten. Eine Polypektomie musste möglich sein. Bei dem zu untersuchenden KI-System handelte es sich um das GI-Genius (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA). Neun Ärzte der Abteilung mit unterschiedlich langer Berufserfahrung führten die Untersuchungen in verblindetem Setting durch. Der Endoskopiker konnte nur das Endoskopiebild einsehen, die KI wurde von einem zweiten Untersucher auf einem zweiten Monitor überwacht, der vom Endoskopiker nicht einsehbar war. Der primäre Endpunkt der Studie war die Rate an richtig klassifizierten Polypen (≤ 10 mm) durch die KI in „neoplastisch“ und „nicht neoplastisch“ (accuracy). Der sekundäre Endpunkt war die korrekte Klassifizierung des Polypen durch den Endoskopiker. Sessil serratierte Adenome wurden den neoplastischen Polypen zugeordnet.

Ergebnisse Eingeschlossen wurden 156 Patienten (Mittel 65 Jahre alt, 57 weibliche Patienten) mit 262 Polypen (≤ 10 mm). Histologisch lagen 84 (32,1%)

hyperplastische Polypen, 158 (60,3%) Adenome, 7 (2,7%) SSA und 13 (4,9%) sonstige Entitäten (normale/inflammatorische Kolonschleimhaut, lymphoide Polyp) vor. Die Sensitivität, Spezifität und Accuracy der KI lag bei 89,70% (95% KI: 84,02% – 93,88%), 75,26% (95% KI: 65,46% – 83,46%) und 84,35% (95% KI: 79,38% – 88,53%). Die Ergebnisse der weniger erfahrenen Endoskopiker (2-5 Jahre Endoskopieerfahrung) waren 95,56% (95% KI: 84,85% – 99,46%), 61,54% (95% KI: 40,57% – 79,77%) und 83,10% (95% KI: 72,34% – 90,95%) und bei erfahrenen Untersuchern 90,83% (95% KI: 84,19% – 95,33%), 71,83% (95% KI: 59,90% – 81,87%) und 83,77% (95% KI: 77,76% – 88,70%).

Zusammenfassung Die Genauigkeit der KI bei der Charakterisierung von Polypen ist zufriedenstellend, erreicht jedoch noch nicht die geforderte Genauigkeit um beispielsweise eine „resect and discard“-Strategie zu verfolgen.

Interessenskonflikt Oliver Pech hat Vortragshonorare von Medtronic Norgine, Olympus und Fujifilm erhalten. Die übrigen Autoren erklären, dass sie sich in keinem Interessenkonflikt befinden.

K2 Endoskopische Fremdkörperbergung am Universitätsklinikum Regensburg. Eine Analyse des Jahres 2022

Autoren Alexander Mehrl, Merlin Küchle, Arne Kandulski, Philipp Dobsch, Martina Müller-Schilling

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

DOI 10.1055/s-0043-1764072

Übersicht Die Fremdkörperbergung von akzidentell oder beabsichtigt aufgenommenen Gegenständen stellt insbesondere im Rufdienst eine häufige Tätigkeit des und Herausforderung für den Gastroenterologen dar.

Patienten und Methodik Wir stellen hier eine Auswertung sämtlicher im Jahr 2022 am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführter Fremdkörperbergungen vor. Als primärer Endpunkt wurde der technische Erfolg, welcher als erfolgreiche endoskopische Bergung des Fremdkörpers gewertet wurde, definiert. Als sekundärer Endpunkt wurde die Anzahl, Art und der Schweregrad von Komplikationen bei der endoskopischen Bergung von Fremdkörpern untersucht.

Ergebnisse Insgesamt kamen 27 Fällen zur Auswertung. In 10 Fällen (37%) lag eine akzidentelle Aufnahme vor, in 17 Fällen (63%) kam es zu einer absichtlichen Ingestion. Es wurden insgesamt 24 Gastroskopien, 1 Sigmoidoskopie und 2 Koloskopien durchgeführt. In 10 Fällen (37%) war eine Intubation notwendig, in 5 Fällen wurde ein Overtube verwendet (18%). In allen 27 Fällen (100%) konnte eine endoskopische Fremdkörperbergung technisch erfolgreich durchgeführt werden. In einem Fall (3%) kam es bei einer Gastroskopie mit Impaktion eines Fleischbolus zu einer Perforation die endoskopisch mittels Stent-Einlage behandelt und behoben werden konnte, ansonsten kam es zu keinen Komplikationen.

Schlussfolgerung Die endoskopische Intervention stellt für den Patienten eine schonende und sichere Methode zur Entfernung von Fremdkörpern im Gastrointestinaltrakt dar. Das Vorgehen muss individuell auf den Patienten und den jeweils ingestierten Fremdkörper abgestimmt werden. Bei Fehlen einer Ursache z. B. einer Bolusimpaktion sollten Biopsien aus dem Ösophagus zum Nachweis respektive Ausschluss einer eosinophilen Ösophagitis erfolgen.

K3 Partielle Milzembolisation zur Notfallbehandlung bei Varizenblutung als sicheres und effizientes Verfahren

Autoren Vlad Pavel¹, Gregor Scharf², Patricia Mester¹, Lea U. Krauss¹, Karsten Gülow¹, Alexander Mehrl¹, Arne Kandulski¹, Martina Müller-Schilling¹, Stephan Schmid¹

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

logie Regensburg; Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
DOI 10.1055/s-0043-1764073

Einleitung Die partielle Milzarterienembolisation ist ein nicht-chirurgisches Verfahren, das zunächst für die Behandlung des primären und sekundären Hypersplenismus etabliert wurde. Heute wird die Milzarterienembolisation bei verschiedenen Erkrankungen, einschließlich der Rescue-Behandlung von Ösophagus- und Fundusvarizen bei portaler Hypertension und/oder Milzvenenthrombose angewandt. In einigen Studien wurde eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Varizenblutungen durch eine Milzarterienembolisation nachgewiesen.

Methoden Innerhalb von sieben Jahren (2015–2022) wurden 26 Patienten mit Ösophagusvarizen Grad III–IV oder Magenfundusvarizen einer partiellen Milzarterienembolisation unterzogen. Alle Patienten hatten eine signifikante portale Hypertonie aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen.

Ergebnisse Alle Patienten mit akuter oder rezidivierender Ösophagus- und Magenfundus-Varizenblutung wurden erfolgreich mit einer partiellen Milzarterienembolisation behandelt. In dreizehn Fällen mit unkontrollierbarer Varizenblutung wurde eine partielle Milzarterienembolisation unter Notfallbedingungen durchgeführt. Die Kontroll-Gastroskopie ergab eine signifikante Regression der Ösophagus- und Magenvarizen, klassifiziert als Grad II oder niedriger nach erfolgter Milzarterienembolisation. Während der Nachbeobachtungszeit traten keine weiteren Blutungsepisoden auf. Die Thrombozytenzahl stieg ab dem ersten Tag nach Milzarterienembolisation an. Nach einer Woche verbesserten sich die Thrombozyten Werte signifikant. Nach sechs Monaten blieben die Thrombozyten auf signifikant höheren Niveaus. Fieber und Bauchschmerzen waren häufige Nebenwirkungen des Eingriffs. Schwere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Zusammenfassung Die partielle Milzarterienembolisation stellt eine effiziente Notfall-Therapie für Patienten mit Ösophagus- und/oder Magenvarizen, bei denen endoskopische Behandlungsoptionen oder die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts nicht erfolgsversprechend oder technisch nicht durchführbar sind. Auch für Patienten mit fulminanter Varizenblutung ist die partielle Milzarterienembolisation ein wirksames Instrument in der Notfallbehandlung.

K4 Das hepatozelluläre Karzinom ohne arterielles Hyperenhancement (APHE) in der Kontrastmittelsonographie (CEUS) – eine Herausforderung für die nicht-invasive Diagnostik

Autoren Deike Strobel¹, Abbas Agaimy², Daniel Jesper¹, Sebastian Zundler¹, Barbara Schellhaas¹

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

DOI 10.1055/s-0043-1764074

Einleitung Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) kann in zirrhotischer Leber nicht-invasiv diagnostiziert werden, wenn ein typisches Kontrastmittelmuster von arteriellem Hyperenhancement (APHE) mit nachfolgendem milden, spät (>60 Sekunden) beginnendem Washout (WO) vorliegt.

Anhand mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass für die Kontrastmittelsonographie (CEUS) das APHE das Schlüsselkriterium in der HCC-Diagnostik darstellt, während das Kontrastmittel-Washout auch fehlen kann. Die Beurteilung von Intensität und Beginn des Washouts ist zudem stark untersucherabhängig. Obwohl das APHE das Hauptkriterium der HCC-Bildgebung darstellt, gibt es eine Subgruppe von HCCs, bei denen sich kein APHE findet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, durch welche Eigenschaften sich HCCs mit fehlendem APHE in der Kontrastmittelsonographie auszeichnen.

Material und Methodik Die vorliegende Arbeit stellt eine Subanalyse der publizierten prospektiven DEGUM-CEUS-HCC-Multizenter-Studie dar. HCC-

Risikopatienten mit fokaler Leberläsion im B-Bild-Ultraschall wurden prospektiv mittels CEUS untersucht. Anamnese, Laborbefunde, B-Bild-Ultraschall- und CEUS-Befunde sowie Histologie wurden in anonymisierter Form über Online-Datenmasken erfasst. Für die vorliegende Subanalyse erfolgte ein direkter Vergleich der Patienten- und Tumorcharakteristika für HCCs mit und ohne APHE.[1–3]

Ergebnisse 316 Hochrisikopatienten mit HCC (davon 76,9% mit Leberzirrhose) wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 271 der 316 HCCs (85,8%) fand sich APHE; in 230 Fällen (72,8%) war dieses APHE von einem Kontrastmittel-Washout gefolgt. Es fand sich eine Assoziation von fehlendem APHE mit großer Tumorgöße, multilokulärem Befall, Pfortaderthrombose und Tumordinfiltration der Lebergefäße. Hinsichtlich der histologischen Differenzierung fand sich kein Unterschied zwischen HCCs mit und ohne APHE.

Zusammenfassung Die vorliegende Arbeit bietet erstmals einen direkten Vergleich histologisch gesicherter HCCs mit und ohne APHE in der Kontrastmittelsonographie in einem prospektiven, multizentrischen Real-Life-Setting. Der Ultraschall-Untersucher sollte sich bewusst machen, dass das Schlüsselkriterium des APHE im CEUS insbesondere bei HCCs mit Pfortaderthrombose oder Makroinfiltration der Lebergefäße fehlen kann. Mit der Entwicklung neuer HCC-Medikamente wird der Stellenwert der Biopsie im klinischen Alltag weiter zunehmen.

Interessenskonflikt Die Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

[1] Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, Borowitzka F, Chang J, Dietrich CF, Dirks K, Donoval R, Drube K, Friedrich-Rust M, Gall C, Gittinger F, Gutermann M, Haenle MM, von Herbay A, Ho CH, Hochdoerffer R, Hoffmann T, Hüttig M, Janson C, Jung EM, Jung N, Karlas T, Klinger C, Kornmehl A, Kratzer W, Krug S, Kunze G, Leitlein J, Link A, Lottspeich C, Marano A, Mauch M, Moleda L, Neesse A, Petzold G, Potthoff A, Praktiknjo M, Rösner KD, Schanz S, Schultheiß M, Sivanathan V, Stock J, Thomsen T, Vogelpohl J, Vogt C, Wagner S, Wiegard C, Wiesinger I, Will U, Ziesch M, Zimmermann P, Strobel D. Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithms (CEUS-LIRADS/ESCUAP) for the Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma – A Prospective Multicenter DEGUM Study. *Ultraschall Med* 2020. doi:10.1055/a-1198-4874

[2] Strobel D, Jung EM, Ziesch M, Praktiknjo M, Link A, Dietrich CF, Klinger C, Schultheiß M, Jesper D, Schellhaas B. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS/ESCUAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients—a prospective multicenter study. *Eur Radiol* 2021. doi:10.1007/s00330-021-07872-3

[3] Schellhaas B, Bernatik T, Dirks K, Jesper D, Mauch M, Potthoff A, Zimmermann P, Strobel D. Contrast-Enhanced Ultrasound Patterns for the Non-invasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Multicenter Study in Histologically Proven Liver Lesions in a Real-Life Setting Demonstrating the Benefit of Extended Late Phase Observation. *Ultrasound Med Biol* 2021; 47 (11): 3170–3180

K5 HelicoPTER – lokale Prävalenz, Therapieerfolg und Antibiotikaresistenz der *Helicobacter pylori*-Infektion in Deutschland

Autoren Christian Schulz^{1, 11}, Lukas Macke^{1, 2, 11}, Riccardo Vasapolli^{1, 11}, Kathrin Maria Bronny², Olsi Hysenaj³, Karl Dichtl^{3, 4}, Claudia Crowell^{2, 11}, Ulrich Lang^{1, 11}, Beate Spießberger^{3, 4, 11}, Teresa Burrell^{2, 11}, Nadine Conzelmann⁵, Christoph Werner⁵, Benjamin Heidrich⁶, Janina Kirschner⁶, Kurt Ulm^{7, 9}, Alexander Hapfelmeier^{8, 9}, Michael Vieth¹⁰, Sebastian Suerbaum^{3, 4, 11}, Markus Gerhard^{2, 11}

Institute Medizinische Klinik und Poliklinik II, LMU Klinikum Campus Großhadern, München; Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, TUM, München; Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und Med. Mikrobiologie, LMU München, München; Nationales Referenzzentrum für *Helicobacter pylori* am Max von Pettenkofer-Institut, München; Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen; 6 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie, Medizinische Hochschule

Hannover; 7 Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, TUM, München; 8 Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, TUM München; 9 Institut für KI und Informatik in der Medizin, TUM München; 10 Institut für Pathologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Klinikum Bayreuth; 11 German Center for Infection Research (DZIF), partner site Munich

DOI 10.1055/s-0043-1764075

Einleitung Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* stellt die häufigste chronische bakterielle Infektion des Menschen dar und verursacht u.a. gastroduodenale Ulkuserkrankungen und 90% der über 1 Million Magenkarzinomfälle jährlich. Zunehmende Antibiotikaresistenzen mit Versagen der gängigen Eradikationsbehandlungen stellen eine große therapeutische Herausforderung dar. Der Therapieerfolg hängt wesentlich von vorbestehenden Antibiotikaresistenzen ab. Aktuelle Daten zur lokalen Prävalenz und Resistenzlage von *H. pylori* sind in Deutschland und Europa jedoch begrenzt.

Material und Methodik In einer multizentrischen prospektiven Querschnitts- und Verlaufsstudie werden die regionalen Prävalenzen, Resistenzlagen und Eradikationsraten der *H. pylori*-Infektion in Deutschland erfasst. Die Studie rekrutiert an den Universitätskliniken in München (LMU und TUM), Tübingen und Hannover. Als weitere Studienzentren sind Magdeburg, Frankfurt, Regensburg und Lübeck in Vorbereitung. Es ist der Einschluss von 20.000 Probanden bis 2025 und ein Beobachtungszeitraum von 10 Jahren vorgesehen. Im Rahmen der Studie wird eine Biobank am Nationalen Referenzzentrum *Helicobacter pylori* an der LMU für klinisch-translationalen Forschungsprojekte zur *H. pylori*-Infektion aufgebaut. Eine Teilnahme an der HelicoPTER-Studie ist direkt über die Studienzentren oder die Website <https://helicobacter-testen.de> möglich.

Ergebnisse Aus einer unselektionierten Bevölkerungskohorte in den Regionen München (LMU, TU), Tübingen und Hannover wurden bislang über 1900 Probanden eingeschlossen. Die Seropositivität von *H. pylori* liegt in der Region München bei 22,4%, die Prävalenz anhand eines 13C Harnstoff-Atemtests bei 9,8%. Von den Probanden mit bestätigter *H. pylori* Infektion wurden an den Studienzentren in München bislang 85,6% (n = 91) gastroskopiert, hiervon waren 89,0% kulturell positiv für *H. pylori*.

Zusammenfassung In einer ersten Zwischenauswertung der HelicoPTER-Studie ist die Prävalenz einer aktiven Infektion mit *H. pylori* in der Region München niedriger als in bisherigen, überwiegend serologischen Erhebungen.

K6 Leber und COVID-19 – neue, frühe Prognosemarker

Autoren Lea Aratari, Lea Krauß, Vlad Pavel, Karsten Gülow, Arne Kandulski, Martina Müller-Schilling, Stephan Schmid

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

DOI 10.1055/s-0043-1764076

Einleitung Während der durch das SARS-CoV-2 Virus verursachten Pandemie wurden vermehrt erhöhte Leberwerte bei Patienten mit COVID-19 beobachtet. Ziel dieser Studie ist es die Auswirkungen von COVID-19 auf die Leber zu untersuchen und frühe Prognosemarker für den Krankheitsverlauf der Patienten und die Entwicklung eventueller Folgeerkrankungen aufzuzeigen. Nach einer schweren COVID-19 Infektion wurde vermehrt das Auftreten einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) beobachtet, welche eine häufiger werdende Folgeerkrankung bei kritisch kranken Patienten ist. Die frühzeitige Identifikation von Markern für die Entwicklung einer SSC ist bisher noch nicht ausreichend untersucht worden.

Material und Methodik Es wurden an COVID-19 erkrankte Patienten auf Intensivstation mit und ohne hepatischen Vorerkrankungen anhand von Labor- und klinischen Parametern verglichen. 258 Patienten, die auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg behandelt und an COVID-19 erkrankt waren, wurden nach dem Vorliegen von hepatischen Vorerkrankungen in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die während der Hospitalisierung erhobe-

nen Laborparameter und klinischen Parameter umfassten sowohl die Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme als auch die Maximalwerte, die sich während der Hospitalisierung entwickelten. Diese wurden sowohl in Bezug auf die Mortalitätsrate als auch in Hinblick auf die Entwicklung einer SSC in den verschiedenen Patientengruppen ausgewertet.

Ergebnisse Eine vorbestehende hepatische Erkrankung erhöhte die Mortalitätsrate von 39,3% auf 52,6%. In allen Gruppen korrelierte die Mortalität zudem signifikant mit einem Anstieg der Leberwerte während der Hospitalisierung. Hohe Bilirubin- (P = 0.002) oder INR-Werte (P = 0.018) bei Aufnahme korrelierten ebenfalls mit erhöhter Mortalität, unabhängig von vorbestehenden hepatischen Erkrankungen. Darüber hinaus stieg das Risiko eine SSC zu entwickeln mit der Dauer der ECMO-Therapie und korrelierte signifikant (P = 0.004) mit hohen AP-Werten bei Aufnahme.

Zusammenfassung Diese Studie zeigt die starken Auswirkungen von COVID-19 auf die Leber und das biliäre System sowie mögliche Folgeerkrankungen bei Patienten mit und ohne vorbestehenden Lebererkrankungen. Bilirubin und INR können als prädiktive Faktoren für die Mortalität dienen. AP kann als ein neuer früher Prädiktor für die Entwicklung von SSC bei Patienten mit COVID-19 angesehen werden. Dies gibt zukünftig sehr wichtiger Hinweise für eine optimierte Behandlungsstrategie, unter anderem in Bezug auf Beatmung und Sedierung.

K7 Paraduodenal Pancreatitis as diagnostic challenge: Clinico-radiological features of a rare unique disease. Results from the UK Erlangen

Autoren Francesco Vitali¹, Deike Strobel¹, Stefan Heinrich², Robert Gruetzmann³, Markus Neurath¹, Marco Wiesmueller², Dane Wildner¹

Institute Internal Medicine, Universitätsklinikum Erlangen; Radiology, Universitätsklinikum Erlangen; Surgery, Universitätsklinikum Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764077

Einleitung Acute or chronic pancreatic inflammation involving the head of the pancreas within the groove can act as a space occupying lesion with obstruction of duodenum, the bile duct, or the main pancreatic duct. Typical cause of pathology of the groove area is the paraduodenal pancreatitis (pp). Since other conditions can cause similar clinical symptoms, we compared our cohort of paraduodenal pancreatitis with a group of patients presenting with acute necrotising pancreatitis involving the pancreatic groove area in order to analyze optimal diagnostic criteria and therapeutic options.

Material und Methodik We retrospectively evaluate patients who were managed in the medical University Hospital of Erlangen (Germany) after a diagnosis of a new onset pancreatic pathology involving the groove area. We analyzed clinical, surgical, radiological data and readmissions using our prospective clinical database "Soarian" (Siemens GmbH, Erlangen) from 2014 to 2022. Diagnosis of pp was performed on imaging or histology. Primary aim was to define diagnostic features of pp compared to similar conditions involving the groove area.

Secondary aims were to compare clinical and radiological data and outcome of conservative, interventional and surgical therapies of pancreatitis involving the groove area.

Statistical analysis was performed using the Student t test with Yates correlation for parametric variables. χ^2 analysis was used for discrete variables. The Fisher exact probability test was used for the 2x2 contingency tables, where suitable. P < 0.05 was assumed as significant.

Ergebnisse The final study population consisted of 32 patients (28 Men, Age 56,4 +/- 9,2 yrs), Body Mass Index was 24,4 +/- 4,2. 23 patients were diagnosed with paraduodenal pancreatitis (group PP), 9 patients presented pancreatic necrosis involving the groove (group NG). In PP group 14 patients presented the cystic form of paraduodenal pancreatitis, 9 solid variant. 87% presented a diffuse chronic pancreatitis. 9 pts were managed conservatively, 14 underwent surgery (6 duodenopancreatectomy, 7 duodenum preserving pancreatic head resection, 1 gastroenterostomy). 11 underwent ERCP, 2 transpapillary drainage,

1 duodenal dilation, 1 duodenal metal stenting, 1 EUS guided drainage). All patients reported an history of alcohol abuse, smoking in 91 %. 69,6% presented with weight loss, 56,5% presented either with abdominal pain and 47,8% presented with jaundice. Exocrine pancreatic insufficiency and duodenal stenosis was present in 13 pts. Serum tumor markers were elevated in 3 patients (16%). Need of re-hospitalization was 47,8%, 95,7% presented with pancreatic head enlargement. Suspicion of cancer was present in 11 pts. FNA was performed in 5 pts. The median follow-up was 46 months (1-96).

In the group with necrotizing pancreatitis involving the pancreatic groove, operative therapy was performed in 22,2% pts (duodenopancreatectomy), 2 pts underwent duodenal stenting. 2 presented elevated tumor marker. PP group presented a significant thicker duodenal wall in comparison to NG group ($p < 0.05$). Chronic pancreatitis in the body-tail and exocrine insufficiency was more often in paraduodenal pancreatitis ($p < 0.05$). The medial displacement of the gastroduodenal artery was more often in the PP group ($p < 0.05$). Heavy smoking and drinking was more common in PP ($p < 0.05$).

Zusammenfassung Among pancreatic diseases involving the groove, paraduodenal pancreatitis represents a difficult to manage, relapsing disease. Acute necrotizing pancreatitis involving the groove may act like paraduodenal pancreatitis. It presents with similar signs, symptoms and therapeutic approaches. In order to differentiate the two conditions, established clinico-morphological criteria for diagnosis of paraduodenal pancreatitis are needed.

K8 Nicht-invasive Bestimmung der intestinalen Entzündungsaktivität bei Patienten mit Colitis ulcerosa mittels Multispektraler Optoakustischer Tomografie

Autoren D. Klett, D. Jesper, L. Wolf, F. Vitali, A. Nägel, D. Strobel, R. Atreya¹, C. Neufert¹, T. Rath¹, M.F. Neurath¹, M.J. Waldner¹

Institut Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764078

Einleitung Zur Steuerung der Therapie bei Colitis ulcerosa (CU)-Patienten ist die Bestimmung der intestinalen Entzündungsaktivität essentiell. Der Goldstandard hierzu ist die Endoskopie. Aufgrund des Vorbereitungsaufwandes und Komplikationsrisikos werden Verfahren gesucht, mit welchen die intestinale Entzündungsaktivität nicht-invasiv, unkompliziert und sicher bestimmt werden kann. Ein vielversprechendes neuartiges Verfahren hierfür ist die multispektrale optoakustische Tomografie (MSOT). Mittels kurzer, für den Patienten unschädlicher Laserimpulse kann ein spezifisches Hämoglobinsignal in der Darmwand bestimmt werden und somit Rückschlüsse auf den Hämoglobingehalt und damit die Entzündungsaktivität in der Darmwand gezogen werden.

Material und Methodik Bei 34 Patienten mit gesicherter CU wurden innerhalb von 2 Wochen vor/nach Endoskopie klinische Aktivitätsparameter (Mayo-Score, B-Bild-Sonographie, CRP) und MSOT des Colon sigmoideum durchgeführt. Die MSOT-Untersuchung erfolgte mittels eines kommerziell verfügbaren klinischen MSOT-Systems (Acuity Echo, iThera Medical, München) mit anschließender Analyse an einem externen Computer. Anschließend erfolgte die Korrelation der erhaltenen klinischen Daten und MSOT-Parameter (Einzelwellenlängen 760 nm, 800 nm und 900 nm; multispektrale Signale Hb, HbO₂, HbT) mit dem endoskopischen Mayo-Score.

