

Aus dem der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einsatz nicht-invasiver Leberfunktionstests bei Patienten mit
chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisabeth Blüthner

aus Leipzig

Datum der Promotion: 06.03.2020

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	3
2. ABSTRACT.....	5
3. EINFÜHRUNG.....	7
3.1. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen.....	7
3.2. Parenterale Ernährung.....	7
3.3. Hepatopathie.....	8
3.4. Lebensqualität.....	9
4. METHODIK.....	10
4.1. Studiendesign.....	10
4.2. Ethikstatement.....	10
4.3. Leberassessment.....	10
4.3.1. LiMAx-Test.....	10
4.3.2. ICG-Test.....	11
4.3.3. FibroScan.....	11
4.4. Ernährungsassessment.....	11
4.5. Lebensqualitätsassessment.....	12
4.6. Statistische Analysen.....	13
5. ERGEBNISSE.....	14
5.1. Patientencharakteristika.....	14
5.2. LiMAx-Test.....	14
5.3. ICG-Test.....	14
5.4. FibroScan.....	18
5.5. SF-36.....	18
5.6. SBS-QoL.....	22
5.7. Vergleich SF-36 und SBS-QoL.....	22
6. DISKUSSION.....	25
6.1. Hepatopathie.....	25
6.2. Lebensqualität.....	27
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	30
8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	36
9. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST.....	38
10. DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION.....	42
11. LEBENSLAUF.....	50
12. PUBLIKATIONEN.....	53
13. DANKSAGUNG.....	54

1. ZUSAMMENFASSUNG

EINLEITUNG

Die Hepatopathie (Intestinal failure associated liver disease, IFALD) bei Patienten mit chronischem Darmversagen und der konsekutiven Notwendigkeit einer langzeit-parenteralen Ernährung ist mit signifikanten Auswirkungen auf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität behaftet. Klinische Arbeiten konnten bereits zeigen, dass frühzeitige Diagnosestellung und Therapie den Progress von IFALD verhindern können. Primäres Ziel dieser Studie war es daher den Einsatz nicht-invasiver Leberfunktionstests zu evaluieren sowie protektive und adverse Einflussfaktoren auf die Leberfunktion zu bestimmen. Sekundäres Ziel war es, die Lebensqualität der Patienten umfassend zu analysieren und Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zu definieren.

METHODIK

Zwischen 2014 und 2017 wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin 90 Patienten mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung in eine prospektive Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten ein klinisches Labor, Leberassessment (LiMAx, ICG), Ernährungsassessment (BIA, indirekte Kalorimetrie) und Lebensqualitätsassessment (SBS-QoL, SF-36). Prädiktoren der Leberfunktion und Lebensqualität wurden mittels uni- und multivariater Analyse bestimmt.

ERGEBNISSE

LiMAx-, ICG-Test und FibroScan zeigten eine signifikante Korrelation mit laborchemischen Leberwerten. Die multivariable Analyse identifizierte ein reseziertes Ileum ($p=0,010$), Kurzdarmtyp I nach Messing ($p=0,025$), erniedrigtes Serum Citrullin ($p=0,040$), erhöhte parenterale Olivenölgabe ($p=0,043$) und fehlende orale Nahrungsaufnahme ($p=0,040$) als Risikofaktoren für eine reduzierte Leberfunktion im LiMAx-Test, wohingegen mittels ICG-Test und FibroScan keine signifikante Korrelation mit laborchemischen, gastrointestinalen und ernährungsassoziierten Parametern nachgewiesen werden konnte.

Die multivariate Lebensqualitätsanalyse konnte mittels SF-36 und SBS-QoL Serum Citrullin und die orale Nahrungsaufnahme (SF-36 und SBS-QoL) sowie das Vorhandensein eines Stomas (SF-36) als unabhängige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifizieren. Der krankheitsspezifische SBS-QoL zeigte zudem eine hoch signifikante Korrelation zu allen Kategorien des krankheitsunspezifischen SF-36.

SCHLUSSFOLGERUNG

In dieser Arbeit wurde erstmals der Einsatz dynamischer Leberfunktionstests bei Patienten mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung evaluiert. Der LiMax-Test zeigte eine signifikante Korrelation mit etablierten Risikofaktoren für IFALD in der multivariaten Analyse, wohingegen der Nachweis mittels ICG-Test und FibroScan nicht gelungen ist. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der LiMax-Test das Potenzial hat Risikopatienten für IFALD frühzeitig zu identifizieren und somit das Langzeitergebnis zu verbessern.

