

MHB Theodor Fontane, Fehrbelliner Straße 38, 16816 Neuruppin

StudentInnen
Universität Potsdam

MHB Theodor Fontane

Hochschulklinikum Brandenburg
Zentrum für Innere Medizin II
Klinik für Gastroenterologie,
Diabetologie und Hepatologie
Prof. Dr. Stefan Lüth

T: +49 3381 41-1600

E: innere.med.2@klinikum-brandenburg.de

09.12.2020

Betreff: Angebot für eine Masterarbeit in der biomedizinischen Grundlagenforschung

Liebe Studentinnen, liebe Studenten,

wir suchen derzeit für ein Projekt in der biomedizinischen Grundlagenforschung an der MHB eine/n engagierte/n Studentin/Student, die ihre Masterarbeit in diesem Bereich durchführen möchte. Das Projekt trägt den Titel „Pathomechanismus der Diffusen Intramuralen Ösophagealen Pseudodivertikulose (DEIPD)“. Arbeitsort ist Brandenburg an der Havel. Die Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Projektbeschreibung der Anlage.

Bei Interesse und Fragen melden Sie sich gerne bei uns:

Dr. Florian Hentschel

Oberarzt und Studienleiter

T: +49 (0)3381 41 1605

E: f.hentschel@klinikum-brandenburg.de

Oder

Dr. Werner Dammermann

Laborleiter

T: +49 (0)3381 41 1671

E: w.dammermann@klinikum-brandenburg.de

Mit besten Grüßen!

Florian Hentschel

Werner Dammermann

Medizinische Hochschule
Brandenburg CAMPUS GmbH
Fehrbelliner Straße 38
16816 Neuruppin

Geschäftsführung:
Univ.-Prof. Dr. Prof. h.c.
Dr. h.c. Edmund A. M. Neugebauer
Dr. Gerrit Fleige
Aufsichtsratsvorsitz:
Landrat Ralf Reinhardt

Bank: Spk Ostprignitz Ruppin
IBAN DE73 1605 0202 1720 0438 80
BIC (Swift) WELADED1OPR
Steuernummer: 052 125 00331
Handelsregister Amtsgericht
Neuruppin, HRB 7829 NP

Pathomechanismus der Diffusen Intramuralen Ösophagealen Pseudodivertikulose (DEIPD).

Studienziel

Ziel der Studie ist es, den bislang unbekanntem Pathomechanismus aufzudecken, der der diffusen ösophagealen intramuralen Pseudodivertikulose (DEIPD) zugrunde liegt.

Stand der Forschung

Die Pseudodivertikulose des Ösophagus (DEIPD) ist eine seltene Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine diffuse, chronische Entzündung der Speiseröhre mit Aussackungen der tiefen Schleimhautdrüsen [1].

Klinisch imponiert sie mit Dysphagie, Odynophagie, Sodbrennen, Thoraxschmerzen und Gewichtsabnahme unterschiedlicher Intensität und Dauer. Bolusimpaktationen sind häufig. Seit den 1970er Jahren wurden weltweit etwa 200 Fälle publiziert. Die tatsächliche Prävalenz dürfte aber höher sein – in unserer eigenen Klinik finden sich 21 Fälle innerhalb der letzten 10 Jahre [2].

Typische endoskopische Befunde sind eine diffuse glasige Schleimhautschwellung, zahlreiche, winzige (1 bis 4 mm), flaschenförmige Vertiefungen, die parallel zur Längsachse des Ösophagus aufgereiht sind, eine feinfleckige Rötung und narbige Strikturen. [2,3]. Histologisch ist die DEIPD durch erweiterte, mit Plattenepithel ausgekleidete Ausführungsgänge der tiefen Schleimhautdrüsen gekennzeichnet. Diese sind von einer chronischen, fibrosierenden Entzündung umgeben [4].

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind unbekannt. Rein statistisch besteht ein Zusammenhang mit männlichem Geschlecht, Alkohol- und Nikotinabusus, sowie mit Candida-Besiedelung und Malignomen [2,5,6].

Fragestellung / Hypothese

Sowohl Candida-Besiedelung als auch Alkohol- und Nikotinabusus sind weit verbreitet. Trotzdem existieren nur ca. 300 bekannte Fälle von DEIPD. Es muss also einen weiteren pathogenetischen Faktor geben, der gemeinsam mit diesen

Noxen zur Ausbildung der typischen ösophagealen Entzündung führt. Wir vermuten Störungen der T-zellulären Immunität ähnlich der Chronischen Mucocutanen Candidose (CMC) [7,8]. Diese Störungen dürften leichter ausgeprägt sein als beim Vollbild einer CMC, und nur in Verbindung mit den externen Noxen zur Candida- Besiedelung der Schleimhautdrüsen führen.