Ergebnisse Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem endoskopischen Mayo-Score (MES) und den MSOT-Parametern 800 nm (Spearman $r = 0,6599$; $p < 0,0001$) und HbO₂ (Spearman $r = 0,6695$; $p < 0,0001$). Ebenso zeigten die genannten Parameter ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung von Remission bzw. leichtgradiger Aktivität (MES 0, 1) und mittlerer bzw. hoher endoskopischer Aktivität (MES 2, 3) (800nm: AUROC 0,9063 ($p < 0,0001$); Sensitivität = 93,75 %, Spezifität = 88,89%; HbO₂: AUROC 0,9063 ($p < 0,0001$); Sensitivität = 100 %, Spezifität = 88,89%).

Zusammenfassung MSOT eignet sich zur nicht-invasiven Bestimmung der intestinalen Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa und stellt damit einen vielversprechenden Ansatz zur Therapieüberwachung dar.

K9 Die ELECT-US Studie: Histologie, Endozytoskopie und Ultraschall zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes der Colitis Ulcerosa

Autoren Francesco Vitali¹, Nadine Morgenstern¹, Markus Eckstein², Deike Strobel¹, Sebastian Zundler¹, Raja Atreya¹, Maximilian Waldner¹, Arndt Hartmann², Markus F Neurath¹, Timo Rath¹

Institute First Department of Medicine, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; Institute of Pathology, University Hospital of Erlangen, University Erlangen-Nürnberg, Germany

DOI 10.1055/s-0043-1764079

Einleitung Als zentrale Therapieziele in der Behandlung von Patienten mit Colitis Ulcerosa gelten die klinische und die endoskopische Remission. Zudem belegen mehrere Metaanalysen, dass die histologische Remission den Krankheitsverlauf noch genauer vorhersagen und damit zur Therapiesteuerung besser geeignet sein könnte. In unserer letzten Studie entwickelten wir den ELECT Score, um die histologische Krankheitsaktivität in vivo mittels Endozytoskopie zu akkurat zu erfassen [1]. Daten der TRUST&UC Studie [2] belegen zudem, dass die Darmsonographie für das Monitoring der Colitis ulcerosa hilfreich sein kann. In dieser Studie haben wir analysiert, ob mittels Endozytoskopie, Ultraschall oder Histologie eine verbesserte Vorhersage der Krankheitsaktivität und des weiteren Krankheitsverlaufes bei Colitis Ulcerosa möglich ist.

Material und Methodik In dieser prospektiven Studie wurden 46 Patienten mit bekannter Colitis ulcerosa zunächst mittels HD-WLE und anschließend mittels Endozytoskopie (Olympus CF-H290ECI, Olympus, Japan) sowie Ultraschall untersucht. Die Beurteilung der endoskopischen Krankheitsaktivität erfolgte unter Weißlichtendoskopie (WLE) entlang des Mayo Endoscopic score (MES) und des UCEIS Scores, die endozytoskopische Aktivität wurde mit dem ELECT score erhoben [1]. Die histologische Aktivität wurde mit Nancy Histology Index (NHI) erfasst. Als sonographisches Remissionskriterium wurde eine Darmwandverdickung in Sigma von ≤ 4 mm sowie die Abwesenheit von Hypervaskularisation im Doppler Signa definiert. Während des anschließenden engmaschigen Follow-Ups wurden wesentliche klinische Ereignisse des komplizierten Krankheitsverlaufes erfasst.

Ergebnisse Die endozytoskopisch mittels ELECT-Score erhobene entzündliche Aktivität zeigte eine starke Korrelation mit der histologischen Krankheitsaktivität ($r = 0,73$; 95% CI: 0,56-0,84, $p < 0,05$) und wies eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 95,2 % und eine AUC von 0,916 zur Vorhersage der Histologie auf. Der Ultraschall zeigte eine Sensitivität von 89,3 %, eine Spezifität von 45,8 % und eine AUC von 0,667 zur Vorhersage der Histologie auf. Die endozytoskopische Beurteilung der entzündlichen Aktivität mittels ELECT-Score war der Beurteilung mittels WLE mittels MES, UCEIS und Ultraschall in der Prädiktion der histologischen Entzündung überlegen. Die Endozytoskopie sowie die transmurale Entzündung im Ultraschall waren zur Vorhersage eines komplizierten Krankheitsverlaufes gegenüber der WLE akkurater und zeigten sich für die Prädiktion des weiteren Krankheitsverlaufes vergleichbar akkurat wie die histologische Krankheitsaktivität.

Zusammenfassung Unser neu entwickelter endozytoskopiebasierter ELECT-Score ermöglicht eine im Vergleich zu Sonographie und WLE überlegene Beurteilung der histologische Entzündungsaktivität bei Colitis ulcerosa. Die Sonographie spielt ebenfalls eine vielversprechende Rolle in der Überwachung der Krankheitsaktivität von Colitis ulcerosa und zeigt sich der herkömmlichen WLE in der Prädiktion des weiteren Krankheitsverlaufes überlegen.

Literatur

- [1] Vitali et al. GIE 2023
- [2] Maaser et al. Gut 2020

K10 Erste Ergebnisse nach Einführung der motorisierten Spiralenteroskopie in einem Haus der Schwerpunktversorgung

Autoren C. Schießl, C. Stahl, C. Schäfer

Institut Medizinische Klinik II, Klinikum Neumarkt i. d. Opf., Neumarkt

DOI 10.1055/s-0043-1764080

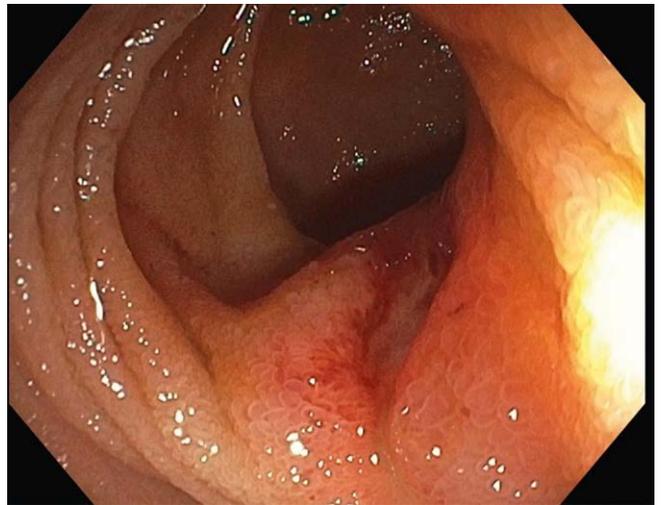
Einleitung Mit der motorisierten Spiralenteroskopie steht, neben den bereits etablierten Verfahren der rein diagnostischen Kapselendoskopie und der Single- und Doppel-Ballon-Enteroskopie, seit wenigen Jahren ein neues endoskopisches Verfahren zur Dünndarmenteroskopie zur Verfügung. In ersten Studienergebnissen zeigte sich die Untersuchungsmethode als sicher [1, 2] und effizient vor allem bezüglich der Untersuchungszeit und der Rate an vollständig möglichen Untersuchungen [3, 4] (► **Table 1**).

► **Table 1**

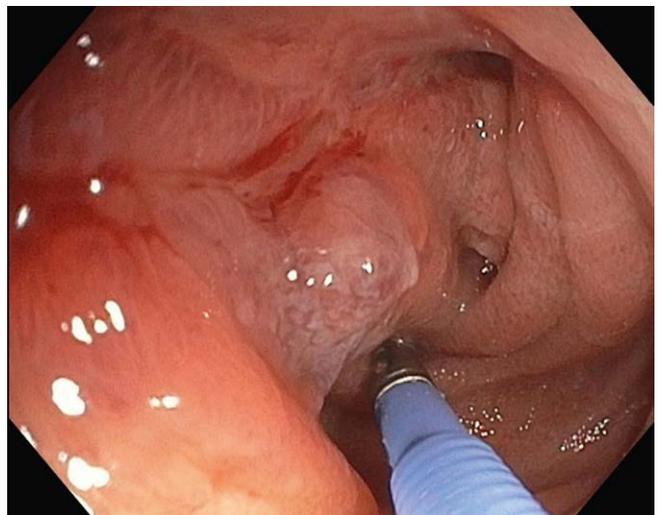
Patientenzahl	48
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weiblich ▪ Männlich 	16 (33%) 32 (67%)
Zugangsweg	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral ▪ Rektal ▪ Kombination oral und rektal 	33 (69%) 3 (6%) 12 (25%)
Diagnostik	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dünndarmdiagnostik ▪ ERCP 	42 (87%) 6 (13%)
Panenteroskopie	21 (44%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht voroperiert ▪ Abdominell voroperiert 	18 von 31 (58%) 2 von 11 (18%)
Therapeutisches oder diagnostisches Verfahren	28 (59%)
Therapeutische oder diagnostische Relevanz	40 (83%)
Indikationen Dünndarmdiagnostik	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suche nach Blutungsquelle ▪ Chron. Unklare Bauchschmerzen ▪ Stenosen/Ileus ▪ Diagnostik bzgl. einer bek. CED ▪ Tumorsuche ▪ Präoperative Tuschemarkierung ▪ Fremdkörpersuche 	23 (48%) 3 (6%) 6 (12%) 5 (10%) 3 (6%) 1 (2%) 1 (2%)
Minor-Komplikationen	9 (19%)
Major-Komplikationen	0 (0%)

Material und Methoden Retrospektive Analyse von 48 konsekutiven Spiralenteroskopen mit der motorisierten Powerspirale (MPS) der Fa. Olympus im Zeitraum von Oktober 2020 bis Dezember 2022 (► **Fig. 1**).

Ergebnisse Insgesamt wurden 48 Patienten (16 Frauen – 33%, 32 Männer – 67%) mit der motorisierten Spiralenteroskopie untersucht. Der Altersdurchschnitt lag bei 63 Jahren, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 86 Jahre waren. 42 Untersuchungen erfolgten zur Diagnostik einer Dünndarmpathologie, bei 6 Patienten wurde die Untersuchungsmethode genutzt, um nach einer abdominalen Voroperation (Roux-Y-Situation, Whipple-Operation) eine ERCP zu ermöglichen. Bei 33 Patienten (69%) erfolgte der Zugangsweg von oral in Intubationsnarkose, bei 3 (6%) von rektal, und bei 12 Patienten (25%) von oral und anschließend von rektal, um eine komplette Enteroskopie zu ermöglichen (► **Fig. 2**).



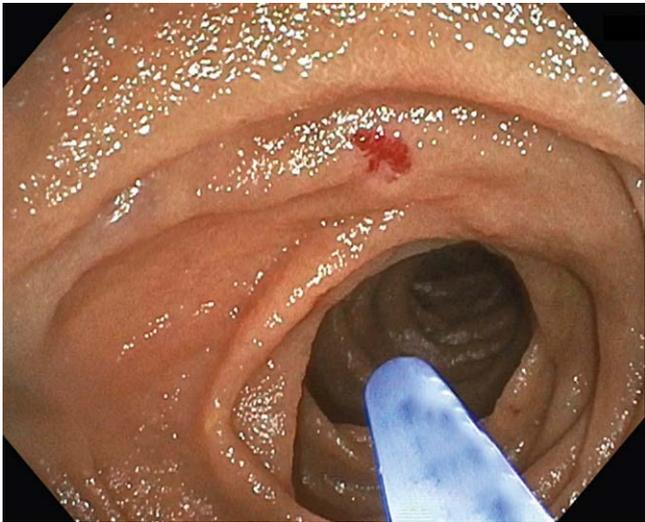
► **Fig. 1** NET als Blutungsquelle bei ausgeprägter Anämie.



► **Fig. 2** Stenose bei bekanntem Mb. Crohn.

Die Hauptindikation einer Spiralenteroskopie zur Dünndarmdiagnostik war die Suche nach einer gastrointestinalen Blutungsquelle bei Blutungszeichen oder unklarem Hb-Verlust. Meist war bereits eine Gastro- und Koloskopie erfolgt oder es lag eine nachgewiesene Blutungsquelle in der Kapselendoskopie vor. Insgesamt erfolgten unter dieser Indikation 23 Untersuchungen. In 14 Fällen konnten Angiodysplasien mittels APC versorgt werden, einmal erfolgte der Nachweis eines NET als Blutungsquelle. Weitere Indikation zur Dünndarmdiagnostik waren chronische Bauchschmerzen, vermutete Dünndarmstenosen, Diagnostik bzgl. einer CED sowie Tumorsuchen. Indikationen zur ERCP waren CDL mit Cholangitis oder bei biliärer Pankreatitis sowie eine Stenose der biliodigestiven Anastomose.

Eine Enteroskopie bis ins Coecum bzw. bis zur oralwärts gesetzten Tuschemarkierung gelang in 21 Fällen, in 3 Fällen war keine vollständige Untersuchung intendiert. Somit konnten wir in 50% der Fälle die Untersuchung vollständig oder bis zum geplanten Zielpunkt durchführen. Bei nicht abdominal voroperierten Patienten war dies sogar in 58% der Fälle möglich. Auch in der ERCP-Untergruppe konnte eine 50%ige Erfolgsquote verzeichnet werden (► **Fig. 3**).

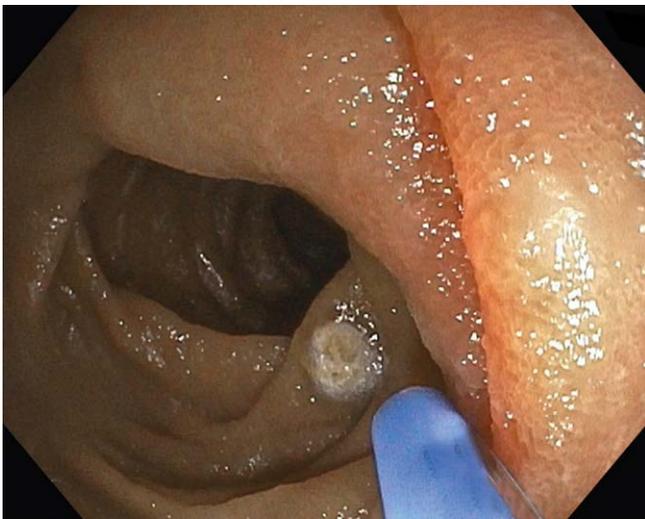


► **Fig. 3** Angiodysplasie (ID 20312951).

Ein therapeutisches (APC, Steinextraktion/ Stenteinlage) oder diagnostisches Verfahren (Biopsien) erfolgte bei 28 Patienten (59%). Bei weiteren 12 Patienten (24%) konnte eine Dünndarmopathie ausgeschlossen bzw. eine Blutungsquelle ausgeschlossen werden.

Bei 9 Patienten kam es zu einer Minor-Komplikation (Schleimhautläsionen, Zahnverlust). Eine schwerwiegende Komplikation trat im berichteten Untersuchungszeitraum nicht auf.

Zusammenfassung Nach Auswertung der von uns durchgeführten Spiralerenteroskopien in den Jahren 2020 bis 2022 zeigt sich auch bei uns, den aktuellen Studienergebnissen entsprechend [1–4], die Spiralerenteroskopie als sichere und diagnostisch sowie therapeutisch wertvolle Untersuchungsmethode als Alternative zur Ballon-Enteroskopie. In 83 % unserer Patienten hatte die Untersuchung diagnostische oder therapeutische Relevanz. In 44 % der Fälle wurde eine Panenteroskopie erreicht, bei nicht abdominell voroperierten Patienten sogar in 58 % der Fälle. Dieses Ergebnis liegt im Rahmen der ersten veröffentlichten Studien [1, 4] und über den in mehreren Metaanalysen berichteten Erfolgsquoten einer Ballonenteroskopie von 21,9 % [5] bzw. 34 % [6]. Vor allem eine Panenteroskopie von oral scheint mit der Spiralerenteroskopie deutlich häufiger möglich zu sein (► **Fig. 4**).



► **Fig. 4** APC-Therapie.

Literatur

- [1] Beyna T et al. Motorized spiral enteroscopy: results of an international multicenter prospective observational clinical study in patients with normal and altered gastrointestinal anatomy. *Endoscopy* 2022; 54: S. 1147-1155.
- [2] Al-Toma A et al. Motorized spiral enteroscopy: multicenter prospective study on performance and safety including in patients with surgically-altered gastrointestinal anatomy. *Endoscopy* 2022. doi:10.1055/a-1783-4802
- [3] Beyna T et al. Total motorized spiral enteroscopy: first prospective clinical feasibility trial. *Gastrointes Endosc* 2021; 93: 1362–1370
- [4] Buchholz H et al. Ergebnisse der motorisierten Spiralerenteroskopie des Dünndarms an 83 konsekutiven Patienten. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 1635–1643
- [5] Gao Y, Xin L, Zhang YT, Guo XR, Meng QQ, Li ZS, Liao Z. Technical and Clinical Aspects of Diagnostic Single-Balloon Enteroscopy in the First Decade of Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2021; 15 (2): 262–272. doi:10.5009/gnl19345 PMID: 33028744; PMCID: PMC7960980
- [6] Lenz P, Domagk D. Double- vs. single-balloon vs. spiral enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26 (3): 303–13. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.021 PMID: 22704572

K11 Long-term outcomes of cyclosporin induction and ustekinumab maintenance combination therapy in patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis

Autoren Francesco Vitali^{1,2}, Timo Rath^{1,2}, Ingo Ganzleben^{1,2}, Sebastian Zundler^{1,2}, Deike Strobel¹, Carol Geppert³, Arndt Hartmann³, Markus F. Neurath^{1,2}, Raja Atreya^{1,2}

Institute First Department of Medicine, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg, University Hospital Erlangen; Deutsches Zentrum für Immuntherapie, Erlangen; Institute of Pathology, University Hospital of Erlangen, University Erlangen-Nürnberg

DOI 10.1055/s-0043-1764081

Einleitung Effective management of patients with acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a major clinical challenge and there remains a paucity of available maintenance treatment options after efficacious cyclosporin induction therapy. We investigated the long-term effectiveness and safety of cyclosporine and ustekinumab combination therapy in patients with steroid refractory ASUC.

Material und Methodik In a single-center retrospective study, we included all patients with steroid refractory ASUC that were treated with cyclosporine and ustekinumab combination therapy. Patients were clinically followed-up for 17.5 months (range 5-48, ± SD 13.7).

Ergebnisse Among the eleven included patients, ten had prior failure to infliximab and eight failed at least three previous biological therapies. The mean baseline Mayo and Lichtiger scores were 10.9 (9-12) and 13.3 (11-14), respectively. Ustekinumab was initiated 3.2 weeks (1-8) after commencement of cyclosporine treatment and combination therapy was continued for a mean of 11.5 (4-20) weeks. Three patients underwent colectomy (mean 7,3 months, range 3-13) and two stopped ustekinumab therapy due to ineffectiveness. Clinical, steroid-free remission was achieved in six patients at week 12 and 52. Endoscopic and histological remission was achieved in 6 patients at week 12 and five patients at week 52. Intestinal ultrasound demonstrated mean bowel wall thickening of 5.5 mm and 4.5 mm at baseline and week 8 and 52 respectively. Overall, combination therapy was well tolerated.

Zusammenfassung Combination of cyclosporin and ustekinumab therapy allowed more than half of ASUC patients to reach clinical and endoscopic remission after 52 weeks, warranting further studies

Interessenkonflikt RA has served as a speaker, or consultant, or received research grants from AbbVie, Amgen, Arena Pharmaceuticals, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cellgene, Celltrion Healthcare, DrFalk Pharma,

Galapagos, Gilead, InDex Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Lilly, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Pandion Therapeutics, Pfizer, Roche Pharma, Samsung Bioepis, Takeda Pharma, Viatrix. MN reports research grants and/or personal fees from Abbvie, MSD, Takeda, Boehringer, Roche, Pfizer, Janssen, Pentax and PPD. TR served as a speaker for Pentax, AbbVie, Olympus, Medtronic, Takeda Pharma, Lilly, Janssen-Cilag, Galapagos. SZ served as speaker, or consultant for Janssen-Cilag, Galapagos, Takeda Pharma, Ferring, Lilly, Roche. FV served as a speaker or consultant for AbbVie, Janssen-Cilag, Lilly, Galapagos

K12 Calprotectin im Aszites als prädiktiver Biomarker bei spontan bakterieller Peritonitis

Autoren Sophia Rusch, Elisabeth Aschenbrenner, Kirstin Pollinger, Sophie Schlosser, Karsten Gülow, Claudia Kunst, Martina Müller-Schilling

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

DOI 10.1055/s-0043-1764082

Einleitung Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine Komplikation der dekompenzierten Leberzirrhose mit einer 1-Jahres-Mortalitätsrate von 66 %. Die Diagnose einer SBP erfolgt über den Nachweis von > 250 polymorphkernären Zellen (PMNs) pro μl Aszitesflüssigkeit. Zur erfolgreichen Behandlung einer SBP ist eine frühe antibiotische Therapie unerlässlich. Daher ist die Identifizierung und Charakterisierung neuer Biomarker zur Früherkennung und Diagnosestellung einer SBP von entscheidender Bedeutung. Calprotectin ist ein Protein der S100-Familie, das von Zellen des angeborenen Immunsystems produziert wird und bei entzündlichen Prozessen erhöht ist. Ziel dieser Studie war die Bewertung von Calprotectin als potentiellen neuen Biomarker einer SBP.

Material und Methodik Für die Identifikation neuer Biomarker wurde Aszitesflüssigkeit von Patienten mit Leberzirrhose am Universitätsklinikum Regensburg asserviert. Es erfolgte eine Analyse des Calprotectingehalts mittels ELISA sowie die Bestimmung des Gesamtproteingehalts mittels BCA Assay in den Aszitesproben.

Ergebnisse Insgesamt wurden 190 Aszitesproben von 128 verschiedenen Patienten analysiert. Eine SBP wurde in 29 (15 %) Proben diagnostiziert. Aszitesproben (Calprotectin range 27-163,59 $\mu\text{g/ml}$) mit SBP wiesen höhere Calprotectinkonzentrationen (Median 8999 ng/ml) und Calprotectin-Gesamtprotein-Ratios (Median 5×10^{-4}) verglichen mit Proben ohne Infektion (Median 539 ng/ml; Ratio: Median 3×10^{-5}) auf. Die Calprotectinkonzentration ($r = 0,7$; $p < 0,001$; cut off: 4,4 mg/ml Sensitivität 83 %, Spezifität 98 %) und die Calprotectin-Gesamtprotein-Ratio ($r = 0,7$; $p < 0,001$; cut-off 208×10^{-6} Sensitivität 79 % Spezifität 93 %) korrelierten signifikant mit der PMN Zahl. Verlaufsanalysen in Folgepunktionen zeigten, dass ein Anstieg der Calprotectin-Gesamtprotein-Ratio mit der Entwicklung einer SBP assoziiert ist, bevor ein Anstieg der PMN Zahl auf über 250 PMN/ μl Aszites nachgewiesen werden konnte. Außerdem zeigte sich auch eine Abnahme der Calprotectin-Gesamtprotein-Ratio im Falle einer Ausheilung der SBP.

Zusammenfassung Wir zeigen, dass die Calprotectin-Gesamtprotein-Ratio mit dem diagnostischen Goldstandard der SBP (PMN im Aszites) korreliert und mit dem Verlauf sowie dem Ausheilen einer SBP assoziiert ist. Somit ist Calprotectin ein potenzieller Biomarker zur Früherkennung der SBP. Diese Ergebnisse legen den Grundstein für eine frühere Diagnose und verbesserte Therapie der SBP durch die Analyse und das Monitoring von Calprotectin in der Aszitesflüssigkeit von Patienten mit Leberzirrhose.

Abstracts Grundlagen orientiert

G1 The long non-coding RNAs *lncRNA-ADM-2* and *lncRNA-NBPF3-9* outline potential novel targets for hepatocellular carcinoma

Autoren Laura Wormser^{1,2}, Valerie Fritz^{1,2}, Anne Gaza^{1,2}, Jürgen Siebler^{1,3,4}, Claus Hellerbrand^{2,3}, Markus F. Neurath^{1,3,4}, Anja K. Bosserhoff^{2,3}, Peter Dietrich^{1,2,3,4}

Institute Department of Medicine 1, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg; Institute of Biochemistry, Emil-Fischer-Zentrum, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nürnberg; Comprehensive Cancer Center (CCC) Erlangen-EMN; Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), FAU Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764083

Introduction Long non-coding RNAs (lncRNAs) represent a constantly growing class of nucleotide-long RNA molecules. They operate on an epigenetic, transcriptional and post-transcriptional level to regulate multiple cellular functions. lncRNAs influence mechanisms like proliferation, pluripotency and apoptosis, thereby affecting hallmarks of cancer. However, most lncRNAs have not been explored in detail, and the role of the majority of lncRNAs in HCC is completely unknown. The aim of this study was to identify and functionally verify novel long non-coding RNAs in HCC using a novel qRT-PCR-based array approach.

Methods A qRT-PCR-based lncRNA expression array (pilot study package from Bio-Rad) was used to analyze 87 potentially cancer-associated long non-coding RNAs. lncRNA expression profiles of two HCC (Hep3B, PLC) cell lines were compared to primary human hepatocytes (PHH) and activated hepatic stellate cells (aHSC) to reveal cancer(-subtype)-specific lncRNA-expression profiles. Sanger sequencing and DNA gel electrophoresis of PCR products served for confirmation of identified differentially expressed lncRNAs. A novel approach for silencing of lncRNAs using specifically pre-designed si-RNA-pools consisting of 30 si-RNAs was used to study the function of lncRNAs. Boyden chamber and anchorage-dependent clonogenicity assays were performed to study the effects of lncRNAs on migration, invasion and stem cell properties.