Wir konnten zudem in einer umfassenden Lebensqualitätsanalyse zeigen, dass SF-36 und SBS-QoL gleichermaßen valide Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität sind.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION

Liver disease (Intestinal failure associated liver disease, IFALD) in patients with intestinal failure and the inevitable need of long-term parenteral nutrition significantly impacts morbidity, mortality and quality of life. Clinical studies have shown that early diagnosis and therapy are key to prevent the progression of IFALD. The primary aim of this study was to evaluate the capability of non-invasive liver function tests as well as to determine protective and adverse predictors of liver function. Secondary aim was to comprehensively analyse quality of life of these patients and to identify determinants of quality of life.

METHODS

Between 2014 and 2017, 90 patients with intestinal failure receiving parenteral nutrition were enrolled in a prospective study at Charité University Medicine Berlin. All patients underwent a conventional blood test, liver assessment (LiMAX, ICG), nutritional status assessment (BIA, indirect calorimetry) and quality of life assessment (SBS-QoL, SF-36). Predictors of liver function and quality of life were assessed by uni- and multivariate analysis.

RESULTS

LiMAX, ICG test, and FibroScan have shown a significant correlation with standard liver function tests. Multivariable analysis revealed resected ileum ($p = 0.010$), digestive anatomy type I according to messing ($p = 0.025$), decreased citrulline level ($p = 0.040$), increased parenteral olive oil intake ($p = 0.043$), and missing oral intake ($p = 0.040$) as risk factors for reduced liver function determined by LiMAX test, whereas ICG test and FibroScan failed to show significant correlations with laboratory, gastrointestinal and nutrition-related parameters.

The multivariate analysis of quality of life measured by SF-36 and SBS-QoL has identified serum citrulline and oral intake (SF-36 and SBS-QoL) as well as the presence of a stoma (SF-36) as independent risk factors for reduced quality of life. The disease-specific SBS-QoL has shown a highly significant correlation with all categories of the non-disease-specific SF-36.

CONCLUSION

This is the first report evaluating dynamic liver function tests in patients with intestinal failure on parenteral nutrition. The LiMAX test has shown a significant correlation with widely accepted risk factors for IFALD in multivariate analysis, whereas ICG test and FibroScan failed to show significant correlations. Therefore, LiMAX test may have the potential to detect patients at risk for the development of IFALD and thereby improve long-term outcome. Furthermore, we have

ABSTRACT

demonstrated that both SF-36 and SBS-QoL are equally valid instruments for quality of life assessment in patients with intestinal failure.

3. EINFÜHRUNG

3.1. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen

Das chronische Darmversagen (DV) stellt eine seltene und komplexe Erkrankung mit vielen verschiedenen Facetten dar [1]. Zur Behandlung der Erkrankung stehen aktuell nicht nur ernährungsmedizinische Maßnahme wie spezielle Diäten oder parenterale Ernährung, sondern auch rekonstruktive Chirurgie bis hin zur Darm- und Multiviszeraltransplantation zur Verfügung. Die steigende Prävalenz, neue Grundlagenerkenntnisse und spezifische pharmakologische Therapieansätze lassen der Erkrankung in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung zukommen und erfordern gleichzeitig ein Umdenken in aktuellen Therapiestandards [2,3].

Die Begriffe Kurzdarmsyndrom (KDS) und Darmversagen werden im klinischen Alltag häufig synonym behandelt, müssen jedoch pathophysiologisch klar voneinander abgegrenzt werden. Die DGEM S3-Leitlinie von 2014 betont in ihrer Definition den möglichen funktionellen Charakter des Darmversagens und beschreibt dieses als die „Unfähigkeit, wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, chirurgische Resektion, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Absorption), die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz aufrechtzuerhalten“ [4]. Der Begriff sollte klar zum Kurzdarmsyndrom abgegrenzt werden, dass als Darmversagen in Folge einer chirurgischen Resektion von Dün- oder Dickdarm mit Symptomen der Malabsorption definiert ist [1].