Geplante Versuchsausführung

Eine Möglichkeit, die zelluläre Immunität gegenüber bestimmten Antigenen zu überprüfen, ist der Lymphozyten-Transformationstest (LTT). Hierbei werden lebende Lymphozyten des Patienten mit definierten Antigenen in vitro in Kontakt gebracht. Bei bestehender Immunität werden die Lymphozyten durch das Antigen aktiviert (transformiert) und geben verschiedene Interleukine ab. Diese können im Vollblut bzw. im Überstand von Zellkulturen quantitativ bestimmt werden.

Der bekannteste in der klinischen Routine eingesetzte LTT ist der „T-Spot“ oder „Quantiferon-Test“ für Tuberkulose [9].

In unseren Untersuchungen soll zunächst ein LTT für zelluläre Candida-Immunität etabliert werden. Im nächsten Schritt sollen DEIPD-Patienten mit gesunden Versuchspersonen mittels dieses Tests verglichen werden.

Anamnese, körperliche Untersuchung

Fast alle vorliegenden Studien zur DEIPD sind retrospektiver Natur [6,10,11]. Um die klinischen Charakteristika und Nebendiagnosen der Patienten systematisch und prospektiv zu erfassen, sollen alle Patienten aus unserer eigenen retrospektiven Studie [2] telefonisch oder schriftlich eingeladen werden, einen Symptom-Fragebogen auszufüllen und sich klinisch untersuchen zu lassen.

Endoskopie und Biopsie

Alle Patienten mit DEIPD werden im Verlauf ihrer Erkrankung endoskopiert, die meisten mehrmals. Eine absolute Notfallindikation ist dabei die Bolusimpaktation [2,4]. Elektive Indikationen sind chronisch-progressive Dysphagie, Odyonphagie und der Verdacht auf Superinfektionen. Im Rahmen der endoskopischen Untersuchungen werden Proben der Ösophagusschleimhaut entnommen und histologisch untersucht. Für die beantragte Studie sollen diese Proben außerdem

mikrobiologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch untersucht werden.

Gewinnung von Blutproben

Vor der Endoskopie wird jedem Patienten Blut abgenommen, um z.B. die Blutgerinnung zu überprüfen. Im Rahmen der Studie sollen dabei 3 weitere Röhrchen á 15ml Heparin-Vollblut und / oder Serum abgenommen werden.

Verarbeitung der Proben

Die Biopsien und Blutproben werden in den Laboren der MHB (Dr. Dammermann) weiter verarbeitet.

Lymptozyten-Transformationstest

Das Projekt im Rahmen der Masterarbeit besteht in der Etablierung des Testsystems mittels definierter Candida-Antigenlösungen an Blutproben gesunder Probanden. Als Vergleich werden Antigene von Staph. aureus und Aspergillus sp. verwendet.

Weitere Arbeiten an Patienten – dann auch mit klinischem und endoskopischem Bezug - sind im Rahmen einer medizinischen Promotionsarbeit geplant.

Literatur

- 1 Hentschel F, Lüth S. Seltene Entzündungen des Ösophagus. *Internist (Berl)*. 2019 May;60(5):533-539. doi: 10.1007/s00108-019-0586-7.
- 2 Hentschel F, Lüth S. Clinical and endoscopic characteristics of diffuse esophageal intramural pseudo-diverticulosis. Submitted, under Review.
- 3 Halm U, Lamberts R, Knigge I, Mössner J, Zachäus M (2014) Esophageal intramural pseudodiverticulosis: endoscopic diagnosis and therapy. *Dis Esophagus* Apr;27(3):230-4. <https://doi.org/10.1111/dote.12104>.
- 4 Medeiros LJ, Doos WG, Balogh K (1988) Esophageal intramural pseudodiverticulosis: a report of two cases with analysis of similar, less extensive changes in "normal" autopsy esophagi. *Hum Pathol* Aug;19(8):928-31.
- 5 Plavsic BM, Chen MY, Gelfand DW, et al. Intramural pseudodiverticulosis of the esophagus detected on barium esophagograms: increased prevalence in patients with esophageal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Dec;165(6):1381-5.
- 66 Sabanathan S, Salama FD, Morgan WE. Oesophageal intramural pseudodiverticulosis. *Thorax*. 1985;40(11):849–857. doi:10.1136/thx.40.11.849.
- 7 Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology*. 2016;5(12):e114. Published 2016 Dec 2. doi:10.1038/cti.2016.71.
- 8 Davidson L, Netea MG, Kullberg BJ. Patient Susceptibility to Candidiasis-A Potential for Adjunctive Immunotherapy. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(1):9. Published 2018 Jan 9. doi:10.3390/jof4010009.
- 9 Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med*. 2013;2013:601737. doi:10.1155/2013/601737.

-
- 10 Brühlmann WF, Zollikofer CL, Maranta E, et al. Intramural pseudodiverticulosis of the esophagus: report of seven cases and literature review. *Gastrointest Radiol.* 1981;6(3):199-208.
- 11 Halm U, Lamberts R, Knigge I, et al. Esophageal intramural pseudodiverticulosis: endoscopic diagnosis and therapy. *Dis Esophagus.* 2014 Apr;27(3):230-4. doi: 10.1111/dote.12104.