Results Eight out of 87 lncRNAs were identified to be differentially regulated in HCC cell lines as compared to the non-cancer cell types (primary human hepatocytes or hepatic stellate cells). However, only two lncRNAs (lncADM-2, lncNBPF3-9) were specifically and strongly overexpressed in HCC cells as compared to both hepatocytes and activated stellate cells, pointing to specific deregulation. DNA gel electrophoresis and sanger sequencing confirmed strong expression of the predicted lncADM-2 transcript and revealed that a predicted intron of lncNBPF3-9 is not spliced in HCC cells. First functional experiments exploring the function of lncADM-2 show decreased migration and clonogenicity of melanoma cells after si-RNA-pool-mediated knockdown.

Conclusions Our study revealed overexpression of two novel lncRNAs (lncADM-2, lncNBPF3-9) in HCC. We found that a predicted exon of lncNBPF3-9 is not spliced in HCC cell lines resulting in a longer, potentially functional novel transcript variant that will be further evaluated. Moreover, a specifically designed si-RNA-pool targeting the lncADM-2 transcript revealed this lncRNA to functionally promote migration and clonogenicity in HCC, outlining a potential novel therapeutic target.

G2 Association of impaired neutrophil migration with adverse outcomes in patients with liver cirrhosis

Autoren Mona-May Langer^{1,2}, Stefanie Sichelschmidt¹, Alina Bauschen¹, Sabrina Guckenbiehl¹, Lea Bornemann^{3,4}, Matthias Gunzer^{3,*}, Christian M. Lange^{1,2,*}

Institute Department for Gastroenterology and Hepatology, University Hospital and University of Duisburg-Essen; Department for internal medicine II, Ludwig-Maximilian-University Munich; Institute for Experimental Immunology and Imaging, University of Duisburg-Essen; Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V, Dortmund

DOI 10.1055/s-0043-1764084

Introduction Neutrophil granulocytes are the first line defense against bacterial and fungal infections. In the present study, we aimed to determine associations between neutrophil migration capacity and clinical outcome of patients suffering from liver cirrhosis and acute-on-chronic liver failure.

Methods Patients with compensated (n = 11), acutely decompensated liver cirrhosis (n = 84) or ACLF (n = 29) were recruited from a prospective, monocentric cohort study. Peripheral neutrophils were isolated by magnetic beads (Myltenyi biotech). Neutrophil migration was tracked during steady-state-, fMLP-, CXCL1-, or CXCL8-stimulated conditions using time-lapse video microscopy and automated cell tracking. Proportion of migrating cells as well as average migration speed was quantified. Regression analyses were used to determine associations between neutrophil migration and clinical endpoints.

Results The percentage of migrating neutrophils was significantly reduced in patients with acute decompensation ($81.32 \pm 1.6\%$, $P = 0.01$) or ACLF ($76.63 \pm 3.4\%$, $P = 0.003$) after stimulation with fMLP compared to healthy individuals ($89.04 \pm 0.8\%$). Moreover, CXCL8-stimulation was less effective in neutrophils of patients with ACLF ($77.56 \pm 3.2\%$) compared to healthy individuals ($87.14 \pm 2.0\%$, $P = 0.04$). Average migration speed of neutrophils was decreased after both fMLP- and CXCL8-stimulation in patients with acute decompensation (fMLP $15.23 \pm 3.3 \mu\text{m}/\text{min}$, $P = 0.001$; CXCL8 $14.42 \pm 0.3 \mu\text{m}/\text{min}$, $P = 0.048$) or ACLF (fMLP $14.91 \pm 0.7 \mu\text{m}/\text{min}$, $P = 0.005$; CXCL8 $13.82 \pm 0.4 \mu\text{m}/\text{min}$, $P = 0.008$) compared to healthy individuals (fMLP $17.78 \pm 0.5 \mu\text{m}/\text{min}$, CXCL8 $15.78 \pm 0.5 \mu\text{m}/\text{min}$). A low proportion of migrating neutrophils under steady-state or stimulated conditions was associated with the development of ACLF ($P < 0.05$), sepsis ($P < 0.05$), or the composite of ACLF, sepsis and death ($P < 0.01$) within 7 days.

Conclusion Deficient neutrophil migration under ex vivo steady-state conditions or after stimulation with fMLP or CXCL8 is associated with poor outcome in liver cirrhosis such as the development of sepsis and ACLF. Hence, neutrophil migration analysis might provide as a novel early warning sign for the development of severe complications in liver cirrhosis.

G3 Patients with EASL-CLIF- versus APASL-acute-on-chronic liver failure show different inflammatory profiles

Autoren Mona-May Langer^{1,2}, Sabrina Guckenbiehl¹, Alina Bauschen¹, Gerald Denk², Christian M. Lange^{1,2}

Institute Institut für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; Medizinische Klinik, LMU Klinikum München, Deutschland

DOI 10.1055/s-0043-1764085

Introduction Definitions of acute-on-chronic liver failure (ACLF) are diverse. Whereas the APASL-definition focuses on the liver, EASL-CLIF- and NACSELD-definitions concentrates on extrahepatic organ failures. In the present study, we therefore determined associations of ACLF and correlated these with inflammatory molecules, clinical parameters and outcome of patients.

Methods In total, 208 hospitalized patients with liver cirrhosis with or without ACLF were recruited from a prospective cohort study. 76 inflammatory mole-

cules were quantified by proximity extension analysis assay (Olink, Uppsala, Sweden). Correlations between inflammatory profiles and different types of ACLF were determined. Peripheral immune cells were analyzed regarding surface markers for activation and exhaustion by flow cytometry.

Results Of 208 patients, 127 had no ACLF at all, while 81 had any ACLF. Of these 81 patients, 20 had ACLF exclusively based on the APASL-classification, while 30 had ACLF based on the EASL-CLIF-definition alone. All 12 patients with NACSELD-ACLF also fulfilled the EASL-CLIF criteria. A differential expression of inflammatory molecules according to the type of ACLF was observed. Overall, patients with APASL-ACLF (but without EASL/NACSELD-ACLF) had rather moderate changes of inflammatory mediators compared to patients with acute decompensation without ACLF, whereas patients who met the EASL- or NACSELD-definition of ACLF showed signatures of substantial systemic inflammation. Furthermore, a differential increase of mediators between EASL-CLIF- and APASL-ACLF was detected, as for example FGF-19 and HGF were particularly increased in APASL-ACLF while VEGFA, FGF-23, TNF-beta or IL-17 are significantly upregulated in EASL-CLIF. Data on immune cell phenotypes will be presented.

Conclusion Patients with APASL- versus EASL-CLIF-ACLF have partially distinct inflammatory profiles, which may indicate different pathophysiological mechanisms in different types of ACLF.

G4 Protektiver Effekt des neuartigen, zugelassenen Calcineurin-Inhibitors Voclosporin in experimenteller Colitis

Autoren Aylin Lindemann¹, Dominik Roth¹, Kristina Koop¹, Clemens Neufert^{1,2}, Sebastian Zundler^{1,2}, Raja Atreya^{1,2}, Markus F. Neurath^{1,2}, Moritz Leppkes^{1,2}

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764086

Einleitung Akute, schwere, steroid-refraktäre Colitis ulcerosa (ASUC) stellt eine medizinische Herausforderung dar, die häufig operativ behandelt werden muss. Der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A kann off-label für die Behandlung solcher Patienten angewendet werden, erfordert jedoch eine engmaschige Kontrolle des Medikamentenspiegels und birgt toxische Nebenwirkungen. Vor Kurzem wurde ein neuartiger Calcineurin-Inhibitor für die Behandlung der Lupus-Nephritis zugelassen: Voclosporin soll auch ohne Überwachung des Medikamentenspiegels sicher anwendbar sein und aufgrund eines verbesserten Metabolismus möglicherweise weniger Toxizität bewirken. Ziel unserer Studie war es, ein mögliches Repurposing dieses zugelassenen Medikaments für die Behandlung der ASUC vorzubereiten und dafür das therapeutische Potenzial von Voclosporin in einem experimentellen Colitis-Modell zu beurteilen.

Material und Methodik Um eine akute Colitis zu induzieren, wurde Dextran Natrium Sulfat (DSS) über das Trinkwasser von Wildtypmäusen verabreicht und die Tiere mit Cyclosporin A, Voclosporin oder Lösungsmittelkontrolle behandelt. Der Schweregrad der Erkrankung wurde mittels histochemischer Färbungen, Multiplex-Immunoassays, Transkriptionsanalysen und Durchflusszytometrie beurteilt, um die therapeutische Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren in einem präventiven Versuchsaufbau zu bewerten.

Ergebnisse Die Gabe von DSS induzierte eine akute Colitis, die durch Gewichtsverlust, Durchfall, mukosale Erosionen und rektale Blutungen charakterisiert war. Sowohl Cyclosporin A als auch Voclosporin schwächten den Krankheitsverlauf deutlich ab und verminderten die Colitis in vergleichbarer Weise.

Zusammenfassung Wir konnten eine biologische Wirksamkeit von Voclosporin in einem präklinischen Colitismodell feststellen. Dieser neuartige Calcineurin-Inhibitor könnte in klinischen Studien an Patienten mit akuter schwerer steroid-refraktärer Colitis ulcerosa weiterentwickelt werden.

G5 Echt-Zeit-Quantifizierung von p53-Protein-Isoformen im Hochdurchsatz-Verfahren mit einem neuem Exon-spezifischen Luciferase-Reportersystem

Autoren Deniz Tümen¹, Elisabeth Aschenbrenner¹, Barbara Volz¹, Jan-Peter Teubner¹, Katja Neumeyer¹, Manuela Gunckel¹, Kirstin Pollinger¹, Patricia Mester-Pavel¹, Marlen Michalski¹, Veruschka Albert², Dong-Jiunn Jeffery Truong³, Claudia Kunst¹, Karsten Gülow¹, Martina Müller-Schilling¹

Institute Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie und Rheumatologie, Regensburg; Abteilung für Gynäkologie und Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Regensburg; Institut für Synthetische Biomedizin, Helmholtz Zentrum München

DOI 10.1055/s-0043-1764087

Einleitung Wir haben ein neues integrierbares Exon-spezifisches Isoform-Expressions Reporter System (EXSISERS) entwickelt, das zur präzisen Echtzeit-Quantifizierung von Protein-Isoformen verwendet werden kann [1]. Unsere Methode kann Protein-Nachweisverfahren wie Western Blot Analysen und aufwendigere Verfahren wie Massenspektrometrie ergänzen und ersetzen. Des Weiteren ist unser innovatives Verfahren in lebenden Zellen anwendbar und kann kleinste zeitliche Expressions-Veränderungen der Proteinexpression detektieren. Zudem ist EXSISERS universell für jedes zelluläre Protein einsetzbar. Das Tumorsuppressorgen TP53 kodiert für 12 verschiedene Protein-Isoformen, die jeweils unterschiedliche zelluläre Signalwege ansprechen können. Die Integration von EXSISERS in drei verschiedenen Loci (Exon 2, 4 und 7), ermöglicht die relative Quantifizierung der wichtigsten p53 Isoform-Hauptgruppen. Dazu gehören Voll-Längen p53 (*engl.* Full Length p53 – FLp53), Δ40p53 und Δ133p53. FLp53 und Δ40p53 sind pro-apoptotische Protein-Isoformen, während Δ133p53 zu den anti-apoptotischen Protein-Isoformen zählt. Die Ratio dieser p53 Isoformen ist entscheidend für die Aktivierung p53-abhängiger Signalwege sowie die Effizienz einer Anti-Tumortherapie. Wir wenden EXSISERS in einem Hochdurchsatz-Screening-Verfahren an, um neue Wirkstoffkandidaten für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms (KRK) zu identifizieren.

Material und Methodik EXSISERS ist ein von Split-Inteinen flankiertes Luciferase-basiertes Reportersystem. Dabei induzieren die Inteine ein post-translationales Spleißen des Luciferase-Reporters aus p53 und gewährleisten so die Integrität des Wirtsproteins. Durch das Auslesen der Lumineszenz des herausgespleißten Luciferase Reporters kann die Quantität der p53 Isoformen in Echtzeit und in lebenden KRK-Zelllinien (HCT116) bestimmt werden. Um neue Substanzen zur Behandlung des KRKs zu identifizieren, wurden in einem Hochdurchsatz-Screening etwa 5.000 Anti-Tumor Wirkstoffe [2] hinsichtlich der differenziellen p53 Protein Isoform-Expression untersucht. Die Wirksamkeit der neu identifizierten Substanzen wurde an KRK-Zelllinien überprüft.

Ergebnisse Durch unser EXSISERS-basiertes Hochdurchsatz-Screening konnten wir hochwirksame Wirkstoffkandidaten für die effektivere Behandlung des KRK identifizieren. In der KRK-Zelllinie HCT116 führten unsere identifizierten Substanzen zu einer Hochregulation von pro-apoptotischem p53 (FLp53, Δ40p53) und somit zu einer effizienten Zelltodinduktion.

In allen Zelllinien (HCT116, Caco-2, HCT15, HT29 und SW480) wurden effektiv Zelltodraten von 60 – 80% induziert. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass diese Effekte für spezifische Wirkstoffkandidaten bereits im nanomolaren Bereich (50 nM) beobachtet wurden.

Zusammenfassung Durch die Anwendung von EXSISERS als Hochdurchsatz-Verfahren für eine Anti-Tumor Wirkstoff Library, konnten wir neue Wirkstoffkandidaten für die effiziente Hochregulation der pro-apoptotischen p53 Isoformen FLp53 und Δ40p53, und auch zur Behandlung von p53-mutierten Tumorentitäten identifizieren. Ihre Anwendbarkeit im nano-molaren Konzentrationsbereich sorgt für eine geringe Wirkstofflast. Somit konnten wir unter Anwendung von EXSISERS mehrere neue Wirkstoffkandidaten zur möglichen individualisierten Behandlung des KRKs identifizieren.

Literatur

[1] Truong D-J], Phlairaharn T, Eßwein B, Gruber C, Tümen D, Baligács E, Armbrust N, Vaccaro FL, Lederer E-M, Beck EM et al. Non-Invasive and High-Throughput Interrogation of Exon-Specific Isoform Expression. *Nat. Cell Biol* 2021; 23: 652–663. doi:10.1038/s41556-021-00678-x

[2] MedChemExpress, Anti-Cancer Compound Library (HY-L025)

G6 Eine neue Rolle für p53 in der Induktion peripherer Toleranz beim Hepatozellulären und Kolorektalen Karzinom

Autoren Katja Neumeyer, Deniz Tümen, Elisabeth Aschenbrenner, Claudia Kunst, Arne Kandulski, Karsten Gülow, Martina Müller-Schilling

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

DOI 10.1055/s-0043-1764088

Einleitung Das Glycerophospholipid Phosphatidylserin ist in gesunden Zellen auf der Innenseite der Plasmamembran lokalisiert. Dies wird durch den membranständigen Flippase-Komplex sichergestellt. Die Flippase wird ausschließlich im Rahmen der Apoptose durch Spaltung inaktiviert. Dies führt konsekutiv zu einer Translokation von Phosphatidylserin an die Außenseite der Plasmamembran. Durch die Exposition von Phosphatidylserin kann eine apoptotische Zelle eine Aktivierung des Immunsystems verhindern. Daher resultiert der apoptotische Zelltod nicht in einer Entzündungsreaktion.

Malignome können durch Induktion peripherer Toleranz eine Immunevasion bewirken. Hierbei spielt Phosphatidylserin eine zentrale Rolle. Durch die Exposition von Phosphatidylserin an der Außenseite der Plasmamembran kann periphere Toleranz gegenüber malignen Zellen induziert werden [1].

Die Mechanismen der Translokation von Phosphatidylserin an die Oberfläche vitaler maligner Zellen sowie der Immunevasion dieser Zellen sind bisher unbekannt. Wir haben an Zellen des hepatozellulären und des kolorektalen Karzinoms die Rolle von p53 in der Regulation der Lokalisation von Phosphatidylserin untersucht.

Material und Methodik Mittels CRISPR/Cas9 wurden durch vollständigen Knock-Out (KO) von p53 bzw. durch KO der DNA-Bindedomäne von p53 neue stabile HCT116- und HepG2-Zelllinien generiert. Die Exposition von Phosphatidylserin an der Oberfläche der Zellen sowie die Induktion von Apoptose wurden mittels Durchflusszytometrie untersucht. Die metabolische Aktivität der Zellen wurde durch Messung der Reduktionsäquivalente NADH und NADPH sowie ATP bestimmt. Zudem erfolgten Analysen zur Expression verschiedener Untereinheiten des Flippase-Komplexes.

Ergebnisse Nach KO von p53 bzw. Deletion der p53-DNA-Bindedomäne mithilfe von CRISPR/Cas9 in Kolon- und Leberzelllinien konnten wir eine Translokation von Phosphatidylserin an die Oberfläche der betreffenden Zellen nachweisen. Die Zellen mit KO der p53-DNA-Bindedomäne sowie die Zellen mit vollständigem p53-KO blieben dabei metabolisch aktiv und vital. Somit kann Apoptose als zugrundeliegender Mechanismus der Externalisierung von Phosphatidylserin ausgeschlossen werden.

Zur genaueren Charakterisierung des Mechanismus der p53-abhängigen Phosphatidylserin-Translokation wurde die Expression essentieller Flippase-Untereinheiten untersucht. Hier zeigte sich eine Herunterregulation der Untereinheiten ATP11A und ATP11C in den p53-KO-Zellen. Dies erklärt die beobachtete erhöhte Phosphatidylserin-Exposition an der Zelloberfläche und bietet eine Erklärung, wie Tumoren mit p53-Deletionen dem Immunsystem entgehen können.

Zusammenfassung Unsere Untersuchungen zeigen erstmals einen direkten Zusammenhang zwischen p53 und der Regulation des Flippasekomplexes, welcher eine entscheidende Rolle für die Lokalisation von Phosphatidylserin einnimmt. Eine Deletion von p53 oder seiner DNA-Bindedomäne, wie sie häufig bei Malignomen zu beobachten ist, führt zur Herabregulation essentieller Flippase-Untereinheiten. Dies wiederum resultiert in der Externalisierung von

Phosphatidylserin. Auf diesem Wege kann periphere Toleranz induziert werden und der betreffende Tumor kann so dem Immunsystem entgehen. Wir beschreiben hier eine neue Funktion von p53 in der Vermittlung peripherer Toleranz.

Literatur

[1] Bode K, Bujupi F, Link C et al. Dectin-1 Binding to Annexins on Apoptotic Cells Induces Peripheral Immune Tolerance via NADPH Oxidase-2. *Cell Rep* 2019; 29 (13): 4435–4446.e9. doi:10.1016/j.celrep.2019.11.086

G7 Colitis-ulcerosa-assoziierte anti-Integrin- α V β 6-Antikörper weisen eine hohe Prävalenz bei cholestatischen Lebererkrankungen auf

Autoren Dominik Roth^{1,*}, Miriam Düll^{1,2,*}, Aylin Lindemann¹, Kristina Koop¹, Sebastian Zundler^{1,2}, Raja Atreya^{1,2}, Luis Munoz³, Peter Dietrich^{1,2}, Markus F. Neurath^{1,2}, Andreas E. Kremer^{1,2,4,*}, Moritz Leppkes^{1,2,*}

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Erlangen; Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
DOI 10.1055/s-0043-1764089

Einleitung Autoantikörper gegen Gallengangsepithelzellen konnten bei cholestatischen Lebererkrankungen identifiziert werden. Die dazugehörigen Epitope blieben jedoch jahrzehntlang unbekannt. Vor kurzem wurden Autoantikörper gegen das epitheliale Zellmembranprotein Integrin α V β 6 identifiziert, die stark mit der Colitis ulcerosa assoziiert sind. Bisher ist nicht bekannt, ob Anti-Integrin α V β 6 Antikörper auch bei primär sklerosierender Cholangitis und anderen immunvermittelten cholestatischen Lebererkrankungen vorhanden sind.

Material und Methodik Anti-Integrin α V β 6-gerichtete Autoantikörper wurden mittels eines neu entwickelten ELISA-Systems in Patientenserien nachgewiesen (normale gesunde Kontrollen N = 63, Colitis ulcerosa (CU) N = 35, Morbus Crohn (MC) N = 66, primär sklerosierende Cholangitis mit begleitender CED (84 Proben von N Patienten = 43), primär sklerosierende Cholangitis ohne begleitende CED (40 Proben von N Patienten = 18), primär biliäre Cholangitis (PBC) (25 Proben von N Patienten = 25), Autoimmunhepatitis (AIH) (32 Proben von N Patienten = 32), nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) N = 21).

Ergebnisse In einer Kohorte aus unserem akademischen Versorgungszentrum traten Anti-Integrin- α V β 6-Antikörper bei 5 % der Gesunden, 63 % der CU, 15 % der MC, 56 % der PSC, 40 % der PBC, 13 % der AIH und in 0 % der Seren bei NAFLD auf. Anti- α V β 6 können mit einer AUC von 0,9 zwischen Fettleber und immunvermittelten cholestatischen Lebererkrankungen unterscheiden.

Zusammenfassung Anti-Integrin- α V β 6-Autoantikörper sind neben der Colitis ulcerosa auch bei immunvermittelten cholestatischen Lebererkrankungen, insbesondere bei primär sklerosierender Cholangitis, unabhängig von begleitenden entzündlichen Darmerkrankungen, weit verbreitet. Integrin α V β 6 könnte das lang gesuchte Ziel von Autoantikörpern gegen Gallengangsepithelzellen bei primär sklerosierender Cholangitis darstellen und diese Autoantikörper könnten das diagnostische Spektrum bei chronischen Lebererkrankungen erweitern.

Interessenskonflikt Es besteht kein Interessenkonflikt der Autoren.

G8 Dublette

G9 Die IL36R-induzierbare Matrixmetalloproteinase 13 vermittelt intestinale Fibrose

Autoren Kristina Koop, Karin Enderle, Laura Ruspeckhofer, Clemens Neufert, Markus Neurath

Institut Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen
DOI 10.1055/s-0043-1764091

Einleitung Intestinale Fibrose ist eine typische Komplikation in Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), insbesondere in Patienten mit Morbus Crohn (MC). Eine unausgeglichene Ablagerung von extrazellulärer Matrix (EZM) kann zur Verdickung der Darmwand und zur stenotischen Verengung des Darms (Striktur) führen, welche meistens chirurgisch entfernt werden muss [1]. Es besteht ein hoher klinischer Bedarf zur therapeutischen Behandlung von MC Patienten mit Strikturen, um den irreversiblen Verlust von Darmgewebe zu verhindern [2]. Obwohl das Targeting des Interleukin 36 Rezeptor (IL36R) Signalwegs eine vielversprechende Therapieoption ist [3, 4], wurden die IL36 nachfolgenden Mediatoren in Entzündungsprozessen und in Fibrose noch nicht vollständig verstanden. Mögliche Kandidaten downstream des IL36R Signalwegs sind Matrixmetalloproteinasen, welche den Auf- und Abbau von EZM katalysieren und deshalb mögliche Ziele für eine anti-fibrotische Behandlung darstellen. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns darauf konzentriert, die Rolle des Enzyms MMP13 in der intestinalen Fibrose zu verstehen.

Material und Methodik Wir haben RNA-Transkriptionsanalysen von gepaarten intestinalen Biopsien (n = 16), welche aus einem nicht-stenotischen und aus einem stenotischen Bereich von MC Patienten entnommen wurden, durchgeführt. Gewebeproben von gesunden Kontrollen und von CD Patienten mit Stenose wurden für Immunfluoreszenz (IF)-Analysen verwendet. Die Expression des Gens für MMP13 wurde in intestinalen Biopsien, welche von gesunden Kontrollen und von Patienten mit MC und Colitis ulcerosa entnommen wurden, mittels RNA Sequenzierung analysiert. Außerdem wurde die Regulation von MMP13 auf RNA- und Proteinebene in Kolongewebe von Mäusen und in primären, murinen Fibroblasten nach Aktivierung oder Blockade von IL36R untersucht. Abschließend wurden in vivo Studien mit MMP13-defizienten Mäusen und entsprechenden Kontrollen in einem experimentellen Modell [5] für intestinale Fibrose untersucht. Die ex vivo Analyse des Gewebes beinhaltete Masson's Trichrom und Siriusrot-Färbungen sowie die Detektion der Immunzellen, Fibroblasten und Collagen Typ VI durch IF.

Ergebnisse Die RNA Sequenzierung zeigte eine klare Hochregulation von MMP13 in Kolonbiopsien aus stenotischen Bereichen im Vergleich zu nicht-stenotischen Bereichen von Patienten mit MC. Die IF-Analyse bestätigte höhere Level von MMP13 in stenotischem Gewebe von MC Patienten und zeigte α SMA + und Podoplanin + Fibroblasten als Hauptquelle für MMP13. Mechanistische Versuche zeigten weiterhin, dass die MMP13 Expression durch den IL36R Signalweg ausgelöst wird. Die abschließenden in vivo Experimente zeigten eine reduzierte Fibrose und eine geringere Anzahl an α SMA + Fibroblasten in MMP13-defizienten Mäusen aus der chronischen DSS Kolitis. Diese Ergebnisse sind konsistent mit einem Modell, welches die molekulare Achse über den IL36R in intestinalen Fibroblasten gefolgt von der Expression von MMP13 in der Pathogenese der intestinalen Fibrose suggeriert.