Verlässliche Aussagen zur Prävalenz von DV und KDS in Deutschland können nicht getroffen werden, da beide Begriffe in der Literatur bisher meist uneinheitlich definiert worden sind, eine exakte Diagnosecodierung im ICD-10 System nicht möglich ist und keine bundesweiten Register zur Erfassung existieren. Nationale Daten aus Dänemark, Italien und den Niederlanden zeigen jedoch eine stetige Verdopplung der Patientenzahl alle 10 Jahre [2]. Die bundesweite Datenerhebung von Websky et al. konnte mit einer geschätzten Prävalenz von 34 Patienten pro 1 Mio. Einwohner ähnliche Ergebnisse nachweisen [5]. Unter Beachtung dieser neuen Ergebnisse zählt das DV/KDS in Deutschland nicht mehr zu den seltenen Erkrankungen, sondern entwickelt sich in der klinischen Versorgung zu einer ressourcenintensiven Patientengruppe.

3.2. Parenterale Ernährung

Nach einer ausgedehnten Darmresektion ist der klinische Verlauf der Patienten durch eine Hypersekretionsphase, Adaptationsphase und Stabilisierungsphase gekennzeichnet [1]. Während einige Patienten während dieser intestinalen Rehabilitation eine Darminsuffizienz entwickeln, die durch eine spezifische Diät und medikamentöse Maßnahmen therapiert werden kann, sind einige Patienten vom Darmversagen betroffen, welches die Notwendigkeit von parenteraler Ernährung impliziert [4].

Die zeitliche Komponente spiegelt sich ebenfalls in der Einteilung des Darmversagens in Typ I, Typ II und Typ III wieder. Während Typ I Patienten an einem passageren Darmversagen bis zu 3 Wochen leiden und innerhalb dieser Zeit eine orale Autonomie wiedererlangen, zeigen Typ II Patienten einen komplikationsreichen Verlauf mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zur langfristigen parenteralen Ernährung. Typ III Patienten leiden an einem stabilen Darmversagen mit der Notwendigkeit der parenteralen Langzeiternährung. Patienten mit Darmversagen Typ II und Typ III treten deutlich seltener auf, sind dafür jedoch klinisch anspruchsvoller [2]. Die parenterale Ernährung stellt für diese Patientengruppe eine lebenserhaltende Therapie dar, kann jedoch mit schwerwiegenden Komplikationen wie Katheter-assoziiertes Sepsis, Osteoporose oder Nephrolithiasis verbunden sein [6–8].

3.3. Hepatopathie

Ein maßgeblicher Teil der Patienten mit langzeit-parenteraler Ernährung entwickelt im Verlauf hepatobiliäre Komplikationen [9]. Um die multifaktorielle Pathogenese zu betonen wird in diesem Zusammenhang von der Darmversagen assoziierten Hepatopathie gesprochen – Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD). Ausgehend von einer Verfettung der Leber kann sich im Verlauf eine Fibrose bzw. Zirrhose des Organs mit entsprechend hoher Morbidität und Mortalität entwickeln [10]. Eine europäische Multicenterstudie konnte basierend auf Daten von 854 Patienten zeigen, dass IFALD (relatives Risiko [RR] 3,4) und invasive Desmoidtumoren (RR 7,1) die einzigen Faktoren sind, die mit einem signifikant erhöhten Risiko assoziiert sind durch langzeit-parenterale Ernährung zu versterben [11]. Wird die Erkrankung im Frühstadium identifiziert, so ist diese nach aktueller Studienlage reversibel und die Inzidenz an Spätkomplikationen, wie portale Hypertension und Splenomegalie kann gesenkt werden [12]. Tierexperimentelle Studien und klinische Fallberichte konnten bereits nachweisen, dass es durch Zugabe von parenteralen Omega-3-Fettsäuren zu einem maßgeblichen Rückgang der Leberverfettung kommt. Der antiinflammatorische Effekt von Omega-3-Fettsäuren im Fettsäuremetabolismus scheint hierbei für die hepatoprotektive Wirkung von entscheidender Bedeutung zu sein [13,14].

Für Patienten mit progredienter IFALD bleibt als einzige kurative therapeutische Option die bisher mit hoher Morbidität und Mortalität behaftete Dünndarm- bzw. Multiviszeraltransplantation. Der kürzlich veröffentlichte Jahresbericht des amerikanischen Transplantationsnetzwerkes OPTN/SRTR (Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients) konnte einen deutlichen Anstieg von 44 kombinierten Leber-Dünndarm-Transplantationen im Jahr 2012 auf 71 Transplantationen im Jahr 2015 verzeichnen. Bedingt durch den zunehmenden Organmangel und die damit verbundene Wartezeit, konnte zusätzlich eine erhöhte Mortalität der Patienten auf der Warteliste nachgewiesen werden [15]. Diese Daten

legen ebenfalls nahe, dass eine frühzeitige Identifikation von Risikopatienten entscheidend ist, um die Patienten frühzeitig für alternative Therapieverfahren zu evaluieren und somit das Langzeitüberleben zu verbessern.