Zusammenfassung Das Targeting des IL36R-induzierbaren MMP13 Enzyms könnte sich zu einem vielversprechenden Therapieansatz zur Verhinderung der Entstehung und des Fortschritts von intestinaler Fibrose entwickeln.

Literatur

- [1] Lin SN, Mao R, Qian C et al. Development of antifibrotic therapy for stricturing Crohn's disease: lessons from randomized trials in other fibrotic diseases. *Physiol Rev* 2022; 102: 605–652
- [2] Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 340–350 e6
- [3] Scheibe K, Backert I, Wirtz S et al. IL-36R signalling activates intestinal epithelial cells and fibroblasts and promotes mucosal healing in vivo. *Gut* 2017; 66: 823–838
- [4] Scheibe K, Kersten C, Schmied A et al. Inhibiting Interleukin 36 Receptor Signaling Reduces Fibrosis in Mice With Chronic Intestinal Inflammation. *Gastroenterology* 2019; 156: 1082–1097 e11
- [5] Wirtz S, Neufert C, Weigmann B et al. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc* 2007; 2: 541–6

G10 Die modulatorische Rolle von TIM-1 und TIM-3 Proteinen in chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und ihr Einfluss auf den ITK Signalweg in experimentellen Modellen

Autoren A. Knauss^{1,2}, M. Gabel^{1,2}, M.F. Neurath^{3,4}, B. Weigmann^{1,2}

Institute Medizin 1, Forschungscampus, Universitätsklinikum Erlangen; Medical Immunology Campus Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Medizin 1, Universitätsklinikum Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI)

DOI 10.1055/s-0043-1764092

Einleitung Die Tec-Kinase ITK spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung von T-Zell-Zytokin-Reaktionen bei Colitis ulcerosa und verhindert die Auflösung der Entzündung. Es wurde gezeigt, dass Itk verschiedene pro-inflammatorische Transkriptionsfaktoren aktivieren und die Zytokine, wie z.B. IL2, IL9 oder IL17A induzieren kann. Zielgerichtetes Inhibieren von ITK führt zu einer verminderten Produktion pro-inflammatorischer Zytokine und verbessert den Krankheitsverlauf in *in vivo* Modellen [1–5]. Über die zugrundeliegenden Mechanismen des ITK-Signalwegs ist jedoch noch wenig bekannt. In der Literatur wurden direkte Interaktionen zwischen ITK und TIM (T cell immunoglobulin and mucin domain) Proteinen beschrieben [6–8]. Wir stellen die Hypothese auf, dass die Inhibition von TIM1 und/oder die Stimulation von TIM3 den Verlauf der Colitis verhindert oder verbessern kann, da TIM1 co-stimulatorische und TIM3 co-inhibitorische Effekte auf T-Zellen hat. Erste Versuche zeigen, dass eine Blockade von TIM1 durch inhibierende Antikörper die Oxazolol induzierte Colitis bei Mäusen verbessern kann.

Material und Methodik Bei Wildtyp Mäusen wurde eine akute Colitis mit Oxazolol induziert. Eine Versuchsgruppe wurde zusätzlich mit 100 µg anti-TIM1 oder anti-TIM3 Antikörpern behandelt. Der Verlauf der Colitis wurde mittels Mini-Endoskopie und *in vivo* Myeloperoxidase Messung untersucht. Nach 7 Tagen wurden die Mäuse euthanasiert. Colon Gewebeproben wurden entnommen und Expressionsanalysen mittels qPCR durchgeführt. Colon Gewebeschnitte wurden HE gefärbt und für immunhistologische Analysen verwendet. Isolierte LPMCs wurden in Kultur genommen, mit αCD3/CD28 stimuliert und für 24h inkubiert. Der Überstand wurde für Zytokin Bestimmungen mittels ELISA abgenommen und die Zellen für Genexpressionsanalysen genutzt.

Ergebnisse Sowohl die *in vivo* Myeloperoxidase Messung als auch das Endoskopie- und HE-Scoring zeigte, dass eine Anti-TIM1 Gabe den Schweregrad der Colitis abschwächte, wohingegen eine Behandlung mit anti-TIM3 die Colitis verstärkte. Myeloperoxidase Färbungen in Colon Gewebeschnitten und anschließende Zählungen signal-positiver Zellen konnten diese Beobachtungen nicht weiter stützen. Anti-TIM3 behandelte Tiere wiesen die kürzeste Colon-Länge auf, wohingegen der Dickdarm von Mäusen mit anti-TIM1 Behandlung im Vergleich zur Oxazolol Kontrollgruppe weniger stark verkürzt war. Colon Gewebeproben wurden auf die mRNA Expression von TIM untersucht und leicht erhöhte Werte für TIM3 mRNA und minimal verringerte Werte für TIM1 mRNA in Oxazolol behandelten Mäusen im Vergleich zu gesunden Kontrollmäusen detektiert. Zytokin-Messungen der LPMC Überstände zeigten keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen.

Zusammenfassung Der Itk Signalweg spielt eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Colitis ulcerosa und nimmt Einfluss auf die Entzündungsauflösung. Während die Effekte von Itk bereits untersucht wurden, ist der Einfluss anderer Komponenten des Signalwegs noch weitgehend unbekannt. In ersten Experimenten konnte gezeigt werden, dass TIM Proteine den Verlauf der Colitis beeinflussen können. Dadurch bieten sie einen vielversprechenden Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapien.

Literatur

- [1] Weeks S et al. Targeting ITK signaling for T cell-mediated diseases. *iScience* 2021; 24: 102842. doi:10.1016/j.isci.2021.102842
- [2] Andreotti AH et al. T-cell signaling regulated by the Tec family kinase, Itk. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a002287. doi:10.1101/cshperspect.a002288

- [3] Cho HS et al. A Small Molecule Inhibitor of ITK and RLK Impairs Th1 Differentiation and Prevents Colitis Disease Progression. *J Immunol* 2015; 195: 4822–4831. doi:10.4049/jimmunol.1501828

- [4] Lechner K, Mott S, Al-Saifi R, Knipfer L, Wirtz S, Atreya R, Vieth M, Rath T, Fraaß T, Winter Z, August A, Luban J, Zimmermann VS, Weigmann B, Neurath MF. Targeting of the Tec Kinase ITK Drives Resolution of T Cell-Mediated Colitis and Emerges as Potential Therapeutic Option in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 161 (4): 1270. doi:10.1053/j.gastro.2021.06.072

- [5] Lechner K, Neurath MF, Weigmann B. Role of the IL-2 inducible tyrosine kinase ITK and its inhibitors in disease pathogenesis. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98 (10): 1385. doi:10.1007/s00109-020-01958-z

- [6] Binné L.L., Scott M.L., Rennert P.D. Human TIM-1 associates with the TCR complex and up-regulates T cell activation signals. *The Journal of Immunology* 2007; 178 (7): 4342–4350

- [7] Umetsu S.E., Lee W.L., McIntire J.J., Downey L., Sanjanwala B., Akbari O., DeKruyff R.H. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance. *Nature immunology* 2005; 6 (5): 447–454

- [8] van de Weyer P.S., Muehlfeit M., Klose C., Bonventre J.V., Walz G., Kuehn E.W. A highly conserved tyrosine of Tim-3 is phosphorylated upon stimulation by its ligand galectin-9. *Biochemical and biophysical research communications* 2006; 351 (2): 571–576

G11 Funktionelle Analyse der Rezeptoren TIM-1 und -3 auf den ITK-Signalweg in Patienten

Autoren M. Gabel^{1,2}, A. Knauss^{1,2}, M.F. Neurath^{3,4}, B. Weigmann^{1,2}

Institute Medizin 1, Forschungscampus, Universitätsklinikum Erlangen; Medical Immunology Campus Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Medizin 1, Universitätsklinikum Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI)

DOI 10.1055/s-0043-1764093

Einleitung Die Tec-Kinase ITK wird hauptsächlich in T-Zellen exprimiert und kann die Transkription von entzündungsfördernden Zytokinen auslösen. Weiterhin verhindert der aktivierte ITK-Signalweg die Apoptose von T-Zellen und induziert Th2-, Th9- und Th17-spezifische Zytokine bei Colitis ulcerosa (CU) [1]. Interessanterweise ist der ITK-Signalweg bei CU-, nicht aber bei Morbus Crohn-Patienten (MC) aktiviert [2, 3]. Weitere Moleküle, die einen Einfluss auf den ITK-Signalweg ausüben können, sind TIM-1 und -3. TIM-Rezeptoren (T cell Immunoglobulin and Mucin domain) werden ebenfalls auf T-Helferzellen exprimiert und können den ITK-Signalweg beeinflussen. TIM1 ist auf der Oberfläche von T-Zellen lokalisiert und wirkt co-stimulierend auf T-Zellen, indem es die T-Zell-Rezeptor-Aktivität erhöht und so vermehrt den ITK-Signalweg stimuliert [4]. Auf der anderen Seite zeigt der Immuncheckpoint Rezeptor TIM3 co-inhibitorische Auswirkungen auf die T-Zell Aktivität [5, 6]. Durch die verstärkte Aktivierung von TIM3 durch Liganden, wie z.B. Galectin-9 [7, 8], als auch eine gezielte Blockade des TIM1 Proteins mithilfe von neutralisierenden Antikörpern [9] oder siRNA-beladenen Nanopartikeln wird eine Linderung der Erkrankung und ein milderer Krankheitsverlauf angenommen.

Material und Methodik Die mRNA von Schleimhautbiopsien von Patienten mit CED wurde isoliert und anschließend mittels qPCR analysiert. Die Expression von TIM1/3 und ITK bei Patienten mit CU, MC und gesunden Kontrollen wurde nach der Erkrankung und dem Grad der Schleimhautentzündung (eMayo-Scores) aufgegliedert. Weiterhin wurden die Expressionslevel von TIM1/3 mit den Expressionsleveln von ITK in Korrelation gesetzt. Außerdem wurden mononukleäre Zellen aus dem Blut von gesunden Probanden isoliert und unter Nutzung eines Durchflusszytometers die Proteinexpression von TIM-1 und -3 auf CD4- und CD8- positiven Zellen gemessen.

Ergebnisse Die Expression von TIM1 (*HAVCR1*) ist bei CED-Patienten deutlich geringer im Vergleich zu den Kontroll-Patienten und die Expressionswerte zeigen eine negative Korrelation zur ITK-mRNA-Expression. Darüber hinaus untersuchten wir die Expression von TIM3 (*HAVCR2*) und stellten fest, dass die TIM3-mRNA-Level in der entzündeten Schleimhaut bei CU Patienten im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht sind. Zudem korrelieren die TIM3-

Werte signifikant mit den ITK-mRNA-Werten. Weiterhin wird TIM1 und TIM3 auf der Oberfläche von CD4- und CD8-positiven T-Zellen exprimiert.

Zusammenfassung Da ITK eine entscheidende Rolle im T-Zell-Rezeptor-Signalweg spielt, findet man in Biopsien von CU-Patienten mit steigendem Entzündungsgrad eine höhere Expression von ITK. TIM1 ist hauptsächlich auf T-Helfer-2-Zellen (TH2) exprimiert, wird daher mit TH2-Zytokinreaktionen in Verbindung gebracht und ist an der ITK-Aktivierung beteiligt [4]. Bei der Untersuchung der mRNA Level von CU Patienten konnten wir feststellen, dass die TIM1 Expression mit steigendem Entzündungsgrad signifikant abgenommen hat im Vergleich zu den Kontrollen oder den Biopsien der MC Patienten. Bei diesen haben sich die TIM1 Expressionslevel unabhängig vom Entzündungsgrad auf einem niedrigen Niveau befunden. Des Weiteren weist TIM1 eine negative Korrelation zu ITK in der Korrelationsanalyse auf. Anders verhält es sich bei der Expression von TIM3. Die Expression von TIM3 korreliert positiv mit den ITK-mRNA Werten und weist eine signifikante Erhöhung von TIM3 bei den CU Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe auf. Diese Beobachtung deckt sich mit der Erkenntnis, dass die Aktivität von TIM3 durch ITK beeinflusst werden kann und *vice versa* [5]. Ein besseres molekulares Verständnis der funktionellen Rolle von TIM Rezeptoren auf das Entzündungsgeschehen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und die genaue Beziehung zum ITK-Signalweg bilden die Grundlage für die Identifikation von neuen pharmakologischen Angriffspunkten.

Literatur

- [1] Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, Lehr HA, Wirtz S, Vieth M, Waisman A, Rosenbauer A, McKenzie AN, Weigmann B, Neurath MF. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 676. doi:10.1038/ni.2920
- [2] Lechner K, Mott S, Al-Saifi R, Knipfer L, Wirtz S, Atreya R, Vieth M, Rath T, Fraas T, Winter Z, August A, Luban J, Zimmermann VS, Weigmann B, Neurath MF. Targeting of the Tec Kinase ITK Drives Resolution of T Cell-Mediated Colitis and Emerges as Potential Therapeutic Option in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 161 (4): 1270. doi:10.1053/j.gastro.2021.06.072
- [3] Lechner K, Neurath MF, Weigmann B. Role of the IL-2 inducible tyrosine kinase ITK and its inhibitors in disease pathogenesis. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98 (10): 1385. doi:10.1007/s00109-020-01958-z
- [4] Binne LL et al. Human TIM-1 associates with the TCR complex and up-regulates T cell activation signals. *J Immunol* 2007; 178: 4342–4350. doi:10.4049/jimmunol.178.7.4342
- [5] Van de Weyer PS et al. A highly conserved tyrosine of Tim-3 is phosphorylated upon stimulation by its ligand galectin-9. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 571–576. doi:10.1016/j.bbrc.2006.10.079
- [6] Wolf Y et al. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nature reviews. Immunology* 2020; 20: 173–185. doi:10.1038/s41577-019-0224-6
- [7] Xia Li et al. Involvement of T cell Ig Mucin-3 (Tim-3) in the negative regulation of inflammatory bowel disease. *Clin Immuno* 2010; 134: 169–177. doi:10.1016/j.clim.2009.09.012
- [8] Yang R et al. Galectin-9 interacts with PD-1 and TIM-3 to regulate T cell death and is a target for cancer immunotherapy. *Nat Commun* 5 2021; 12 (1): 832. doi:10.1038/s41467-021-21099-2
- [9] Yan Kai et al. Immuno-modulatory mechanism of T cell immunoglobulin mucin-1 antibody in experimental colitis induced by dextran sulfate sodium. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (4): 6548–6557

G12 N-Acylethanolamine acid amidase (NAAA) inhibition rescues intestinal fibrosis through IL-23 pathway

Autoren Maria Francesca Nani¹, Giuseppe Lucariello¹, Ester Pagano¹, Fabio Cattaneo², Donatella Cicia¹, Federica Raucci¹, Francesca Paola Tropeano³, Stefania Petrosino⁴, Paola De Cicco¹, Francesca Borrelli¹, Angelo A. Izzo¹, Barbara Romano¹

Institute Department of Pharmacy, School of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples, Italy; Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, School of Medicine and Surgery,

University of Naples Federico II, Naples, Italy; Department of Clinical Medicine and Surgery, School of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples, Italy; Epitech Group S.p.A., Saccolongo, Italy
DOI 10.1055/s-0043-1764094

Einleitung Intestinal fibrosis is a frequent complication in inflammatory bowel disease characterized by stricture formation and bowel obstruction. The pharmacological treatment is unsatisfactory, therefore, the elucidation of fibrosis mechanisms as well as the discovery of novel pharmacological treatments is a top priority [1, 2]. N-Acylethanolamine acid amidase (NAAA) is a lysosomal enzyme responsible of the breakdown of N-acylethanolamides (NAEs) (i.e., palmitoylethanolamide PEA, anandamide AEA and oleoylethanolamide OEA). NAAA inhibition is reported to be effective in several inflammatory disorders including those affecting the intestine [3] and some NAEs counteract key mediators involved in organ fibrosis [4]. However, the role of NAAA and NAEs signalling in gut fibrosis is undiscovered to date.

Material und Methodik Intestinal fibrosis was induced in mice by TNBS and evaluated by disease activity index (DAI), colonoscopy, qRT-PCR, histological analyses (eosin & hematoxylin and Masson's trichrome stain) and confocal microscopy. Immune cell populations (Th1, Th2, Th17, Treg) were analysed from mesenteric lymph nodes by flow cytometry analysis. IL-23 signalling was evaluated on bone marrow-derived macrophages (BMDM) exposed to lipopolysaccharide (LPS); cytokines levels were evaluated by qRT-PCR and ELISA. Human intestinal specimens were surgically obtained from stenotic Crohn's diseases (CD) patients. NAAA expression was evaluated by western blot and NAEs levels in murine and human specimens were analysed by Liquid Chromatography – Atmospheric Pressure Chemical Ionization – Mass Spectrometry (LC-APCI-MS).

Ergebnisse NAAA pharmacological inhibition induced by AM9053 determined a rescue of gut fibrosis in terms of reduction of DAI, murine endoscopic index of colitis severity, collagen deposition without affecting the expression of α -SMA. AM9053 almost neutralized the colonic expression of IL-23 and affected the main genes involved in epithelial to mesenchymal transition. NAAA inhibition determined an increase of PEA levels in fibrotic mice. AM9053 strongly down-regulated Th1 and Th17 cell population induced by TNBS. AM9053 significantly reduced in primary BMDM (i.e., main producers of IL-23) the production of IL-23 as well as the cytokines/proteins correlated to its release (i.e., TGF- β , IL-1 β , IL-6, TNF- α , ROR γ T, IL-17). In fibrotic CD patients, NAAA protein expression was upregulated accompanied with a significant reduction of PEA and OEA levels.

Zusammenfassung Our results provide novel insights into the functional role of NAAA and NAEs signalling in intestinal fibrosis. These results point out on the possible therapeutic efficacy of targeting NAAA and/or NAEs in fibrotic patients.

Literatur

- [1] D'Alessio S, Ungaro F, Noviello D, Lovisa S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: the gut thickens. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 169–184
- [2] Neufert C. Transmural intestinal fibrosis in men and mice. *Gut* 2022; 71: 1242–1244
- [3] Botteman P, Muccioli GG, Alhouayek M. N-acylethanolamine hydrolyzing acid amidase inhibition: tools and potential therapeutic opportunities. *Drug discovery today* 2018; 23: 1520–9
- [4] Ohara M, Ohnishi S, Hosono H, Yamamoto K, Fu Q, Maehara O, Suda G, Sakamoto N. Palmitoylethanolamide Ameliorates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Front Pharmacol* 2018; 9: 709

G13 The role of intraepithelial lymphocytes in inflammatory bowel disease

Autoren Eva-Maria Spath¹, Martin Dinkel¹, Markus F. Neurath^{1,2}, Kai Hildner^{1,2}, Clemens Neufert^{1,2}

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen
DOI 10.1055/s-0043-1764095

Einleitung Intraepithelial lymphocytes (IELs) are T cells that patrol within the epithelial layer of the intestine [1]. IELs represent a first line of defense against pathogens and are mainly antigen-experienced CD8 + T cells. Previous work suggested that overreaction or dysfunction of IELs might contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel diseases (IBD). CXCL10 is a chemokine considered to promote the recruitment of immune cells to sites of inflammation, thereby amplifying local inflammation. However, the interaction of CXCL10 with IELs from IBD patients has not been clarified so far.

Material und Methodik Primary IELs and intestinal epithelial organoids (IECs) were freshly purified from mucosal biopsies obtained from IBD patients with different inflammatory activity during routine colonoscopy of the terminal ileum. Molecular features and gene expression studies of IELs were performed by various readouts including quantitative PCR, flow cytometry, and confocal microscopy upon immunofluorescent stainings. Further molecular analyses were done *in silico* with help of the recently established IBD patient database IBDome.

Ergebnisse Molecular *in vitro* studies revealed that CXCL10 was highly inducible in human IECs, especially upon combined stimulation with IFN γ and TNF α . A positive correlation was found in patients with IBD between the degree of inflammation and the expression of CXCL10. In addition, autologous co-culture setups with IELs and IECs confirmed increased expression of CXCL10 on RNA and protein level in IBD patients with gut inflammation as compared to patients without active inflammation. Correspondingly, we noticed that IELs from the majority of patients with high inflammation produced large amounts of IFN γ and TNF α as compared to control patients. Moreover, lower CXCL10 levels were noticed in patients with anti-TNF treatment as compared to patients without anti-TNF therapy.

Zusammenfassung Our study provided evidence for the dysregulation of a molecular axis involving IFN γ /TNF α and CXCL10 in IELs-IEC crosstalk from patients with IBD and active inflammation. Future studies are needed to further clarify the function and pathophysiological actions of IELs in health and disease which might then enable the development of novel therapeutic options for patients with IBD.

Literatur

[1] Enderle K., Dinkel M., Spath E.-M., Schmid B., Zundler S., Tripal P., Neurath M.F., Hildner K., Neufert C. Dynamic Imaging of IEL-IEC Co-Cultures Allows for Quantification of CD103-Dependent T Cell Migration. *Int. J. Mol. Sci* 2021; 22: 5148

G14 LIFR signaling in cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer

Autoren Marta Murawska¹, Karin Enderle¹, Markus F. Neurath^{1,2}, Clemens Neufert^{1,2}

Institute First Department of Medicine, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsklinikum Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764096

Einleitung Colorectal cancer (CRC) is an ongoing medical challenge and the third most common cause of death for both sexes worldwide. The tumour microenvironment is considered a critical component playing a major role during the development, including metastasis in CRC. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) within the tumour stroma exert various functions, such as direct interactions with cancer cells and secretion of soluble growth factors [1–3]. Recent data suggest a contribution of the Leukemia inhibitory factor (LIF) and its signaling in CAFs during disease progression in CRC. However, the specific role of CAF-associated LIF receptor (LIFR) signaling in CRC is not fully understood.

Material und Methodik To investigate the functional role of CAFs in CRC, we took advantage of two experimental mouse models of colorectal cancer (i.e. AOM/DSS, endoscopically guided orthotopic transplantation of engineered tumor organoids). *In vivo* studies we performed with different genetically modified mice, including animals with fibroblast-specific targeting of LIFR, which

were monitored by advanced imaging technologies. In addition, we performed a broad array of molecular analyses using different methods like western blot, ELISA, and RNA sequencing. Immunofluorescent stainings and confocal microscopy were applied to characterize molecular patterns in tissue samples from human CRC and corresponding experimental models [4].

Ergebnisse We confirmed the upregulation of LIFR activation in fibroblasts during colorectal tumor development in tissue specimens from human CRC and corresponding mouse models. *In vivo* studies using gene-modified mice with conditional LIFR inactivation in type 1 collagen-expressing CAFs demonstrated modulation of tumor development, including liver metastasis, providing further evidence for a functional contribution of CAF-specific LIFR signaling in CRC. Preliminary analyses suggested modulation of neoangiogenesis and other tumor-driving mechanisms as potential downstream mechanisms.

Zusammenfassung This study highlights the role of LIFR signaling in CAFs in CRC and might pave the way for the development of novel diagnostic and/or therapeutic options in CRC.

Literatur

[1] Heichler C, Schmied A, Enderle K, Scheibe K, Murawska M, Schmid B, Waldner MJ, Neurath MF, Neufert C. Targeting STAT3 Signaling in COL1 + Fibroblasts Controls Colitis-Associated Cancer in Mice. *Cancers* 2022; 14 (6): 1472

[2] Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert CI, Schmid B, Wirtz S, Thoma OM, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Korolov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut* 2020; 69 (7): 1269–1282

[3] Neufert C, Becker C, Türeci Ö, Waldner MJ, Backert I, Floh K, Atreya I, Leppkes M, Jefremow A, Vieth M, Schneider-Stock R, Klingner P, Greten FR, Threadgill DW, Sahin U, Neurath MF. Tumor fibroblast-derived epi-regulin promotes growth of colitis-associated neoplasms through ERK. *J Clin Invest* 2013; 123 (4): 1428–43

[4] Neufert C, Heichler C, Brabletz T, Scheibe K, Boonsanay V, Greten FR, Neurath MF. Inducible mouse models of colon cancer for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression and lymph node metastasis. *Nat Protoc* 2021; 16 (1): 61–85

G15 Dimethylfumarat: Ein neuer Inhibitor des Energiestoffwechsels und der Zellmigration in Zelllinien des Kolon- und Pankreaskarzinoms

Autoren Karsten Gülow, Marlen Michalski, Martina Müller-Schilling

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

DOI 10.1055/s-0043-1764097

Einleitung Lange Zeit wurde der Energiestoffwechsel als ein Netz aufeinanderfolgender Reaktionen betrachtet, welches Reduktionsäquivalente, Energie und Vorläufermoleküle für Makromoleküle wie Lipide und Nukleinsäuren liefert. Heute weiß man, dass es eine intensive Wechselwirkung zwischen dem Stoffwechsel und Signalkaskaden gibt, die das Überleben, die Vermehrung und die Differenzierung von Zellen steuern. Dimethylfumarat (DMF) ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Psoriasis (Fumaderm) und Multipler Sklerose (Tecfidera) eingesetzt wird. Unsere Gruppe hat gezeigt, dass die Anwendung von DMF zur Hemmung von NF- κ B führt, einem Transkriptionsfaktor, der das Überleben und die Proliferation von Zellen fördert [1–3]. Darüber hinaus führt die Behandlung mit DMF zu Veränderungen im Energiemetabolismus, was in Tumoren eine energetische Krise auslösen kann. Somit könnte die DMF-Behandlung eine neue Strategie zur Bekämpfung solider Tumore wie dem Kolon- und dem Pankreaskarzinom sein.

Material und Methodik Die Darmzelllinie HCT15 und die Pankreaszelllinie DU145 wurden für 24h mit DMF behandelt und massenspektrometrisch auf Modifikationen durch DMF untersucht. Des Weiteren wurde die zelluläre At-

mung mittels eines Seahorse-Assays gemessen und die Migration der Zellen nach 24h Behandlung mit DMF in einem Scratch-Assay bestimmt.

Ergebnisse Die Tumorzelllinien wurden nach 24h Inkubation mit DMF mittels Massenspektrometrie untersucht. Es wurde eine Monomethyl-Succinilierung an der F₁α Untereinheit der mitochondrialen F₀F₁-ATP-Synthase identifiziert. Diese Modifikation korreliert sowohl in HCT15 als auch DU145 Zellen mit einer deutlichen Verminderung der basalen zellulären Atmung. Eine verringerte Atmung führt bei beiden Zelllinien zu einer DMF-induzierten Abnahme der zellulären ATP-Konzentration. Um zu überprüfen ob sich dieser Energieverlust auf Proliferation und Migration der Zellen auswirkt, wurde ein Scratch-Assay durchgeführt. Hierbei wurde die Migration der Zellen gemessen. Es konnte in beiden Zelllinien eine deutliche Inhibition der Proliferation und der Migration beobachtet werden.

Zusammenfassung Der Fumarsäureester DMF modifiziert eine Untereinheit der F₀F₁-ATP-Synthase in Tumorzelllinien aus dem Kolon und dem Pankreas. Diese Modifikation der F₀F₁-ATP-Synthase führt zu einem langsameren Protonenrückfluss in die mitochondriale Matrix. Dadurch kann die Zelle weniger ATP synthetisieren. Diese Energiedepression führt ihrerseits zu verminderter Proliferation und Migration der Tumorzellen. Daher stellt DMF eine neue Therapieoption für Kolon- und Pankreaskarzinome dar, die Tumorwachstum und Metastasierung eindämmen kann.

Literatur

- [1] Nicolay JP, Müller-Decker K, Schroeder A, Brechmann M, Möbs M, Géraud C, Assaf C, Goerdts S, Krammer PH, Gülow K. Dimethyl fumarate restores apoptosis sensitivity and inhibits tumor growth and metastasis in CTCL by targeting NF-κB. *Blood* 2016
- [2] Schroeder A, Warnken U, Röth D, Klika KD, Vobis D, Barnert A, Bujupi F, Oberacker T, Schnölzer M, Nicolay JP, Krammer PH, Gülow K. Targeting Thioredoxin-1 by dimethyl fumarate induces ripoptosome-mediated cell death. *Sci Rep* 2017
- [3] Froehlich TC, Müller-Decker K, Braun JD, Albrecht T, Schroeder A, Gülow K, Goerdts S, Krammer PH, Nicolay JP. Combined inhibition of Bcl-2 and NfκB synergistically induces cell death in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2019

G16 ILC2s in der mukosalen Entzündung: Fehlender Einfluss der kleinen Rho GTPasen Rac1, RhoA und Cdc42

Autoren Richard Osterziel¹, Michael Döbrönti¹, Anja Schulz-Kuhnt¹, Cord Brakebusch³, Rocío López-Posadas^{1,2}, Stefan Wirtz^{1,2}, Markus Neurath^{1,2}, Imke Atreya^{1,2}

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Erlangen; Biotech Research & Innovation Centre, University of Copenhagen, Kopenhagen
DOI 10.1055/s-0043-1764098

Einleitung Typ 2 angeborene lymphoide Zellen (ILC2s) reagieren auf lokale Epithelschädigungen sehr schnell mit der Ausschüttung von charakteristischen Effektorzytokinen und sind hierdurch zentral an der Immunpathogenese von entzündlichen Prozessen in mukosalen Organen (z.B. Darm und Lunge) beteiligt. So weisen Patienten mit Colitis ulcerosa eine vermehrte ILC2 Infiltration in der entzündeten Darmschleimhaut auf [1] und bei Asthma korrelierte ein Anstieg der ILC2s mit der klinischen Symptomausprägung [2]. Entsprechend könnte eine gezielte Modulation der ILC2 Aktivität eine innovative Strategie zur Therapie mukosaler Entzündung darstellen. Um potentielle molekulare Angriffspunkte für eine ILC2 Regulation zu identifizieren, haben wir im Kontext der mukosalen Entzündung die Abhängigkeit der ILC2 Funktion von kleinen Rho GTPasen untersucht, deren Relevanz für aktivierte Lymphozyten bereits gut belegt ist und deren Vertreter Rac1 die Zielstruktur von Azathioprin in der CED Therapie darstellt.

Material und Methodik Um konditionale knockout Mäuse mit einer ILC2-spezifischen Defizienz für die kleinen Rho GTPasen Rac1, RhoA bzw. Cdc42 zu generieren (Rac1^{ΔILC2}, RhoA^{ΔILC2} bzw. Cdc42^{ΔILC2} Mäuse), wurden Rac1^{flx}, RhoA^{flx} und Cdc42^{flx} Mäuse mit RORα Cre Mäusen verpaart. Das Modell der Papain-induzierten Lungenentzündung erlaubte die Abbildung einer mukosa-

len Entzündung. Die Charakterisierung mukosaler Immunzellen erfolgte durchflusszytometrisch.

Ergebnisse Die generierten Rac1^{ΔILC2}, RhoA^{ΔILC2} bzw. Cdc42^{ΔILC2} Mäuse zeigten einen unauffälligen Phänotyp und wiesen keine offensichtlichen Pathologien auf. Bis auf ein leicht reduziertes Körpergewicht der Cdc42^{ΔILC2} Mäuse konnten die drei Linien anhand ihres Verhaltens und Erscheinungsbildes nicht von entsprechenden Kontrolltieren (RORα Cre^{neg}) unterschieden werden. Nach Auslösung einer mukosalen Entzündungsreaktion durch Papain-Exposition resultierte weder die Abwesenheit von Rac1 noch RhoA oder Cdc42 in den ILC2s in einem signifikant veränderten Anteil der ins Lungengewebe oder in die bronchoalveoläre Lavage infiltrierenden lymphoiden Zellen und auch der Anteil der ILC2s an den lymphoiden Zellen unterschied sich zwischen den Rac1^{ΔILC2}, RhoA^{ΔILC2} bzw. Cdc42^{ΔILC2} Mäusen und den entsprechenden Kontrollgruppen nicht. So betrug der durchschnittliche Anteil der Lin Marker^{neg} CD90⁺ KLRG1⁺ ILC2s an den pulmonalen lymphoiden Zellen bei Rac1^{ΔILC2} Mäusen 0,07% (n = 6, SEM = 0,01%) versus 0,08% (n = 6, SEM = 0,01%) in der Kontrollgruppe, bei den analysierten Cdc42^{ΔILC2} Mäusen 0,17% (n = 3, SEM = 0,04%) versus 0,11% (n = 3, SEM = 0,04%) in der Kontrollgruppe und bei den RhoA^{ΔILC2} Mäusen 0,16% (n = 3, SEM = 0,02%) versus 0,14% (n = 3, SEM = 0,01%) in der Kontrollgruppe. Trotz der engen funktionellen Interaktion zwischen ILCs und T Lymphozyten blieb das Fehlen der kleinen Rho GTPasen in den ILC2s auch ohne eine Auswirkung auf die mukosale Akkumulation von T Helfer Zellen in der entzündeten Mukosa. Der Anteil der CD4⁺ T Lymphozyten an den pulmonalen lymphoiden Zellen unterschied sich in keiner der drei analysierten konditionalen knockout Mauslinien im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollgruppen.

Zusammenfassung Die von uns erhobenen Daten implizieren somit, dass die Fähigkeit der ILC2s zur lokalen Expansion und Akkumulation in der entzündeten Mukosa unabhängig von den kleinen Rho GTPasen Rac1, RhoA und Cdc42 verläuft. Eine gezielte therapeutische Modulation dieser Proteinfamilie im Kontext von mukosalen Entzündungsreaktionen würde somit voraussichtlich die adaptive Immunantwort modulieren, aber keinen direkten Einfluss auf die ILC2s ausüben.

Literatur

- [1] Forkel M et al. Distinct Alterations in the Composition of Mucosal Innate Lymphoid Cells in Newly Diagnosed and Established Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 13 (1): 67–78
- [2] Smith SG et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1): 75–86.e8

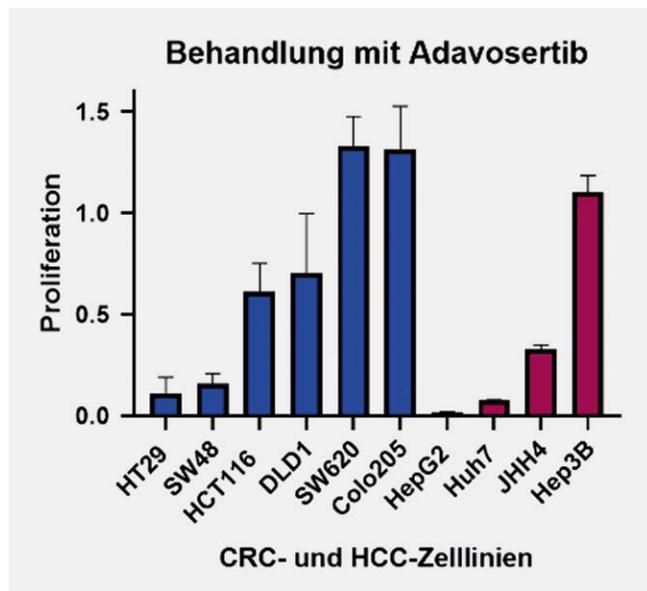
G17 Die Inhibition von Wee1 führt unabhängig vom Vorliegen einer p53-Mutation zu antitumoralen Effekten in präklinischen HCC- und CRC- Modellen

Autoren Julia S. Schneider¹, Liangtao Ye², Najib Ben Khaled¹, Alexander Weich³, Monika Rau⁴, Christoph Suppan⁵, Heike M. Hermanns⁴, Andreas Geier⁴, Enrico N. De Toni^{1,*}, Florian P. Reiter^{4,*}

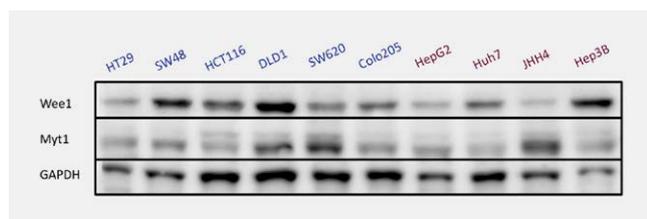
Institute Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität München; Digestive Diseases Center, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, China; Schwerpunkt Gastroenterologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg; Schwerpunkt Hepatologie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Würzburg; Abteilung für Onkologie, Medizinische Klinik, Medizinische Universität Graz, Österreich
DOI 10.1055/s-0043-1764099

Einleitung Sowohl beim HCC als auch beim CRC handelt es sich um bösartige Erkrankungen, die in fortgeschrittenen Stadien nur unzureichend behandelbar sind und für welche innovative Therapieoptionen dringlich benötigt werden. Einen vielversprechenden neuen Therapieansatz zur Behandlung maligner Erkrankungen stellt die Inhibition der nukleären Serin/Threoninkinase Wee1 dar. An einer suffizienten Reparatur von akkumulierten DNA-Schäden sind verschiedene Checkpoints und Signalwege beteiligt, für welche Wee1 ein Schlüsselprotein darstellt. Eine Hemmung von Wee1 wird als mögliche Therapieoption für

verschiedene Krebserkrankungen diskutiert und Inhibitoren befinden sich aktuell in klinischer Prüfung. Hierbei wurden speziell p53-mutierte Tumore als sensitiv postuliert, da in diesen Fällen bereits die Defizienz eines DNA-Reparaturweges vorliegt und durch eine Hemmung eines weiteren eine antitumoröse Wirkung entfaltet wird (► Fig. 1).



► Fig. 1



► Fig. 2

Material und Methodik Verschiedene HCC- und CRC-Zelllinien mit unterschiedlichem p53-Mutationsstatus (s. Tabelle) einschließlich der Wee1-mutierten CRC-Zelllinie SW48 wurden im Hinblick auf ihre Sensitivität gegenüber einer Hemmung von Wee1 untersucht. Hierbei fanden ein siRNA-basierter Knockdown, sowie der sich in klinischer Erprobung befindliche Inhibitor Adavosertib Verwendung. Einflüsse auf die Proliferation wurden mittels SYBR-Green-Assays und Kolonieformationsassays detektiert, Veränderungen des Zellzyklus mittels Durchflusszytometrie. Die basale Expression von Signalproteinen sowie die Beeinflussung dieser durch Wee1-Inhibition wurden mittels Western Blot untersucht (► Fig. 2).

Ergebnisse Eine Inhibition von Wee1 durch Adavosertib führte in allen untersuchten Zelllinien zu einer verminderten Proliferation. Allerdings ließen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Sensitivität der einzelnen Zelllinien erkennen (s. Abbildung). Hierbei war kein Zusammenhang zum p53-Mutationsstatus festzustellen. Eine Wee1-Inhibition führte in sensitiven Zelllinien zu einer erhöhten Rate an G2/M-Phasen, einer Reduktion von CDK1 und pCDK1 (Tyr15) sowie zu einer erhöhten Expression von LC3B. Interessanterweise zeigte die resistente HCC-Zelllinie Hep3B eine höhere basale Proteinexpression von Wee1, bei den beiden resistenten CRC-Zelllinien SW620 und Colo205 hingegen lag eine eher niedrigere Expression vor. Ebenfalls war kein klarer Zusammenhang zwischen Sensitivität und basaler Expression des als möglicher Resistenzmechanismus diskutierten Myt1 erkennbar (s. Abbildung) (► Table 1).

Zusammenfassung Die Inhibition von Wee1 vermittelt unabhängig vom Vorliegen einer p53-Mutation antitumorale Effekte in verschiedenen HCC- und CRC-Zelllinien. Hierbei spielen unter anderem eine Beeinflussung des Zellzyklus und eine Induktion von Autophagie eine Rolle. Bisher ließ sich kein allgemeiner Prädiktor für ein Ansprechen auf eine Wee1-gerichtete Therapie feststellen, zukünftige Studien sollten untersuchen, ob sich mögliche Biomarker für einzelne Tumorentitäten etablieren lassen.

► Table 1

Zelllinie	P53-Mutationsstatus
HCC	
HepG2	Wildtyp
Huh7	p.Y220C
JHH4	p.R249S
Hep3B	p53 loss
CRC	
HT29	p.R273H
SW48	Wildtyp
HCT116	Wildtyp
DLD-1	p.S241F
SW620	p.R273H; p.P309S
Colo205	p.Y107fs; p.Y103fs

Interessenskonflikt Ein Teil der Ergebnisse in den präklinischen HCC-Modellen wurde im Rahmen der Jahrestagung der DGVS 2022 präsentiert.

G18 N-Acylethanolamine acid amidase (NAAA) inhibition rescues intestinal fibrosis through IL-23 pathway

Autoren Maria Francesca Nani¹, Giuseppe Lucariello¹, Ester Pagano¹, Fabio Cattaneo², Donatella Cicia¹, Federica Raucci¹, Francesca Paola Tropeano³, Stefania Petrosino⁴, Paola De Cicco¹, Francesca Borrelli¹, Angelo A. Izzo¹, Barbara Romano¹

Institute Department of Pharmacy, School of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples (Italy); Department of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, School of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples (Italy); Department of Clinical Medicine and Surgery, School of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples (Italy); Epitech Group S.p.A., Saccolongo (Italy)

DOI 10.1055/s-0043-1764100

Einleitung Intestinal fibrosis is a frequent complication in inflammatory bowel disease characterized by stricture formation and bowel obstruction. The pharmacological treatment is unsatisfactory, therefore, the elucidation of fibrosis mechanisms as well as the discovery of novel pharmacological treatments is a top priority [1, 2]. N-Acylethanolamine acid amidase (NAAA) is a lysosomal enzyme responsible of the breakdown of N-acylethanolamides (NAEs) (i.e., palmitoylethanolamide PEA, anandamide AEA and oleoylethanolamide OEA). NAAA inhibition is reported to be effective in several inflammatory disorders including those affecting the intestine [3] and some NAEs counteract key mediators involved in organ fibrosis [4]. However, the role of NAAA and NAEs signalling in gut fibrosis is undiscovered to date.

Material und Methodik Intestinal fibrosis was induced in mice by TNBS and evaluated by disease activity index (DAI), colonoscopy, qRT-PCR, histological analyses (eosin & hematoxylin and Masson's trichrome stain) and confocal microscopy. Immune cell populations (Th1, Th2, Th17, Treg) were analysed from mesenteric lymph nodes by flow cytometry analysis. IL-23 signalling was eva-

luated on bone marrow-derived macrophages (BMDM) exposed to lipopolysaccharide (LPS); cytokines levels were evaluated by qRT-PCR and ELISA. Human intestinal specimens were surgically obtained from stenotic Crohn's diseases (CD) patients. NAAA expression was evaluated by western blot and NAEs levels in murine and human specimens were analysed by Liquid Chromatography – Atmospheric Pressure Chemical Ionization – Mass Spectrometry (LC-APCI-MS).

Ergebnisse NAAA pharmacological inhibition induced by AM9053 determined a rescue of gut fibrosis in terms of reduction of DAI, murine endoscopic index of colitis severity, collagen deposition without affecting the expression of α -SMA. AM9053 almost neutralized the colonic expression of IL-23 and affected the main genes involved in epithelial to mesenchymal transition. NAAA inhibition determined an increase of PEA levels in fibrotic mice. AM9053 strongly down-regulated Th1 and Th17 cell population induced by TNBS. AM9053 significantly reduced in primary BMDM (i.e., main producers of IL-23) the production of IL-23 as well as the cytokines/proteins correlated to its release (i.e., TGF- β , IL-1 β , IL-6, TNF- α , ROR γ T, IL-17). In fibrotic CD patients, NAAA protein expression was upregulated accompanied with a significant reduction of PEA and OEA levels.

Zusammenfassung Our results provide novel insights into the functional role of NAAA and NAEs signalling in intestinal fibrosis. These results point out on the possible therapeutic efficacy of targeting NAAA and/or NAEs in fibrotic patients.

Literatur

- [1] D'Alessio S, Ungaro F, Noviello D, Lovisa S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: the gut thickens. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19: 169–184
- [2] Neufert C. Transmural intestinal fibrosis in men and mice. *Gut* 2022; 71: 1242–1244
- [3] Bottemanne P, Muccioli GG, Alhouayek M. N-acyl ethanolamine hydrolyzing acid amidase inhibition: tools and potential therapeutic opportunities. *Drug discovery today* 2018; 23: 1520–9
- [4] Ohara M, Ohnishi S, Hosono H, Yamamoto K, Fu Q, Maehara O, Suda G, Sakamoto N. Palmitoylethanolamide Ameliorates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis in Rats. *Front Pharmacol* 2018; 9: 709

G19 Aktuelle Bildgebungsverfahren bei der Charakterisierung von gastroenterologischen Erkrankungen in experimentellen Modellen

Autoren Karin Enderle¹, Benjamin Schmid³, Philipp Tripal³, Markus F. Neurath^{1, 2}, Clemens Neufert^{1, 2}

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen; Optical Imaging Centre, Erlangen
DOI 10.1055/s-0043-1764101

Einleitung Experimentelle Modellsysteme bilden eine wichtige Grundlage für die Erforschung der Pathophysiologie von gastroenterologischen Krankheiten, z.B. kolorektales Karzinom (KRK) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED). Die Qualität und das Repertoire moderner Bildgebungsverfahren hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen, aber deren vielfältige Einsatzmöglichkeiten und große Leistungsstärke für die Analyse von Modellsystemen von KRK und CED wurden bislang nur unvollständig verstanden und aufgezeigt [1–3].

Material und Methodik Etablierte experimentelle Modelle von KRK und CED wurden mit Hilfe von modernen Bildgebungsverfahren, u.a. Lightsheet-Mikroskopie und Multiphoton-Mikroskopie, umfassend im Zeitverlauf analysiert. Es wurden gentechnisch veränderte Mausstämmen mit molekularen Reporterfunktionen, z.B. bzgl. spezifischer Darmzellsubpopulationen, eingesetzt. Live cell imaging per Spinningdisc-Mikroskopie mit quantitativen Analysen der Zellmigration erfolgte ex vivo in verschiedenen Co-Kulturmodellen, z.B. mit intestinalen epithelialen Organoiden und intraepithelialen Lymphozyten oder mit inflammatorischen Fibroblasten und mononukleären Zellen aus der Lamina propria.

Ergebnisse Unsere Untersuchungen mit hochauflösenden Analysen zeigten die Infiltration und temporospatiale Verteilung verschiedener Zellarten. T-Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten incl. Subtypen im Stroma von Darmtumoren unterschiedlicher Entwicklungsstufen, sowie in der Darmwand bei Entzündungen mit starker bzw. geringer Aktivität. Die Analyse von zellulären Bewegungsmustern und –intensitäten in Co-Kulturmodellen ermöglichte die Identifizierung typischer Charakteristika von Immun- und Nichtimmunzellen, die sich zudem durch die Stimulation mit Zytokinen bzw. deren Blockade modulieren ließen.

Zusammenfassung Unsere Analysen demonstrieren eindeutig, dass moderne Bildgebungsverfahren bei der Charakterisierung von gastroenterologischen Erkrankungen in experimentellen Modellsystemen für KRK und CED eingesetzt werden können. Perspektivisch können unsere Arbeiten dazu beitragen, die diagnostischen und therapeutischen Optionen für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu verbessern.

Literatur

- [1] Enderle K, Dinkel M, Spath EM, Schmid B, Zundler S, Tripal P, Neurath MF, Hildner K, Neufert C. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (10): 5148. doi:10.3390/ijms22105148
- [2] Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert CI, Schmid B, Wirtz S, Thoma OM, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Korolov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. *Gut* 2020; 69 (7): 1269–1282. doi:10.1136/gutjnl-2019-319200
- [3] Scheibe K, Kersten C, Schmied A, Vieth M, Primbs T, Carlé B, Knieling F, Claussen J, Klimowicz AC, Zheng J, Baum P, Meyer S, Schürmann S, Friedrich O, Waldner MJ, Rath T, Wirtz S, Kollias G, Ekici AB, Atreya R, Raymond EL, Mbow ML, Neurath MF, Neufert C. *Gastroenterology* 2019; 156 (4): 1082–1097.e11. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.029

G20 Mukosale Heilung bei CED: die Rolle der STAT3-Aktivierung in intestinalen mesenchymalen Zellen

Autoren Karin Enderle¹, Eva-Maria Spath¹, Kristina Koop¹, Markus F. Neurath^{1, 2}, Clemens Neufert^{1, 2}

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen; Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen
DOI 10.1055/s-0043-1764102

Einleitung Aktuelle Studien haben intestinale mesenchymale Zellen (IMCs), u.a. inflammatorische Fibroblasten, in den wissenschaftlichen Fokus bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gerückt. So wurden IMC-Gensignaturen u.a. mit dem Krankheitsverlauf und dem Erfolg personalisierter Therapien in Verbindung gebracht [1]. Das Molekül Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) kann durch mehrere Zytokine aktiviert werden [2], die häufig in der Nähe von Darmulzerationen bei CED vorzufinden sind (z.B. IL6, IL11, IL23). Die Bedeutung der STAT3-Aktivierung in IMCs bei der mukosalen Heilung ist bislang jedoch ungeklärt.

Material und Methodik Es erfolgte eine Charakterisierung der STAT3-Aktivierung in IMCs an humanen und murinen Gewebeproben (incl. CED-Cohorte) mittels Immunfluoreszenz und Konfokalmikroskopie. Die Bedeutung der STAT3-Aktivierung in IMCs wurde mit gentechnisch veränderten Mausstämmen in etablierten in vivo Modellsystemen untersucht und mit Hilfe verschiedener Bildgebungstechniken (u.a. Mini-Endoskopie) und molekulare Analysen (u.a. Multiphotonmikroskopie) überwacht. Mit primären IMCs wurden funktionelle Analysen in vitro durchgeführt.

Ergebnisse Sowohl bei den Gewebeproben von CED-Patienten mit aktiver Entzündung als auch bei den murinen Experimentalmodellen zeigte sich eine Akkumulation von IMCs mit STAT3-Phosphorylierung, insbesondere in der Nähe von Schleimhautulzerationen. Überraschenderweise zeigten genetisch veränderte Mäuse mit einer konditionalen STAT3-Inaktivierung in IMCs eine reduzierte mukosale Heilung, während sich bei einer konstitutiven STAT3-Überak-

tivierung in IMCs eine verbesserte Heilung der Darmschleimhaut beobachten ließ.

Zusammenfassung Unsere Daten deuten auf eine wichtige Rolle der STAT3-Aktivierung in IMCs bei der mukosalen Heilung und könnten perspektivisch zur Entwicklung verbesserter Therapieoptionen für Patienten mit CED beitragen.