Der bisherige Goldstandard zur Evaluation der hepatischen Schädigung ist die Leberbiopsie, die aufgrund der Invasivität häufig erst bei laborchemisch deutlich erkennbarer Hepatopathie durchgeführt wird und mit einem hohen Komplikationsrisiko behaftet ist [16]. Problematisch ist zudem, dass nach aktueller Studienlage 19 – 95% der parenteral ernährten Patienten abnormale Leberwerte zeigen, die für eine geringe Sensitivität und Spezifität für einen tatsächlichen Leberschaden bekannt sind und die Auswahl der Patienten zur Leberbiopsie somit erschweren [17].

Ziel unserer Studie war es daher den Einsatz nicht-invasiver Leberfunktionstests zur frühzeitigen Detektion hepatischer Dysfunktion unter parenteraler Langzeiternährung zu evaluieren und in diesem Zusammenhang protektive und adverse Einflussfaktoren auf die Leberfunktion zu bestimmen.

3.4. Lebensqualität

Ein entscheidendes Behandlungsziel in der Therapie des DV ist die Optimierung der Lebensqualität. Zahlreiche Studien konnten bisher zeigen, dass die Lebensqualität von parenteral ernährten DV-Patienten vergleichbar ist mit Dialysepatienten mit chronischem Nierenversagen [18,19]. Aktuell basieren die meisten Ergebnisse auf Lebensqualitätsstudien aus den 90er Jahren mit heterogenen Studienkohorten und kleiner Fallzahl [18,20,21]. Zudem erschwert der Einsatz von unterschiedlichen Lebensqualitätsfragebögen sowie die Verwendung qualitativer Interviews die Vergleichbarkeit der Daten [22,23]. Im Rahmen der Effizienzkontrolle sollten Morbidität und Mortalität von ressourcenintensiven neuen pharmakologischen Ansätzen, der rekonstruktiven Chirurgie, Darm- und Multiviszeraltransplantation ebenso wie die Lebensqualität Beachtung finden und geprüft werden.

Sekundäres Ziel der Studie war es daher, die Lebensqualität der DV-Patienten mit langzeitparenteraler Ernährung mit Hilfe des krankheitsspezifischen SBS-QoL (Short Bowel Syndrome – Quality of Life) sowie krankheitsunspezifischen SF-36 (Short Form 36) umfassend zu analysieren und Einflussfaktoren auf die Lebensqualität zu definieren.

4. METHODIK

4.1. Studiendesign

Insgesamt wurden 90 Patienten mit chronischem Darmversagen und langzeit-parenteraler Ernährung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zwischen 2014 und 2017 in eine prospektive klinische Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein Patientenalter ≥ 18 Jahre sowie eine Dauer der parenteralen Ernährung ≥ 6 Monate mit mindestens 3 Infusionen pro Woche. Patienten mit Lebererkrankungen, die nicht durch die parenterale Ernährung verursacht worden, hepatotoxischer Medikation, Malignität und einer Leberresektion vor weniger als einem Jahr waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Alle Studienpatienten erhielten nach 6-stündiger Nahrungskarenz eine Studiervisite bestehend aus klinischer Untersuchung, Blutentnahme, Leber-, Ernährungs- und Lebensqualitätsassessment. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation des parenteralen Ernährungsregimes, sowie der Darmanatomie und Komplikationen unter der parenteralen Ernährung. Primäres Ziel der Studie war es protektive und adverse Einflussfaktoren auf die Leberfunktion zu identifizieren. Sekundärer Endpunkt war die Identifikation von Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten.

4.2. Ethikstatement

Die durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/110/14) und ist zusätzlich im deutschen Register klinischer Studien unter DRKS00010993 registriert. Sie ist konform mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1964 und Ihrer letzten Revision von 2013 sowie dem STROBE Statement [24]. Eine schriftliche Einwilligung aller eingeschlossenen Patienten liegt vor.