Literatur

- [1] Neufert C. Gut 2022; 71 (7): 1242–1244. doi:10.1136/gutjnl-2021-325522
[2] Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert CI, Schmid B, Wirtz S, Thoma OM, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Korolov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. Gut 2020; 69 (7): 1269–1282. doi:10.1136/gutjnl-2019-319200

G21 FGF19/FGFR4 Expression in humanen kolorektalen Tumorzellen und ihre Beeinflussung durch die kurzkettige Fettsäure Butyrat

Autoren T. Hedrich, D. Jahn, D. Dorbath, A. Geier, H.M. Hermanns

Institut Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Hepatologie, Würzburg

DOI 10.1055/s-0043-1764103

Einleitung FGF19 wird unter physiologischen Bedingungen im distalen Dünndarm gebildet und gelangt über den Pfortaderkreislauf zur Leber, wo es ein wichtiger metabolischer Regulator des Gallensäure-, Glukose- und Fettstoffwechsels ist. Sein Signal vermittelt FGF19 über Bindung an FGFR4 und den Korezeptor β -Klotho [1]. In einer Reihe von Tumoren wurde beobachtet, dass eine Überexpression von FGF19 die Proliferation von Tumorzellen antreibt. Eine gezielte Hemmung der tumor-assoziierten Überexpression von FGF19 wäre daher ein möglicher Ansatz zur Prävention und Therapie verschiedener Tumorarten. Der kurzkettigen Fettsäure Butyrat, die im Dickdarm unter physiologischen Bedingungen vom intestinalen Mikrobiom aus Ballaststoffen gebildet wird, werden metabolisch günstige, anti-inflammatorische und anti-proliferative Eigenschaften zugewiesen [2]. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Butyrat auf die FGF19/FGFR4 Expression und Signaltransduktion in verschiedenen kolorektalen Tumorzelllinien untersucht.

Material und Methodik In fünf kolorektalen Tumorzelllinien (HT-29, HCT-116, SW480, LS174T, CaCo2) wurde der Einfluss von Butyrat (5 mM) auf die Expression von FGF19 bzw. FGFR4 über einen Zeitraum von 1h bis 72h mittels quantitativer RT-PCR (mRNA) und Western Blot (Protein) sowie auf tumorassoziierte Signalwege und Histondeacetylasen mittels spezifischer Detektion im Western Blot untersucht. Der Einfluss auf die Proliferation der Zellen wurde mit Hilfe eines MTT-Assays analysiert.

Ergebnisse Einige der untersuchten kolorektalen Tumorzelllinien exprimieren und sezernieren unter basalen Bedingungen FGF19 (HT-29, HCT-116, SW480), und weisen erhöhte basale Aktivitäten der MAP-Kinasen ERK1/2 auf. Inkubation der Zellen mit 5 mM Butyrat reprimierte in diesen Zelllinien die Expression von FGF19 und hemmte die Aktivierung von ERK1/2, was eine deutlich reduzierte Proliferationsrate zur Folge hatte. Da der Einfluss von Butyrat durch die Gabe von Trichostatin A in HT-29 Zellen nachgeahmt werden konnte, scheint die beschriebene Histondeacetylase-Hemmung durch Butyrat ein molekularer Mechanismus zu sein. Die Expression des FGFR4 erwies sich als sehr heterogen in den untersuchten kolorektalen Tumorzellen, weshalb möglicherweise sowohl autokrine Effekte von FGF19/FGFR4 durch Butyrat supprimiert, als auch FGF19-unabhängige pro-proliferative Signale unterdrückt werden können.

Zusammenfassung Die kurzkettige Fettsäure Butyrat vermittelt stark anti-proliferative Signale in verschiedenen kolorektalen Tumorzelllinien, die mit der Hemmung des FGF19 Signalweges und von Histondeacetylasen korrelierten.

Literatur

- [1] Jahn D, Rau M, Hermanns HM, Geier A. Mechanisms of enterohepatic fibroblast growth factor 15/19 in health and disease. Cytokine Growth Factor Rev 2015; 26 (6): 625–635

- [2] Wang G, Yu Y, Wang YZ, Wand JJ, Guan R, Sun Y, Gao J, Fu XL. Role of SCFAs in gut microbiome and glycolysis for colorectal cancer therapy. J Cell Physiol 2019; 234 (10): 17023–17049

Abstracts “Der interessante Fall”

F1 Mittlere gastrointestinale Blutung als Erstmanifestation eines Meckel-Divertikels bei einem 19-jährigen Patienten

Autoren Laura Wagner¹, Jörg Ulrich¹, Dominik Schulz¹, Philipp-Alexander Neumann², Peer-Hendrik Kuhn³, Viktoriya Petrova⁴, Philipp Groha⁵, Veit Phillip¹

Institute Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar, TUM München; Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, TUM München; Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie, Klinikum rechts der Isar, TUM München; 4 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, TUM München; 5 Klinik für Innere Medizin II, Barmherzige Brüder Krankenhaus München

DOI 10.1055/s-0043-1764104

Einleitung Das Meckel-Divertikel ist mit einer Inzidenz von circa 2 % die häufigste kongenitale Malformation des Gastrointestinaltrakts. Es ist im Dünndarm lokalisiert, durchschnittlich 3 cm lang und in den meisten Fällen ein asymptomatischer Zufallsbefund. In circa 4 % bis 9 % der Fälle ereignen sich jedoch Komplikationen wie Blutung, mechanische Obstruktion, Divertikulitis oder Invagination. Diese treten gehäuft in den ersten zehn Lebensjahren auf, wobei männliche Patienten häufiger betroffen sind. Die Diagnostik beinhaltet sowohl radiologische, endoskopische, nuklearmedizinische als auch operative Verfahren, wobei die explorative Laparoskopie die höchste Sensitivität besitzt. Es ist umstritten, ob ein zufällig diagnostiziertes, asymptomatisches Meckel-Divertikel entfernt werden soll. Insbesondere jüngeres Patientenalter, männliches Geschlecht sowie erhöhtes Risiko für Komplikationen sprechen für eine Resektion. Bei Auftreten von Komplikationen sollte immer die operative Resektion angestrebt werden [1–2].

Ergebnisse Wir präsentieren den Fall eines 19-jährigen Patienten, welcher sich normalerweise aufgrund wässrig-blutiger Diarrhoen und Synkope vorstellte. In der körperlichen Untersuchung fiel blutiger Stuhlgang sowie laborchemisch ein Hämoglobin (Hb)-Wert von 12,5 g/dl auf. Bei anhaltendem perianalem Frischblutabgang sank der Hb-Wert während des stationären Aufenthalts innerhalb von vier Tagen auf 6,9 g/dl, woraufhin die Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats erfolgte.

Gastroskopisch ergab sich ein unauffälliger Befund. Ileo-koloskopisch wurde nach Vorspiegeln bis 40 cm in das Ileum aufgrund von Frischblutnachweis von proximal eine endoskopisch nicht erreichbare Blutungsquelle proximal im Dünndarm vermutet. In der anschließenden Computertomographie (CT)-Angiographie gelang der Nachweis einer aktiven arteriellen intraluminalen Blutung in eine Dünndarmschlinge im linken Unterbauch. In der daraufhin durchgeführten Kapsel-Endoskopie sowie Doppelballon-Enteroskopie von anal gelang weiterhin kein Nachweis einer Blutungsquelle. Letztendlich konnte mittels Technetium (Tc)-99m-Perthelnetat-Szintigraphie ektopes Schleimhautgewebe im Sinne eines Meckel-Divertikels im Becken als Blutungsquelle rechts parailiakkal dargestellt werden. Die Blutung sistierte spontan und nach zwei Wochen erfolgte eine Laparoskopie mit Abtragung eines mutmaßlichen Meckel-Divertikels von circa 10 cm Länge im linken Unterbauch. Histopathologisch bestätigte sich der Befund mit Nachweis von Magenschleimhaut vom Korpusstyp. In der klinischen Kontrolle eine Woche postoperativ berichtete der Patient über keine erneut aufgetreten Beschwerden.

Zusammenfassung Zusammenfassend war ein Meckel-Divertikel mit ektopter Magenschleimhaut die Ursache einer Hb-relevanten Blutung bei einem 19-jährigen Patienten. Der Fall verdeutlicht, dass auch bei erwachsenen Patienten mit obskur-offener gastrointestinaler Blutung die Differentialdiagnose eines Meckel-Divertikels in Erwägung gezogen werden muss. Insbesondere bei endoskopisch nicht wegweisenden Befunden können ergänzende diagnostische Mittel wie CT-Angiographie, Tc-99m-Pertheneat-Szintigraphie sowie Laparoskopie angewandt werden.

Interessenskonflikt Es existieren keine Interessenskonflikte.

Literatur

- [1] Lequet J. et al. Meckel's diverticulum in the adult. *Journal of Visceral Surgery* 2017; 154 (4): 253–259
- [2] Hansen C.C., Sørdeide K. Systematic review of epidemiology, presentation, and management of Meckel's diverticulum in the 21st century. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (35): e12154

F2 Myositis als paraneoplastisches Syndrom bei einem hepatisch, pulmonal und ossär metastasierten sporadischen kolorektalen Karzinom bei einer 34-jährigen Patientin

Autoren Nina Doblinger, Judith Dönz, Hauke Tews, Cagla Demirci, Stephan Schmid, Bernhard Michels, Martina Müller-Schilling, Arne Kandulski

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

DOI 10.1055/s-0043-1764105

Einleitung Das kolorektale Karzinom (KRK) stellt eine häufige maligne Erkrankung dar, wobei die typische Risikogruppe vor allem Patient*innen jenseits des 55. Lebensjahres umfasst [1–5]. Mit der Zunahme der Inzidenz des sogenannten „early-onset“ kolorektalen Karzinoms (EOKRK) erkranken zunehmend häufig Patient*innen im Alter von 20–50 Jahren [4]. Vor allem eine Zunahme klassischer Risikofaktoren bereits in jungen Jahren scheint dafür Rechnung zu tragen [4, 6]. Das EOKRK scheint dabei häufiger mit einem fortgeschrittenen Stadium bei Erstdiagnose, einer schlechter differenzierten Histopathologie, einer synchronen Metastasierung sowie einer insgesamt schlechteren Prognose assoziiert zu sein [4]. Die Myositis zeigt sich primär durch Inflammation, Schwäche und Schmerzen der Muskulatur und tritt am häufigsten bei Frauen zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf [7]. Es besteht eine deutliche Assoziation zu Neoplasien, man spricht auch von „cancer-associated myositis (CAM)“ [8–9].

Material und Methodik Es handelt sich um einen Fallbericht über eine 34-jährige Patientin, die sich mit dem paraneoplastischen Leitsymptom einer Myositis vorstellte und bei der eine sporadische Form eines KRK diagnostiziert wurde.

Ergebnisse Die Patientin stellte sich initial mit Brennen in den Oberschenkeln, Fatigue, Nachtschweiß, Symptomen eines Raynaud-Syndroms und einer Livedo reticularis sowie intermittierenden Episoden von blutiger Diarrhö vor. Es erfolgte die laborchemische Diagnose einer Myositis. Ein konsekutives Tumorscreening zeigte ein mäßiggradig differenziertes Adenokarzinom (G2) mit Mikrosatelliten-Stabilität (MSS) und Wildtyp-Sequenz hinsichtlich BRAF, KRAS und NRAS im Rektum. Es lag bereits eine disseminierte bipulmonale sowie hepatische und ossäre Metastasierung vor (UICC Stadium IV). Es erfolgte die Einleitung einer systemischen Chemotherapie mittels FOLFOXIRI und Panitumumab.

Während sich die Inzidenz des KRK in der Altersgruppe der über 55-jährigen durch systematische Screening-Programme in der Vergangenheit senken ließ [4, 5], besteht für jüngere Patient*innen noch eine deutliche Verzögerung in der Zeit bis zur Diagnosestellung. So war beispielsweise die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung in einer Studie mit 1.514 KRK-Patient*innen für solche unter 50 Jahren mehr als 7-fach erhöht [10]. Eine erhöhte Aufmerksamkeit bei Symptompräsentation, beispielsweise in Form von

gastrointestinalen Hämorrhagien und paraneoplastischen Symptomen sind daher notwendig, um eine rasche Diagnosestellung erreichen zu können.

Zusammenfassung Der von uns beschriebene Fall stellt ein eindrucksvolles Beispiel für ein sporadisches kolorektales Karzinom im jungen Patientenalter („early onset“ KRK) dar. Eine erhöhte Aufmerksamkeit bei Symptompräsenz sowie niedrigschwellige Zuweisung zu einer diagnostischen Koloskopie scheinen momentan sinnvolle Strategien, um der steigenden Inzidenz Rechnung zu tragen. Im präsentierten Fall gab eine initial diagnostizierte Myositis als paraneoplastisches Leitsymptom den diagnostischen Anstoß.

Literatur

- [1] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA* 2021; 325: 669–685. doi:10.1001/jama.2021.0106
- [2] Baidoun Firas, Elshiwly Kholoud, Elkeraie Yasmine et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Current Drug Targets* 22: 998–1009
- [3] Robert Koch-Institut. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. Robert Koch-Institut 2019. doi:10.25646/5977.2
- [4] Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Surg* 2021; 156: 865. doi:10.1001/jamasurg.2021.2380
- [5] Cardoso R, Zhu A, Guo F et al. Incidence and Mortality of Proximal and Distal Colorectal Cancer in Germany – Trends in the Era of Screening Colonoscopy. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 281–287. doi:10.3238/arztebl.m2021.0111
- [6] Liu P-H, Wu K, Ng K et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol* 2019; 5: 37–44. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4280
- [7] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet* 2003; 362: 971–982. doi:10.1016/S0140-6736(03)14368-1
- [8] Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A et al. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg* 2017; 21: 131–136. doi:10.1177/1203475416665601
- [9] Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet* 2001; 357: 96–100. doi:10.1016/S0140-6736(00)03540-6
- [10] Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI et al. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18: 23. doi:10.1007/s11864-017-0463-3

F3 Budesonid als neue Option zur Behandlung einer Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-vermittelten Hepatitis bei einem Patienten mit Adenokarzinom des Magens.

Autoren Philipp Heumann, Andreas Albert, Martina Müller-Schilling, Arne Kandulski

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

DOI 10.1055/s-0043-1764106

Hintergrund Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) haben in den letzten Jahren die Behandlung gastroenterologisch-onkologischer Erkrankungen revolutioniert. Damit einhergehend hat sich auch das Nebenwirkungsspektrum onkologischer Systemtherapien erweitert. ICI aktivieren die Tumorabwehr über die Unterbrechung inhibitorischer Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und T-Lymphozyten an den sogenannten Immuncheckpoints (u.a. anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) oder durch Stimulation aktivierender Checkpoints. Unerwünschte Ereignisse (AEs) im Zusammenhang mit der Anwendung von ICI werden als immunvermittelte („immune-related“; ir) unerwünschte Ereignisse (irAEs) definiert. Für die Therapie von irAEs liegen entsprechende Handlungsempfehlungen vor: „Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline“; „Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO-Guideline“.

Die irAEs können nahezu jedes Organ betreffen, am häufigsten sind jedoch die Beteiligung der Haut, der Leber, des Magen-Darm-Traktes sowie die endokrinen Drüsen (Schilddrüse, Hypophyse). Die immunvermittelte Hepatitis tritt bei circa 5% bis 10% der Patienten während einer ICI-Monotherapie und bei circa 25% bis 30% während einer ICI-Kombinationstherapie auf. Zudem zeigt sich auch ein erhöhtes Auftreten von hepatischer Toxizität bei einer onkologischen Kombinationstherapie bestehend aus ICI und klassischer zytostatischer Chemotherapie.

Im Falle einer immunvermittelten Hepatitis Grad 1 (GOT oder GPT > ULN bis < 3x ULN; ULN = upper limit of normal) wird eine Überwachung der Leberenzyme im Intervall von 7-14 Tagen empfohlen. Die ICI-Therapie kann fortgeführt werden. Bei einer immunvermittelten Hepatitis Grad 2 (GOT oder GPT > 3x ULN bis < 5x ULN) sollte die ICI-Therapie vorübergehend pausiert werden. Eine systemische Therapie mit systemischen Glukokortikoiden kann in Betracht gezogen werden bei ausbleibender Rekonvaleszenz der Transaminasen unter Therapiepause. Patienten mit immunvermittelter Hepatitis Grad 3 (GOT oder GPT > 5x ULN bis < 20x ULN) oder Grad 4 (GOT oder GPT > 20x ULN) wird eine stationäre Überwachung sowie die Einleitung einer Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (1-2 mg/kg/Tag) empfohlen. Bei Grad 3 bzw. 4 Toxizität wird ein dauerhaftes Absetzen der ICI empfohlen.

Fallreport Der 43-jährige Patient stellte sich in unserer gastroenterologisch-onkologischen Ambulanz zur Therapie eines Magenkarzinoms im UICC-Stadium II B vor (TNM: uT3, uN+, cM0). Nach Vorstellung in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz wurde bei resektablen Befund eine neoadjuvante Systemtherapie empfohlen. Histologisch zeigte sich ein mittel- bis niedrigdifferenziertes Adenokarzinom. In der weiteren prädiagnostischen Diagnostik zeigte sich ein erhöhter Combined Positive Score (CPS) von 25 bei gleichzeitig bestehender Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high, Verlust von MLH1 und PMS2). Wir initiierten eine neoadjuvante Immuntherapie mit Nivolumab/Ipilimumab als individuelles Therapiekonzept analog der GERCOR NEONIPGA-Studie (NCT04006262, Phase II). In Analogie zu diesem Studienprotokoll erfolgte eine Therapie mit Nivolumab (240 mg, Q2w, 6x) und Ipilimumab (1 mg/kgKG, Q6w, 2x). Zu Therapiebeginn zeigten sich laborchemisch keine Hinweise auf eine vorbestehende Leberzellschädigung. Eine hepatische Grunderkrankung war nicht vorbekannt. Die Transaminasen zeigten sich zu Therapiebeginn normwertig (GOT 18 U/l, GPT 16 U/l). Nach der initialen Gabe von Ipilimumab/Nivolumab zeigte sich bereits ein leichter Anstieg der Transaminasen (GOT 42 U/l, GPT 55 U/l). Nach 6 Wochen zeigte sich eine Transaminasenerhöhung im Sinne einer CTC Grad 2 Toxizität (GOT 62 U/l, GPT 152 U/l). Der Patient zeigte sich diesbezüglich asymptomatisch. In der weiteren differentialdiagnostischen Abklärung ergab sich sonographisch kein Hinweis auf eine Leberschädigung, einen Tumorprogress oder Defizite in der Leberperfusion. Serologisch ergab sich kein Hinweis auf eine aktive Virushepatitis (Ausschluss Hepatitis B, C, E, A, CMV-Infektion, EBV-Infektion, HHV6-Infektion, Adenovirus-Infektion). In Zusammenschau der Befunde und auf Grund des zeitlichen Zusammenhanges gingen wir von einem irAE aus. Mit dem Patienten wurde sowohl eine Unterbrechung der Therapie sowie eine Fortführung diskutiert. Auf Grund des hohen Therapiedruckes in der neoadjuvanten Therapieintention entschieden wir uns zur Therapiefortführung. Eine systemische immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden erachten wir als nicht sinnvoll auf Grund der antagonistischen Effekte einer Immunsuppression sowie einer Aktivierung des Immunsystems durch die ICI. Nach entsprechender Aufklärung des Patienten entschieden wir uns für die Einleitung einer off-label Therapie mit Budesonid (initial 9 mg pro Tag). Wir könnten keine Nebenwirkungen der Therapie mit Budesonid nach Therapiebeginn dokumentieren. Die Transaminasen zeigten sich bereits nach 2 Wochen deutlich regredient und nahezu normwertig (GOT 31 U/l, GPT 51 U/l). Nach weiteren 2 Wochen zeigten sich die Transaminasen unter Fortführung der kombinierten ICI vollständig normalisiert (GOT 30 U/l, GPT 36 U/l). Im präoperativen Intervall begannen wir mit einem Ausschleichen von Budesonid (Reduktion der Tagesdosis um 3 mg alle 2 Wochen), worunter sich die Transaminasen weiterhin normwertig zeigten. Die Therapie mit Budesonid konnte innerhalb von 4 Wochen vollständig beendet werden. Hinsichtlich der Tumorkontrolle zeigte

sich eine exzellente Kontrolle mit kompletter klinischer Remission (cCR) im präoperativen Staging.

Diskussion Eine Immuntherapie-assoziierte Hepatitis ist eine relativ häufige Nebenwirkung einer ICI. Aktuelle Leitlinien empfehlen den Einsatz einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden ab einer CTC Toxizität Grad 3. Bei CTC Toxizität Grad 2 besteht eine „Kann“-Indikation. Eine Therapie mit Budesonid wird hier aktuell in keiner der etablierten Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlen. Der Einsatz von systemischen Glukokortikoiden erfordert eine Therapieunterbrechung der ICI, vor allem auf Grund der antagonistischen Wirkung der systemischen immunsuppressiven Wirkung der intravenösen Glukokortikoidtherapie und der immun-stimulierenden ICI-Therapie. Budesonid als „lokal“ wirkendes Glukokortikoid bietet eine Option der zielgerichteten immunsuppressiven Wirkung bei Immuntherapie-assoziierte Hepatitis. In der Therapie der Autoimmunhepatitis (AIH) besteht eine Zulassung für die Therapie mit Budesonid mit guter Evidenzlage und entsprechender Zulassung durch die EMA. Inwiefern die Einleitung einer systemischen immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit Immuntherapie-assoziierte Hepatitis einen Einfluss auf die Tumorkontrolle hat, ist unklar. Zudem bedingt der Einsatz einer systemischen Glukokortikoidtherapie ein zeitintensives Tapering (Ausschleichen) der immunsuppressiven Therapien. Mit Budesonid besteht die Möglichkeit einer gezielten immunsuppressiven Wirkung zur Therapie der Immuntherapie-assoziierten Hepatitis ohne wesentliche Affektion der Immun-modulierenden Wirkung der ICI bezüglich der Tumorthherapie. Unklar ist, inwiefern eine Therapie mit Budesonid bei höhergradiger immunvermittelter Hepatitis (Grad 3 oder 4) wirkt. Daten aus Leberbiopsien zeigen interessanterweise, dass eine Immunvermittelte-Hepatitis unter Anti-PD-1-Inhibitoren, Anti-CTLA-4-Inhibitoren und AIH unterschiedliche histologische Befunde aufweist.

Schlussfolgerung Alle Patienten unter Therapie mit ICI sollten vor jedem Behandlungszyklus routinemäßig laborchemische Kontrollen der Leberwerte (Transaminasen, alkalische Phosphatase, gamma-GT, Bilirubin) erhalten. Ab einer Grad 2 immunvermittelten Hepatitis wird nach aktuell gültigen Leitlinien eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden empfohlen. Die Anwendung von Budesonid zur Behandlung der immunvermittelten Hepatitis stellt auf Grund des hohen First-pass-Effekt und den damit einhergehenden geringen systemischen (Neben-)Wirkungen eine attraktive alternative Therapieoption dar. Der geringe systemische immunsuppressive Effekt von Budesonid sowie das vergleichsweise einfache Ausschleichen, erleichtern zudem das Management der weiteren ICI-Therapie hinsichtlich Therapiefortführung bzw. -wiederaufnahme. In Zukunft sollten weitere klinisch Studien zum Einsatz von Budesonid bei immunvermittelter Hepatitis durchgeführt werden, insbesondere auf Grund des häufigen Auftretens von irAEs der Leber unter ICI.

F4 Übelkeit, Erbrechen und Durchfall nach zweiter Hepatitis A-Impfung

Autor R.S. Görtz

Institut B·A·D-Gesundheitszentrum Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764107

Einleitung Die Hepatitis A-Impfung wird im allgemeinen nebenwirkungsarm (Schmerzen an der Einstichstelle 60%, Kopfschmerzen 15%) durchgeführt, [1] um eine akute Hepatitis und mögliche, komplikative Verläufe zu verhindern. Im vorliegenden Fall berichtete eine 20-jährige Beschäftigte aus einer Kindertagesstätte akut von Übelkeit und Durchfällen nach zweiter Hepatitis A-Impfung, die schließlich nach 2 Wochen rückläufig waren.

Ergebnisse Eine 20-jährige Auszubildende in der vorschulischen Kinderbetreuung stellte sich zur Hepatitis A-Verlaufsimpfung im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Vorsorge vor. Die Erstimpfung 10 Monate zuvor war beschwerdefrei vertragen worden. Vorerkrankungen wurden verneint. Das Stuhlverhalten war bis dato eher obstipativ.

Nach intramuskulärer Injektion von „Havrix 1440“ kam es in der folgenden Nacht zu Magenkrämpfen, Übelkeit, Erbrechen und wässrigem Durchfall mit Kreislaufbeschwerden. Eine Nahrungsaufnahme war nur eingeschränkt mög-

lich. Nach begonnener Selbstmedikation mit Dimenhydrinat und Racecadotril stellte sie sich im Verlauf in der Notfallpraxis und beim Hausarzt vor. Die symptomatische Therapie wurde fortgeführt.

Erst nach 2 Wochen kam es zu einer Ausheilung der Beschwerden. Weitere Fälle mit Durchfallerkrankungen hat es in der Kindertagesstätte in diesem Zeitraum nicht gegeben.

Zusammenfassung Die Hepatitis A-Impfung wird von der ständigen Impfkommission (STIKO) Personen mit erhöhtem arbeitsbedingtem Expositionsrisiko u.a. bei Tätigkeiten in Kindertagesstätten empfohlen [2]. Der monovalente Hepatitis A-Impfstoff ist für Personen ab ≥ 16 Jahren zugelassen und wird zweimal im Abstand von 6-12 Monaten appliziert. 95 % der Geimpften sind nach 30 Jahren noch seropositiv. [3]

Gastrointestinale Beschwerden werden (wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen) werden in der Fachinformation als häufig (≥ 1 bis $< 10\%$) klassifiziert [3]. Als weitere Nebenwirkungen werden u.a. Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit und nach Markteinführung u.a. Anaphylaxie und Erhöhung der Leberenzymwerte genannt.

Dieser Fall mit temporären Nebenwirkungen nach Hepatitis A-Zweitimpfung macht darauf aufmerksam, bei unklaren Durchfällen an die Impfanamnese zu denken und mögliche Nebenwirkungen vor Hepatitis A-Impfung anzusprechen bzw. darüber aufzuklären.

Literatur

- [1] Sanchez MC. Hepatitis A and B Vaccination in the United States. Rhode Island Medical Journal 2020; 44–46
- [2] Empfehlungen der ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2022. RKI Epidemiolog. Bulletin 2022; 4: 9. doi:10.25646/9285.3
- [3] Fachinformation. Havrix 1440 GSK 2021; 1–9

F5 Zwei Patienten mit lebensbedrohlichen Knollenblätterpilzvergiftung: Plasmaseparation als "bridge to recovery" bei schweren Blutungen

Autoren Petra Stöckert¹, Andreas Brosig², Alexander Mehr¹, Sophia Rusch¹, Karsten Gülow¹, Arne Kandulski¹, Martina Müller-Schilling¹, Stephan Schmid¹

Institute Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Regensburg; Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0043-1764108

Einleitung Die Digitalisierung und die ubiquitäre Verfügbarkeit von digitalen Medien birgt nicht ausschließlich Vorteile. Unerfahrene Pilzsammler nutzen entsprechende APPs zur Pilzidentifizierung und verzehren Waldpilze in falscher Sicherheit. So häufen sich derzeit zu lebensbedrohlichen Knollenblätterpilzvergiftungen (*Amanita phalloides*). Zu Symptomen kommt es erst mit einer Latenzzeit, so dass Patienten oft keinen Zusammenhang mit dem Pilzverzehr sehen und die Diagnosestellung erheblich verzögert werden kann.

Material und Methodik Es erfolgte eine retrospektive Analyse von zwei Patientenfällen mit lebensbedrohlichen Knollenblätterpilzvergiftung, welche im Herbst 2022 auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Regensburg hospitalisiert waren.

Ergebnisse Beide Patienten entwickelten 6-8h nach der Pilzmahlzeit ausgeprägte gastrointestinale Symptomatik und stellten sich mit einer deutlichen Latenzzeit zum Verzehr der Pilze in der Notaufnahme vor (Patient A 72h/ Patient B 40h). Bei Patient A kam es anschließend führend zu einer deutliche Vigilanzminderung (GCS 7) im Sinne einer hepatischen Enzephalopathie bei Leberversagen. Laborchemisch zeigten sich erhöhten Transaminasen (GOT 628U/l, GPT 1934U/l) und kompromittierten Gerinnungsparametern (INR 1,97). Es erfolgte eine Schutzintubation, ein cCT ergab keinen wegweisenden pathologischen Befund. Bei Patient B traten neben stark erhöhten Transaminasen (GOT 2590U/l, GPT 3119U/l) und einer kompromittierten Gerinnung (INR 2,1) eine deutliche

Kraftminderung sowie Krämpfe in Armen und Beinen auf. Bei beiden Patienten erfolgte eine sofortige Therapie mit Silibinin und N-Acetylcystein. Der Knollenblätterpilz enthält als toxische Substanzen Phallotoxine und Amatoxine. Während die Phallotoxine kaum resorbierbar sind, unterliegen die Amatoxine dem enterohepatischen Kreislauf und führen zum oft letalen Leberversagen. Mit Silibinin wird der enterohepatische Kreislauf der Amatoxine (v.a. alpha-Amanitin) durchbrochen, um eine weitere hepatische Schädigung zu unterbinden. Präemptiv wurden Vorbereitungen zur Listung für eine Lebertransplantation durchgeführt (Patient A: labMELD 21; Patient B: labMELD 33). Die King´s College Kriterien wurden von beiden Patienten noch nicht erfüllt (Patient A und B jeweils 2/5 Kriterien). Bei Patient A zeigte sich die bereits früh hepatische Enzephalopathie als führendes Symptom. Im Verlauf zeigten sich zunächst die Transaminasen fallend bei noch steigendem Bilirubin (maximal 11,2mg/dl). Zudem erholte sich der INR langsam. Patient B zeigte bereits initial deutlich höhere Transaminasen, bei nur mäßigen neurologischen Symptomen. Zudem traten im Verlauf massive diffuse Haut und Schleimhautblutungen auf. Daher erfolgte eine wiederholte therapeutische Plasmaseparation (Austausch des 1,3-fachen Plasmavolumens) um lebensbedrohliche Blutungs-komplikationen zu vermeiden. Nach einigen Tagen zeigten sich sowohl Transaminasen als auch INR rückläufig und der tägliche Plasmaaustausch konnte wieder beendet werden. Eine Lebertransplantation war bei beiden Patienten nicht nötig.

Zusammenfassung Der Vergleich der beiden Patientenfälle zeigt, dass eine schnelle Diagnosestellung und Therapie entscheidend ist, um einen letalen Verlauf einer Knollenblätterpilzvergiftung abzuwenden. Zudem kann die Symptomatik wie bei den vorgestellten Patienten unterschiedliche Ausprägungen haben. Dies mannigfaltige Bild ist ein wichtiger Punkt, der die Diagnose erschweren kann. Zudem führt der zeitverzögerte Eintritt der Symptome oft dazu, dass die Patienten keinen Zusammenhang mit dem Pilzverzehr sehen und diesen erst auf explizites Nachfragen angeben. Bei führenden neurologischen Symptomen wird eine Intubation nötig, bis die hepatische Enzephalopathie gebessert ist. Zudem stellt bei zunehmendem Leberversagen eine therapeutische Plasmaseparation eine ausgezeichnete Option zur überbrückenden Therapie dar, um lebensbedrohliche Blutungen zu vermeiden. Als ultima ratio bleibt eine Lebertransplantation. Daher sollte die Therapie einer Knollenblätterpilzvergiftung an einem Zentrum mit entsprechender Expertise einer Transfusionsmedizin und der Möglichkeit der Listung zur Lebertransplantation erfolgen.

F6 Leberabszess nach Fremdkörperingestion

Autoren I. Blankenburg¹, S. Schleder², N. Weigert¹

Institute I. Medizinische Klinik, Klinikum Straubing; Institut für Radiologie, Klinikum Straubing

DOI 10.1055/s-0043-1764109

Anamnese Wir berichten über einen 56-jährigen Patienten, der sich 6 Tage nach akzidenteller Ingestion eines Zahnstochers mit neu aufgetretenen, rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und Schüttelfrost stationär vorstellte.

Befunde Klinisch zeigte sich ein druckdolentes Abdomen. Laborchemisch lagen deutlich erhöhte Infektparameter vor. Sonographisch ergab sich bei Aufnahme kein richtungsweisender Befund. Radiologisch war keine freie Luft im Abdomen nachweisbar. In der initialen ÖGD ließ sich der Zahnstocher nicht auffinden. Zur weiteren Abklärung wurde eine CT des Abdomens durchgeführt. Hier stellte sich eine 3,4 x 1,6 x 3 cm messende, abszessverdächtige Raumforderung im Segment V der Leber dar. Dieser Befund konnte sonographisch bestätigt werden. In der MRT des Abdomens konnte ein Fistelgang zwischen dem Abszess und dem postpylorischen Duodenum dargestellt werden; ein Fremdkörper war jedoch nicht nachweisbar. In einer unmittelbar anschließend erneut durchgeführten ÖGD wurde der Zahnstocher im Magen aufgefunden und geborgen; des Weiteren zeigte sich im Duodenum eine eitrig belegte Fistelöffnung.

Verlauf Die bereits initial eingeleitete, kalkulierte antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam wurde intravenös über 6 Tage durchgeführt. Hierunter waren die Infektparameter rückläufig. Auf Grund der geringen Größe des Ab-

szesses entschieden wir uns gegen eine Drainage. Die antibiotische Therapie wurde auf Amoxicillin/Clavulansäure oralisiert und für weitere 13 Tage fortgesetzt. Der Leberabszess zeigte sich in der sonographischen Kontrolle nach 2 Wochen deutlich regredient. Der Patient blieb klinisch beschwerdefrei.

Diagnose Leberabszess durch Zahnstocheringestion mit duodeno-hepatischer Fistelbildung und anzunehmender Migration des Zahnstochers zurück in den Magen

Zusammenfassung Eine Fremdkörperingestion ist eine seltene Ursache für die Ausbildung eines pyogenen Leberabszesses. Am häufigsten finden sich bei Erwachsenen Fischgräten, Zahnstocher und Hühnerknochen [1]. Die Diagnosestellung ist häufig herausfordernd, da die Ingestion oft unbemerkt erfolgt und die klinische Symptomatik meist unspezifisch ist [2]. Die Therapie beruht auf der Entfernung des Fremdkörpers, einer antibiotischen Therapie mit breitem Spektrum und – je nach Größe des Befundes – einer Abszessdrainage [3].

Literatur

[1] Chong LW, Sun CK, Wu CC, Sun CK. Successful treatment of liver abscess secondary to foreign body penetration of the alimentary tract: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (13): 3703–11. doi:10.3748/wjg.v20.i13.3703 PMID: 24707157; PMCID: PMC3974541

[2] Basin M, Dimmer A, Abramyan S, Tewari SO, Lucia A. Percutaneous extraction of metallic foreign body from pyogenic liver abscess. *J Surg Case Rep* 2022; 2022 (8): rjac349. doi:10.1093/jscr/rjac349 PMID: 35967835; PMCID: PMC9371894

[3] Sim GG, Sheth SK. Retained Foreign Body Causing a Liver Abscess. *Case Rep Emerg Med* 2019; 2019: 4259646. doi:10.1155/2019/4259646 PMID: 31934467; PMCID: PMC6942747

F7 Ein ungewöhnlicher Rektumpolyp

Autoren K. Koch¹, K. Moeller¹, M. Götzberger¹, M. Blöching¹, V. Brand², M. Kremer³, M. Dollhopf¹

Institute Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, München Klinik Neuperlach; München; Facharztzentrum München Martinsried; Institut für Pathologie, München Klinik Neuperlach, München

DOI 10.1055/s-0043-1764110

Anamnese Im Juli 2022 stellte sich ein 68-jähriger Patient in unserer Abteilung zur endoskopischen Submukosadisektion (ESD) eines ambulant diagnostizierten 4 cm großen Rektumpolypen vor. Die Indexkoloskopie war im Rahmen der Vorsorge erfolgt, bei der zusätzlich mehrere kleine tubuläre Adenome mit LIN endoskopisch entfernt worden waren. Der Rektumpolyp wurde dabei nicht biopsiert, um die Abtragung nicht zu erschweren. Der Patient war beschwerdefrei, insbesondere traten keine Blutungen, Schmerzen oder Stuhlnunregelmäßigkeiten auf. Als Vordiagnosen waren ein Vorhofflimmern, eine arterielle Hypertonie sowie ein Herpes Zoster bekannt.

Diagnostik In der Planungsuntersuchung für die ESD fand sich unmittelbar postanal die flachpolypoide Läsion (Paris-Klassifikation IIa), die sich unter Weißlicht nicht klassisch adenomtypisch darstellte, jedoch in der Chromendoskopie zumindest partiell ein adenomverdächtiges Drüsenmuster aufzuweisen schien. Es wurden Biopsien entnommen, die histologisch Schleimhaut des Magenkorpus ergaben. Eine Probenverwechslung innerhalb der Pathologie wurde ausgeschlossen. Auch in Anbetracht der Diskrepanz zwischen Endoskopie und Biopsie erfolgte eine One-Piece-ESD mit R0-Resektion der Läsion. Histologisch handelte es sich um eine Magenschleimhautheterotopie (MSH) ohne Dysplasie. Aufgrund der benignen Histologie und der vollständigen Entfernung war keine lokale Befundkontrolle notwendig und die nächste Koloskopie kann zur leitliniengerechten Polypennachsorge ambulant durchgeführt werden.

Diskussion Eine MSH im Rektum ist ein ungewöhnlicher Befund. Diese können an allen Stellen des Gastrointestinaltrakts auftreten, wobei die Läsionen am häufigsten im Ösophagus zu finden sind. MSHs im Rektum sind bisher nur bei wenigen, zumeist jüngeren Patienten beschrieben und häufig mit weiteren angeborenen Fehlbildungen assoziiert. Die Läsionen werden häufiger bei Männern diagnostiziert, das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose liegt bei 21

Jahren. Ursächlich wird von einer Fehldifferenzierung entodermaler Stammzellen ausgegangen.

Der erste Fall einer Magenschleimhautheterotopie im Rektum wurde 1939 von Ewell und Jackson beschrieben. Bis 2022 gab es 94 beschriebene Fälle in der Literatur. Der Befund ist klinisch relevant, da MSHs zu Blutungen, abdominalen Schmerzen sowie Diarrhoen führen können. Zudem können sie potentiell maligne entarten, wobei das Risiko hierfür ungewiss ist. Einige der Patienten in den beschriebenen Fallbeispielen wurden mit Protonenpumpeninhibitoren therapiert. Diese Therapie kann zu einer Symptomverbesserung führen, allerdings führt sie nicht zu einer Rückbildung der Schleimhautheterotopie. Daher wird bei klinischen Beschwerden, eine endoskopische Resektion mittels EMR oder ESD empfohlen.

F8 Diagnostische Herausforderungen bei der alveolären Echinokokkose – Fallbeispiel einer „zentralen Verjauchung“

Autoren Sebastian Zundler¹, Julia Fürst¹, Francesco Vitali¹, Marc Saake², Roland Lang³, Giuseppe Valenza³, Stephan Ellmann², Marcel Vetter¹, Markus F. Neurath¹, Deike Strobel¹

Institute Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen; Institut für Radiologie, Universitätsklinikum Erlangen; Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Erlangen

DOI 10.1055/s-0043-1764111

Einleitung Die alveoläre Echinokokkose ist durch eine Infektion mit *Echinococcus multilocularis* bedingt und befällt bevorzugt die Leber [1]. Das morphologische Erscheinungsbild ist vielgestaltig, in vielen Fällen erfolgt die Diagnose daher erst verspätet [2]. Eine kurative Therapie ist in der Regel nur chirurgisch möglich [3].

Material und Methodik Wir beschreiben den Fall und die sonographischen und radiologischen sowie mikrobiologischen Befunde eines Patienten mit alveolärer Echinokokkose.

Ergebnisse Ein 55-jähriger Patient aus dem Raum Oberfranken stellte sich mit schmerzlosem Ikterus in unserer Notaufnahme vor. In der Vorgeschichte war 2010 als Zufallsbefund eine echoreiche Raumforderung im rechten Leberlappen detektiert worden und im MRT und der kontrastverstärkten Sonographie als sklerosiertes Hämangiom gewertet worden. Verlaufskontrollen des damals asymptomatischen Patienten bis einschließlich 2014 ergaben keinen Befundwandel. Eine externe Echinokokken-Serologie im Jahr 2010 war negativ, retrospektiv konnten noch vom Heilpraktiker erhobene langjährig deutlich erhöhte IgE-Werte eruiert werden.

In der aktuellen sonographischen Diagnostik zeigte sich eine beinahe den gesamten rechten Leberlappen einnehmende und die zentralen Gallengänge komprimierende Raumforderung. Diese war überwiegend liquide und zeigte einen unregelmäßig begrenzten echoreichen Randsaum ohne Aufnahme von Ultraschallkontrastmittel. In der Computertomographie korrespondierte dies zu einem inhomogen verkalkten Rand und wasserisodensem Zentrum. In Kenntnis der Vorbefunde dachten wir zunächst differentialdiagnostisch an eine Einblutung in das vorbeschriebene Hämangiom oder einen Abszess. Vor dem Hintergrund der negativen externen Echinokokken-Serologie fiel die Entscheidung zur diagnostischen sonographisch gesteuerten Punktion. Hierbei wurden 80ml einer milchigen (nicht eiertypischen) Flüssigkeit aspiriert. Mikroskopisch zeigten sich Leukozyten, jedoch keine Bakterien oder Parasiten. Eine bakterielle PCR war negativ.

Nach Re-Evaluation aller vorliegenden Befunde begannen wir zu diesem Zeitpunkt eine kalkulierte Therapie mit Albendazol. Letztendlich gelang aus dem Aspirat molekularbiologisch der Nachweis von *Echinococcus multilocularis*, die erneut bestimmte Echinokokken-Serologie war hoch positiv. Nach Punktion fiel das Bilirubin sukzessive ab, die linksseitige intrahepatische Cholestase verschwand. Der Patient gab eine deutliche Besserung des klinischen Zustandes an. Nach sechstägigem stationärem Aufenthalt konnte der Patient entlassen werden. Im Rahmen ambulanter Nachkontrollen war der Patient unter Fortführung der

Albendazol-Therapie vollkommen beschwerdefrei, ein MRT zeigte eine geringe Größenregredienz der Läsion. Die Empfehlung zur chirurgischen Vorstellung mit der Frage nach Resektabilität wurde vom Patienten bislang nicht realisiert.

Zusammenfassung Der geschilderte Fall zeigt die Fallstricke in der Diagnose der alveolären Echinokokkose auf. Die retrospektiv 2010 gestellte Fehldiagnose eines sklerosierten Hämangioms in zwei bildgebenden Verfahren mit 4-jähriger Befundkonstanz im Verlauf belegt die schwierige Differentialdiagnose der alveolären Echinokokkose als „Chamäleon der Bildgebung“. Das konkrete Erscheinungsbild ist in der aktuellen Literatur selten und wurde von dem deutschen Internisten und Pathologen Friedrich Theodor Frerich (1819–1885) als „zentrale Verjauchung“ beschrieben [4]. Eine bei Kenntnis der Diagnose nach allgemeiner Auffassung nicht indizierte Intervention [2] trug hier zur Diagnosestellung bei und führte zu einer deutlichen Symptomverbesserung.

Literatur

- [1] Deplazes P, Rinaldi L, Alvarez Rojas CA et al. Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. *Adv Parasitol* 2017; 95: 315–493. doi:10.1016/bs.apar.2016.11.001
- [2] Kratzer W, Weimer H, Schmidberger J. Echinococcosis: a Challenge for Liver Sonography. *Ultraschall Med* 2022; 43: 120–45. doi:10.1055/a-1694-5552
- [3] Bresson-Hadni S, Spahr L, Chappuis F. Hepatic Alveolar Echinococcosis. *Semin Liver Dis* 2021; 41: 393–408. doi:10.1055/s-0041-1730925
- [4] Wermke W. Sonographische Differenzialdiagnose – Leberkrankheiten: Lehrbuch und systematischer Atlas; Grauwertbild, Farb-/Power-Doppler, gepulster Doppler, Echosignalverstärker. Deutscher Ärzteverlag 2006

F9 Eine seltene Ursache für Bauchschmerzen

Autoren A. Lewerenz, N. Ostrowitzki, H. Bauer

Institut Klinikum Traunstein

DOI 10.1055/s-0043-1764112

Einleitung Bauchschmerzen stellen einen der häufigsten Aufnahmegründe in der interdisziplinären Notaufnahme dar. Dieser Artikel beleuchtet eine seltene Ursache für dieses häufige Symptom.

Anamnese Eine 31-jährige Patientin stellte sich am 29.9.20 mit Bauchschmerzen, rez. Erbrechen sowie Obstipation seit 5 Tagen vor. Die Schmerzen seien diffus und würden in die Flanken ziehen. In der Vorgeschichte berichtete die Patientin über mehrfache Zystitiden (anamnestisch häufige antibiotische Therapie ohne Diagnosesicherung über Urinstatus). Daher wurde bei v.a. einen erneuten Harnwegsinfekt vor 7 Tagen eine Therapie mit Cotrimoxazol durch den Hausarzt begonnen.

Am 25.9. war bereits aufgrund der gleichen Beschwerdesymptomatik eine Vorstellung in der Notaufnahme eines anderen Krankenhauses erfolgt. Aufgrund der Persistenz der Beschwerden erfolgte am 28.9., dem Vortag der letzten stationären Aufnahme, die erneute Vorstellung der Patientin in der Notaufnahme unseres Hauses. Hier war nach Basisdiagnostik die Fortführung der antibiotischen Therapie bei kompliziertem Harnwegsinfekt sowie die symptomatische Therapie mit Metamizol und ein ambulantes Vorgehen empfohlen worden.

Anamnestisch war es in der Vergangenheit immer wieder zu selbstlimitierenden Bauchschmerzepisoden gekommen. Eine ambulante gynäkologische Untersuchung am Vortag der Aufnahme hatte sich unauffällig gezeigt. Es bestand Zustand nach zweimaliger Abrasio und einmaliger Sectio mit Geburt eines gesunden Kindes 2019.

Zur weiteren Abklärung erfolgte letztlich die stationäre Aufnahme in die gastroenterologische Abteilung des Klinikum Traunstein.

Befunde In der körperlichen Untersuchung präsentierte sich eine leicht übergewichtige Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand. Die Vitalparameter bei Aufnahme zeigten sich im Normalbereich stabil. Es bestand ein diffuser Bauch- und Druckschmerz mit Ausstrahlung in die Flanken. Der Auskultationsbefund für Herz und Lunge war unauffällig. Die Patientin gab keine Dysurie oder Schüttelfrost an. Es bestand kein Fieber.

Das Aufnahmelabor zeigte eine Leukozytose ($19000 \times 10^9/l$) bei normwertigem CRP. Weiterhin fiel eine Hyponatriämie von 125 mmol/l sowie eine leicht erhöhte GPT (37 U/L) bei ansonsten normalen Laborparametern auf. In der Urindiagnostik zeigte sich eine geringe Erythrozyt- und Leukozyturie. Die COVID 19 PCR und β -HCG waren negativ.

Ein gynäkologisches- und allgemeinchirurgisches Konsil war unauffällig.

Zum Ausschluss einer Nephrolithiasis waren bereits ein unauffälliges Abdomensonogramm und ein nativ CT in der Notaufnahme erfolgt.

Verlauf Im initialen stationären Verlauf wurde eine symptomatische Therapie mit Novalgin und Flüssigkeitssubstitution begonnen. Zur Abklärung der Bauchschmerzen erfolgte eine Abdomensonographie, ÖGD und Koloskopie ohne wegweisenden pathologischen Befund.

Auf der Normalstation klagte die Patientin dann erneut über stärkste kolikartige Bauchschmerzen. Im Labor zeigte sich eine Aggravierung der schon initial bestehenden Hyponatriämie ($125 > 118$ mmol/l) sowie eine respiratorische Alkalose, die als Reaktion auf eine schmerzbedingte Hyperventilation gewertet wurde. Mittels Metamizol, Piritramid und Lorazepam konnten die Schmerzen und die Agitation der Patientin beherrscht werden. Bei im Rahmen der Schmerzsymptomatik leicht ansteigenden Cholestaseparametern konnte eine Cholelithiasis mit EUS ausgeschlossen werden. Bei während des stationären Verlaufs bestehenden hypertensiven RR Werten wurde außerdem eine Therapie mit Ramipril begonnen.

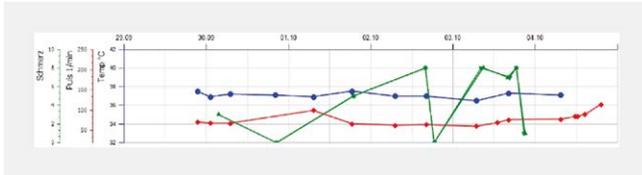
Am 4.10., dem 5. Tag nach Aufnahme wurde die Patientin durch die Pflege abends in ihrem Bett aufgefunden. Beim Eintreffen des Dienstarztes präsentierte sich eine somnolente Patientin ohne adäquate Reaktion auf Ansprache. Ein notfallmäßiges CCT ergab keine Pathologie. Die Patientin wurde auf die medizinische Intensivstation verlegt. Eine Laborabnahme offenbarte eine schwere Hyponatriämie 107 mmol/l mit kombinierter respiratorischer und metabolischer Alkalose, sowie eine deutlich ausgeleitete CK (70000U/l). Die Urinindices ergaben den Verdacht auf das Vorliegen eines SIADH. Nebenbefundlich zeigte sich ein Zungenbiss. Es wurde der Verdacht auf eine schwere Hyponatriämie mit dadurch induziertem Krampfanfall gestellt. Unter intensivmedizinischem Setting erfolgte der langsame Natriumausgleich (nicht mehr als 10 mmol/Tag) sowie die Glucosezufuhr. Ein MRT Schädel und eine Liquordiagnostik waren ebenfalls unauffällig. Der Urin zeigte sich nach DK Anlage im Urinbeutel unter Lichteinfall deutlich nachdunkelnd.

Bei weiterhin unklarer Ursache wurde neben anderen möglichen Differentialdiagnosen der Verdacht auf eine akute intermittierende Porphyrie mit akutem Schub gestellt. Daher wurde die erweiterte Labordiagnostik mit Bestimmung von Porphobilinogen (PBG), delta-Aminolävulinäure (ALA) im Urin, sowie Porphyrine im Stuhl eingeleitet. Diese konnte den klinischen Verdacht im weiteren Verlauf bestätigen.

Bereits vor Diagnosestellung wurde bei hochgradigem Verdacht die kausale Therapie mit Hämin Arginat (25mg/d) über ZVK begonnen (5.10-9.10.). Über die weiteren Tage klarte die Patientin zunehmend auf. Am 15.10. konnte eine Verlegung auf die Normalstation ohne fokales neurologisches Defizit mit ausgeglichenen Laborparametern erfolgen.

Der gesamte Verlauf, die Symptome, sowie die beschriebene Vorgeschichte erhärtete die Diagnose einer akuten hepatischen Porphyrie mit Unterform einer akuten intermittierenden Porphyrie.

Diskussion Den primären hereditären Porphyrien liegt eine Stoffwechselstörung mit meist verminderter Funktion von Enzymen der Häm-Biosynthese zugrunde, die zu einer Akkumulation von Porphyrinen und Häm-Vorläuferstufen führt [1]. Das Häm stellt einen entscheidenden funktionellen Bestandteil des Hämoglobins, Myoglobins, Enzymen und Zytosomen der Mitochondrien dar. Damit ist es ubiquitär vorhanden und spielt eine entscheidende Rolle in vielen Stoffwechselwegen. Es wird überwiegend im Knochenmark und zu einem kleineren Teil in der Leber synthetisiert (► **Abb. 1**).



► **Abb. 1** Schmerzdokumentation der Patientin anhand der VAS Skala (grüne Kurve).



► **Abb. 2** Natriumverlauf im Serum.

Die Einteilung der Störung kann klinisch anhand der Form ihres Auftretens in akut und chronisch, sowie anhand des Ursprungs der hereditären Porphyrien in erythroetisch und hepatisch erfolgen. Für die klinische Diagnostik der hereditären Formen kann außerdem anhand des Symptombildes (cutane Manifestation mit Anreicherung von Porphyrinen in der Haut und daraus resultierender Fotosensibilität oder nicht) zwischen Porphyria cutanea tarda und einer akuten hepatischen Porphyrie unterschieden werden [2]. Auf dem Weg zum fertigen Häm- Molekül können 8 verschiedene Synthesenzyme betroffen sein [3]. Hieraus ergeben sich für die Diagnostik entscheidende Laborparameter (► **Abb. 2**).

Der zugrundeliegende Fall zeigt das differentialdiagnostische Dilemma zwischen Bauchschmerz als häufiges Aufnahmesymptom und einer damit verbundenen seltenen Erkrankung. Im Fall unserer Patientin führten mehrere unabhängige Faktoren zu einer deutlichen Verschlechterung mit letztlich komplikativem Verlauf.

Bereits in der Vorgeschichte war es zu rezidivierenden Bauchschmerzepisoden gekommen. Diese wurden immer wieder oder zumindest teilweise als Symptome einer Zystitis fehlgedeutet. Zusätzlich zeigte die Patientin im Rahmen der schubhaften Schmerzepisoden für die Porphyrie typische Beschwerden wie hypertensive Blutdruckwerte und ausgeprägte Angstzustände, die sich in Hyperventilation äußerten. Damit wies unsere Patientin die in der Literatur am häufigsten beschriebenen Symptome auf [4, 5]. Außerdem bestand eine schon bei Aufnahme bestehende Hyponatriämie mit sich im Verlauf aggravierenden Befunden (Minimal 107mmol/l) im Rahmen eines häufig bei schweren Porphyrieschüben beobachteten SIADH [6]. In unserem Fall triggerte dies die schwere neurologische Symptomatik mit (stattgefundenem) Krampfanfall und prolongierter Vigilanzminderung (► **Abb. 3**).



► **Abb. 3** Wichtige Symptome der Porphyrie.

Akute Porphyrie-Schübe werden häufig durch Einsatz von Medikamenten getriggert. Die antibiotische Therapie mit Cotrimoxazol und die durch uns eingeleitete symptomatische Therapie mit Metamizol führten zu einer weiteren Verstärkung der Beschwerden. Zusätzlich wurde die Situation durch die Endoskopien zur Ursachenforschung mit strapaziösen abführenden Maßnahmen, langen nüchternen Phasen und emotionalen Stress weiter verschärft [1].

Die in der Literatur empfohlene Therapie mit Hämin, Glucose und NaCl nach erfolgter Diagnosestellung zeigten glücklicherweise auch in unserem Fall ein gutes Ansprechen ohne Auftreten von bleibenden Schäden für die Patientin [2, 3]. Zusätzlich wurden die möglichen Auslöser gemieden bzw. die Medikation auf verträgliche Medikamente umgestellt. Neben der Akut-Therapie steht die umfangreiche Aufklärung der Betroffenen über mögliche Auslöser und der entsprechenden Prävention im Vordergrund (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Porphyriediagnostik.

ALA (Urin;mg/L)	<4,5	18,8+
PBG (Urin;mg/L)	<3	11,09+
Gesamtporphyrine (urin;nmol/g Kreatinin)	<250	1880+
Protoporphyrin (Stuhl;ug/g)	<16	1055+
Koproporphyrin (Stuhl;ug/g)	<6	4,5

Unser Fall offenbart, dass die Porphyrie im klinischen Alltag häufig fehldiagnostiziert wird [7]. Die Diagnosestellung erfolgte über Umwege.

Bei diffusen Bauchschmerzen mit zusätzlich bestehender neurologischer Symptomatik sollte somit immer auch eine Porphyrie mit entsprechender Diagnostik ausgeschlossen werden.

Literatur

- [1] Ramanujam V.S., Anderson K.E. HHS Public Access 2016. doi:10.1002/0471142905.hg1720s86.Porphyria
- [2] Kubisch, U. S. · T. S. 2 · I. Zertifizierte Fortbildung- Porphyrien. *Internist* 2021 · 62937–951 937–951 (2021). doi:10.1007/s00108-021-01066-1
- [3] Stölzel U., Doss M.O., Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology* 2019; 157: 365–381.e4
- [4] Herrick A.L., McColl K.E.L. Acute intermittent porphyria. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol* 2005; 19: 235–249
- [5] Pischik E., Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2009; 55: 72–83
- [6] Isabel Solares, Marta Tejedor, Daniel Jericó, M. M.-C. & Rafael Enríquez de Salamanca, Antonio Fontanellas, A. T.-J. Management of hyponatremia associated with acute porphyria— proposal for the use of tolvaptan. 20–1529 (2020)
- [7] O'Malley R., Rao G., Stein P., Bandmann O. Porphyria: often discussed but too often missed. *Pract. Neurol* 2018; 18: 352–358

F10 Diagnosestellung einer Dünndarmmetastase bei metastasiertem Lungenkarzinom mittels Spiralenteroskopie

Autoren Moritz Schad¹, Rumo Leistner², Rolf Buslei³, Felix Gundling¹

Institute Medizinische Klinik II: Gastroenterologie, Gastroenterologische Onkologie, Hepatologie, Diabetologie, Stoffwechsel, Infektiologie, Klinikum am Bruderwald der Sozialstiftung Bamberg; Medizinischen Klinik IV: Pneumologie, Pneumologische Onkologie, Allergologie und Schlafmedizin; 3 Institut und Praxis für Pathologie, Neuropathologie, Molekulare Diagnostik und Zytologie

DOI 10.1055/s-0043-1764113

Einleitung Lungenkrebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebsart und die häufigste krebisbedingte Todesursache [1]. Fast die Hälfte der Patienten mit primärem Lungenkrebs wird in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert [2]. Symptomatische gastrointestinale Metastasen bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs sind selten und machen 0,17 [1], 0,26 [2],

1,77% [3] oder etwa weniger als 2% der nicht-kleinzelligen Lungenkrebsfälle aus [3–5]. Der Dünndarm ist die häufigste gastrointestinale Metastasierungsstelle für Lungenkrebs [6].

Material und Methodik Bei einem 50 Jahre alten männlichen Patienten wurde 6 / 2022 ein metastasiertes TTF-1 positives Lungenadenokarzinom des linken Oberlappens erstdiagnostiziert (cT4, cN3, cM1c: pulmonal, adr., cerebral, intestinal, ossär; UICC Stadium IVb; Tumor Proportion Score, TPS: 25 %; nicht adressierbare loss-of-function Mutation im KRAS Gen, G12D). Nach 6 Zyklen einer Immunchemotherapie mit Carboplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab wurde bei Pemetrexed – Unverträglichkeit und bildgebend stabile disease situation (CT) die Chemotherapie auf eine Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab umgestellt. Bei V.a. Tumoranämie (Hämoglobinwert: 8 g/dl) erfolgten rezidivierende Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Klinisch berichtete der Patient über Episoden von Teerstuhl. Eine endoskopische Diagnostik war bislang noch nicht erfolgt.

Ergebnisse Im erneuten Staging (CT Thorax-, Abdomen) zeigte sich ein ausgedehnter stenosierender Dünndarmtumor im unteren Jejunalebereich. In der Spiralenteroskopie (Power Spiral, Olympus) war eine langstreckige Tumorstenose mit nekrotischen Anteilen darstellbar. Histologisch waren Anteile einer Metastase des vorbekannten pulmonalen TTF-1-positiven Adenokarzinoms nachweisbar. Angesichts der Blutungsproblematik und sonst stabile disease Situation wurde die Indikation zur operativen Resektion der isolierten Dünndarm-Metastase gestellt.

Zusammenfassung Eine Metastasierung in den Dünndarm geht immer mit einer Metastasierung in andere Organe einher, was darauf hindeutet, dass Dünndarmmetastasen nur in fortgeschrittenen Stadien von Lungenkrebs auftreten [7]. Die Spiralenteroskopie ist eine geeignete Methode zur Diagnostik.

Literatur

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424
- [2] Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N et al. Surgical management of small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Surg Today* 2012; 42: 233–7
- [3] Nishizawa Y, Kobayashi A, Saito N, Nagai K, Sugito M, Ito M et al. Surgical management of small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Surg Today* 2012; 42: 233–7
- [4] Lee PC, Lo C, Lin MT, Liang JT, Lin BR. Role of surgical intervention in managing gastrointestinal metastases from lung cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4314–20
- [5] Yang CJ, Hwang JJ, Kang WY, Chong IW, Wang TH, Sheu CC et al. Gastrointestinal metastasis of primary lung carcinoma: clinical presentations and outcome. *Lung Cancer* 2006; 54: 319–23
- [6] Hu Y, Feit N, Huang Y, Xu W, Zheng S, Li X. Gastrointestinal metastasis of primary lung cancer: an analysis of 366 cases. *Oncol Lett* 2018; 15: 9766–76
- [7] McNeill PM, Wagman LD, Neifeld JP. Small bowel metastases from primary carcinoma of the lung. *Cancer* 1987; 59: 1486–9

F11 Erfolgreiche Laserlithotripsie bei Bouveret-Syndrom

Autoren M. Hemmel¹, C. Stahl¹, G. Deeb², B. Rau², C. Schäfer¹

Institute Medizinische Klinik II, Klinikum Neumarkt i.d.Opf.; 2 Chirurgische Klinik, Klinikum Neumarkt i.d.Opf.

DOI 10.1055/s-0043-1764114

Einleitung Das Bouveret-Syndrom ist eine seltene Form der Gastric outlet obstruction durch die Perforation eines oder mehrerer Gallenkonkremente in das Duodenum durch Bildung einer biliodigestiven Fistel. Ein hoher Dünndarmileus entsteht dabei durch die Verlegung des Duodenums durch ein oder mehrere Konkremente. Betroffen sind meist Patientinnen höheren Alters.

Methodik Eine 73-jährige Patientin wurde mit akuten Schmerzen im Oberbauch sowie schwallartigem Erbrechen stationär aufgenommen. In der CT-Untersuchung des Abdomens konnte bereits die Diagnose eines Bouveret-Syndroms gestellt werden. Anamnestisch war die Patientin mehrfach

konservativ bei Gallenkoliken und Cholezystitis behandelt worden, zuletzt vor 3 Monaten. An Vorerkrankungen ist nur ein insulinpflichtiger Diabetes Mellitus Typ 2 bekannt.[1–3]

Ergebnis Nach Entlastung des Retentionsmagens durch Anlage einer Magensonde konnte der Verschluss im Bereich des Treitz'schen Bandes endoskopisch erreicht werden. Es wurden zunächst multiple Konkremente bis 2cm mit dem Lithotripterkorb und Fangnetz geborgen bevor das ca. 3,5cm durchmessende okkludierende Konkrement erreicht werden konnte.

Nach frustrierten Versuchen mit dem Lithotripterkorb, Ballon und Schlinge den Stein zu bergen, wurde ein Holmium-Laser der Firma Quanta verwendet, da ein Gerät für die elektrohydraulische Lithotripsie wegen Wartungsarbeiten kurzfristig nicht zur Verfügung stand. Der erfolgreiche Einsatz in diesem Zusammenhang wurde in mehreren Fallberichten dokumentiert. Der Einsatz gestaltete sich sehr mühsam, da das Konkrement aus einer sehr harten Schale mit weichem Kern bestand. Das weiche Innere wurde durch die Laserbehandlung zu einer amorphen, klebrigen Masse welche die Kamera des Endoskops nach Sekunden verklebte wodurch das Gerät regelmäßig gesäubert und neu eingeführt werden musste. Mit dieser sehr zeitaufwendigen Prozedur konnte das Konkrement in 2 Hälften zerlegt und mit dem Lithotripterkorb weiter zerkleinert werden, nachdem die Teile in den Magen zurückgezogen wurden. Die Dauer der Untersuchung betrug insgesamt 7h in 2 Sitzungen. Der weitere Verlauf gestaltete sich unauffällig, die Steinreste passierten den Darm ohne weitere Probleme. Für die Patientin wurde in der Folge ein Cholezystektomitermin vereinbart.

Schlussfolgerung Die Therapie eines Bouveret-Syndroms ist endoskopisch gut machbar, wenn auch sehr zeitaufwendig. Bei sehr großen, mit dem Korb nicht fassbaren Konkrementen kann auf den Holmium-Laser zur Lithotripsie zurückgegriffen werden, welcher in diesem sehr seltenen Fall komplikationslos eingesetzt werden konnte.

Literatur

- [1] Goldstein EB et al. – Successful treatment of Bouveret Syndrome using Holmium: YAG Laser Lithotripsy. *The American Surgeon* 2005; 71: 882–885
- [2] Maiss J. et al. – Erfolgreiche Laserlithotripsie einer duodenalen Obstruktion durch einen Gallenstein (Bouveret-Syndrom) mit einem neuartigen frequenzverdoppelten Doppelpuls Nd:YAG-Laser (FREDDY). *Endoskopie heute* 2004; 17–VI10
- [3] AL-Habbal Yahya et al. – Uncommon presentation of a common disease – Bouveret's syndrome: A case report and systematic literature review. *World J Gastrointest Surg* 2017; 9 (1): 25–36

F12 Ein komplizierter Verlauf eines Gallensteinileus

Autoren V. Giller¹, M. Hungbauer², J. Stücker¹, A. Eigler¹

Institute 1 Klinik für Innere Medizin 1, Klinikum Dritter Orden, München; Klinik für Allgemein-, Visceral- und Thoraxchirurgie, Klinikum Dritter Orden, München

DOI 10.1055/s-0043-1764115

Einleitung Klassischerweise entsteht ein Gallensteinileus durch den Durchtritt eines Gallensteins über eine biliodigestive Fistel in den Verdauungstrakt mit Impaktation. In den meisten Fällen liegt eine cholezystoduodenale Fistelung vor. Eine ältere Patientin hat sich mit einem eindrucksvollen Verlauf eines Gallensteinileus in unserer Klinik vorgestellt.

Fallbeschreibung Die 81-jährige Patientin stellte sich selbstständig in unserer Notaufnahme vor. Sie beklagte starkes Sodbrennen, Schmerzen im Unterbauch sowie mehrmaliges Erbrechen. Relevante gastrointestinale Vorerkrankungen bestanden nicht. Die Dauermedikation beschränkte sich auf eine ASS-Einnahme zur Sekundärprophylaxe bei vorbekannter pAVK.

Klinisch und orientierend-sonographisch zeigte sich initial bei Aufnahme kein wegweisender Befund. In einer sonographischen Verlaufskontrolle am Folgetag zeigte sich das Bild eines Dünndarmileus, die Gallenblase war nicht ausreichend beurteilbar.

Wir ergänzten eine Computertomographie. Hier zeigte sich das Bild eines Gallensteinileus mit Nachweis eines röntgendichten Konkrements am ileozökalen

Übergang. Zudem gelang der Nachweis von freier abdomineller Flüssigkeit, einer Aerobilie und einer luftgefüllten, entleerten Gallenblase als Folge der Perforation der Gallensteine in den Dünndarm.

Bei nun klinisch eingetretenem akutem Abdomen erfolgte die Übernahme durch unsere viszeralchirurgischen Kolleg*innen zur explorativen Laparotomie. Intraoperativ konnte der Stein unmittelbar im Bereich der ileozökalklappe erastastet und mittels Enterotomie geborgen werden. Anschließend wurde die Längseröffnung des Dünndarms übernäht. Der postoperative Verlauf gestaltete sich bis auf eine geringgradige Wundheilungsstörung im Bereich der Laparotomienarbe komplikationslos.

Computertomographisch zeigte sich der Verdacht eines weiteren verbliebenen Konkrements im Magen, sodass zur Vermeidung eines erneuten Ileus postope-

rativ eine Gastroskopie erfolgte mit dem Ziel der endoskopischen Entfernung. Hier zeigte sich ein ca. 25 mm großer Gallenstein im Magencorpus. Die biliodigestive Fistelung konnte minorseitig im Antrum ventriculi dargestellt werden, das Duodenum war unauffällig. Eine Extraktion des Konkrements war größtenbedingt nicht möglich, sodass eine mechanische Lithotrypsie erforderlich war. Die Extraktion der scharfkantigen Fragmente gelang schließlich mit dem Fangkorb.

Zusammenfassung Der Fall zeigt einen ungewöhnlichen Verlauf eines Gallensteinileus. Die biliodigestive Fistel befand sich atypischerweise nicht im Duodenum, sondern im Magen. Es drohte nun nach stattgehabtem tiefen Gallensteinileus bei verbliebenem Konkrement im Magen die Entstehung eines hohen Ileus am Magenausgang (Bouveret-Syndroms). Durch eine atypische Lithotrypsie im Magen konnten diese Komplikationen verhindert werden.

Namenverzeichnis/Authors' Index

A

Agaimy Abbas e66
 Albert Andreas e82
 Albert Veruschka e73
 Aratari Lea e67
 Aschenbrenner Elisabeth e71, e73
 Atreya Imke e78
 Atreya R. e68
 Atreya Raja e68, e70, e72, e74

B

Bauer H. e86
 Baumer S. e65
 Bauschen Alina e72
 Ben Khaled Najib e78
 Bergheim I. e63
 Blankenburg I. e84
 Blöchinger M. e85
 Bornemann Lea e72
 Borrelli Francesca e76, e79
 Bosserhoff Anja K. e71
 Brakebusch Cord e78
 Brand V. e85
 Bronny Kathrin Maria e66
 Brookman-Amisshah D. e65
 Brosig Andreas e84
 Brunner M. e65
 Burrell Teresa e66
 Buslei Rolf e87

C

Cattaneo Fabio e76, e79
 Cicco Paola De e76, e79
 Cicia Donatella e76, e79
 Conzelmann Nadine e66
 Crowell Claudia e66

D

Dauer M. e64
 Deeb G. e88
 Demirci Cagla e82
 Denk Gerald e72
 De Toni Enrico N. e78
 Dichtl Karl e66
 Dietrich Peter e71, e74
 Dinkel Martin e76
 Doblinger Nina e82
 Döbrönti Michael e78
 Dobsch Philipp e65
 Dollhopf M. e85
 Dönz Judith e82
 Dorbath D. e81
 Düll Miriam e74

E

Eckstein Markus e68
 Eigler A. e88
 Ellmann Stephan e85
 Enderle Karin e74, e77, e80

F

Federle C. e65
 Fritz Valerie e71
 Fürst Julia e85

G

Gabel M. e75
 Ganzleben Ingo e70
 Gaza Anne e71
 Geier A. e63, e81
 Geier Andreas e78
 Geppert Carol e70
 Gerhard Markus e66
 Giller V. e88

Görtz R.S. e83
 Götzberger M. e85
 Grapp Hendrik e63
 Groha Philipp e81
 Gruetzmann Robert e67
 Guckenbiehl Sabrina e72
 Güllow Karsten e65, e67, e71, e73, e77, e84
 Gunckel Manuela e73
 Gundling Felix e87
 Gunzer Matthias e72

H

Hapfelmeier Alexander e66
 Hartmann Arndt e68, e70
 Hedrich T. e81
 Heidrich Benjamin e66
 Heinrich Stefan e67
 Heller B. e63
 Hellerbrand Claus e71
 Hemmel M. e88
 Hermanns Heike M. e78
 Hermanns H.M. e81
 Heumann Philipp e82
 Heuschmann P.U. e63
 Hildner Kai e76
 Hungbauer M. e88
 Hysenaj Olsi e66

I

Izzo Angelo A. e76, e79

J

Jahn D. e81
 Jerzynski J. e63
 Jesper D. e68
 Jesper Daniel e66

K

Kandulski Arne e65, e67, e73, e82, e84
 Killermann M. e64
 Kirschner Janina e66
 Klett D. e68
 Knauss A. e75
 Koch K. e85
 Koop Kristina e63, e72, e74, e80
 Krauß Lea e67
 Krauss Lea U. e65
 Kremer Andreas E. e74
 Kremer M. e85
 Küchle Merlin e65
 Kuhn Peer-Hendrik e81
 Kunst Claudia e71, e73

L

Lange Christian M. e72
 Langer Mona-May e72
 Lang Roland e85
 Lang Ulrich e66
 Leicht H-B. e63
 Leistner Rumo e87
 Leppkes Moritz e63, e72, e74
 Lewerenz A. e86
 Lindemann Aylin e72, e74
 López-Posadas Rocío e78
 Lucariello Giuseppe e76, e79

M

Macke Lukas e66
 Mehrl Alexander e65, e84
 Mester Patricia e65
 Mester-Pavel Patricia e73
 Michalski Marlen e73, e77
 Michels Bernhard e82
 Moeller K. e85

Morgenstern Nadine e68
 Muehlenberg K. e65
 Müller-Schilling Martina e65, e67, e71, e73, e77, e82, e84
 Munoz Luis e74
 Murawska Marta e77

N

Nägel A. e68
 Nani Maria Francesca e76, e79
 Neufert C. e68
 Neufert Clemens e63, e64, e72, e74, e76, e77, e80
 Neumann Philipp-Alexander e81
 Neumeyer Katja e73
 Neurath Markus e67, e74, e78
 Neurath Markus F. e68
 Neurath Markus F. e64, e70, e71, e72, e74, e76, e77, e80, e85
 Neurath M.F. e68, e75

O

Osterziel Richard e78
 Ostrowitzki N. e86

P

Pagano Ester e76, e79
 Pavel Vlad e65, e67
 Pech O. e65
 Petrosino Stefania e76, e79
 Petrova Viktoriya e81
 Pfeifer L. e65
 Phillip Veit e81
 Pollinger Kirstin e71, e73

R

Rath T. e68
 Rath Timo e68, e70
 Rau B. e88
 Raucci Federica e76, e79
 Rau M. e63
 Rau Monika e78
 Reichermeier S. e64
 Reiter Florian P. e78
 Reiter F.P. e63
 Romano Barbara e76, e79
 Roth Dominik e72, e74
 Rusch Sophia e71, e84
 Ruspeckhofer Laura e64, e74

S

Saake Marc e85
 Salzberger A. e65
 Schad Moritz e87
 Schäfer C. e69, e88
 Scharf Gregor e65
 Schellhaas Barbara e66
 Schießl C. e69
 Schleder S. e84
 Schlosser Sophie e71
 Schmid Benjamin e80
 Schmid Stephan e65, e67, e82, e84
 Schneider Julia S. e78
 Schorr W. e65
 Schulz Christian e66
 Schulz Dominik e81
 Schulz-Kuhnt Anja e78
 Sichelschmidt Stefanie e72
 Siebler Jürgen e71
 Spath Eva-Maria e76, e80
 Spielberger Beate e66
 Stahl C. e69, e88
 Stöckert Petra e84
 Streicher K. e65

Strobel D. e68
Strobel Deike e66, e67, e68, e70, e85
Stückle J. e88
Suerbaum Sebastian e66
Suppan Christoph e78

T

Teubner Jan-Peter e73
Tews Hauke e82
Tripal Philipp e80
Tropeano Francesca Paola e76, e79
Truong Dong-Jiunn Jeffery e73
Tümen Deniz e73

U

Ulm Kurt e66

Ulrich Jörg e81

V

Valenza Giuseppe e85
Vasapoli Riccardo e66
Vetter Marcel e85
Vieth Michael e66
Vitali F. e68
Vitali Francesco e67, e68, e70, e85
Volz Barbara e73

W

Wagner Laura e81
Waldner Maximilian e68
Waldner M.J. e68
Weich Alexander e78

Weigert N. e84
Weigmann B. e75
Werner Christoph e66
Wiesmueller Marco e67
Wildner Dane e67
Wirtz Stefan e78
Wolf L. e68
Wormser Laura e71

Y

Ye Liangtao e78

Z

Zundler Sebastian e66, e68, e70, e72, e74, e85