4.3. Leberassessment

Alle Patienten erhielten ein ausführliches Leberassessment bestehend aus einer Standardblutentnahme, dynamischen Leberfunktionstests (LiMAx, ICG) und transientser Elastographie (FibroScan).

4.3.1. LiMAx-Test

Der LiMAx-Test (Maximum Liver Function Capacity) basiert auf der leberspezifischen Spaltung von ^{13}C -Methacetin durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2.

Für diesen Test wird der liegende Patient mittels Atemmaske und Atemschlauch mit einem Messgerät (FLIP®, Humedics, Berlin, Deutschland) verbunden, welches während der Baseline Messung zunächst kontinuierlich das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis in der Ausatemluft bestimmt. Nach intravenöser Injektion von ^{13}C -Methacetin (2 mg/kg Körpergewicht) wird dieses enzymatisch zu Paracetamol (Acetaminophen) und $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert und führt somit zur Erhöhung des $^{13}\text{CO}_2$ -Anteils in der Ausatemluft. Durch Analyse der Kinetik der $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung lässt sich, wie

von Stockmann et al. beschrieben, die Leberfunktionskapazität bestimmen. LiMAx Werte >315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ werden als normwertig betrachtet [25].

4.3.2. ICG-Test

Der Indocyaningrün (ICG)-Test beurteilt die hepatische Clearance über einen Zeitraum von 15 Minuten und ist weltweit das meist angewandte Verfahren zur Beurteilung der Leberfunktion im chirurgischen Kontext [26]. Nach körperrgewichtsadaptierter intravenöser Injektion von ICG (0,5 mg/kg Körpergewicht), wird dieses proteingebunden im Blut zur Leber transportiert, energieunabhängig in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend energieabhängig biliär ausgeschieden. Die Plasmaverschwinderate des Pharmakons wird mittels DDG2001K® (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) und dem zugehörigen Fingerclip DDG Analyzer TL-301P® (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) spektrophotometrisch bestimmt. ICG Werte ≥ 18 %/min werden als physiologisch angesehen [27].

4.3.3. FibroScan

Der FibroScan beruht auf dem Prinzip der transienten Elastographie und ist eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung der Lebersteifigkeit [28].

Die Untersuchung wird in Rückenlage durchgeführt, der rechte Arm sollte sich dabei hinter dem Kopf befinden. Die Ultraschallsonde (Echosens, Paris, France) wird für die Messung im rechten Interkostalraum auf Höhe des Xiphoids in der mittleren Axillarlinie aufgesetzt und sendet auf Knopfdruck eine Vibration aus. Durch die detektierte Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle und der Dichte des Lebergewebes wird nach folgender Formel die Lebersteifigkeit in kPa ermittelt: $E = 3\rho V^2$. Alle Untersuchungen wurden von demselben Untersucher mittels Sonde M durchgeführt. Eine Untersuchung ist nur gültig, wenn mindestens 10 erfolgreiche Messungen pro Patient mit einer Erfolgsrate von mindestens 60% durchgeführt wurden [29].

4.4. Ernährungsassessment

Der individuelle Energiebedarf der Patienten wurde mittels indirekter Kalorimetrie, die Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) bestimmt. Beide Untersuchungen wurden nach mindestens 6-stündiger Nahrungskarenz sowie 30-minütiger Ruhephase in liegender Position durchgeführt.

Für die Bioelektrische Impedanzanalyse werden je 2 Hand- und Fußklebelektroden auf die entfettete Haut der dominanten Körperseite platziert. Die Elektroden erzeugen ein elektrisches Wechselstromfeld und ermöglichen dadurch die Ableitung der Gesamtimpedanz mittels Nutriguard-M (Data Input, Pöcking, Germany). Unter Verwendung der ermittelten Werte ist die Berechnung der Körperzusammensetzung mittels spezieller Software (NutriPlus© 5.4.1, Data Input, Pöcking, Germany) möglich [30].

Die indirekte Kalorimetrie beruht auf der Analyse der Respirationsluft, die durch die Kopf bedeckende Canopy Atemhaube erfasst wird. Die Messung der Kohlenstoffdioxidproduktion und des Sauerstoffverbrauchs ermöglicht die Berechnung des respiratorischen Quotienten und des Ruheenergieumsatzes (Quark RMR, COSMED, Rome, Italy) [31].

Bestandteil des Ernährungsassessments war zudem die Dokumentation des aktuellen parenteralen Ernährungsregimes sowie der Darmanatomie. Die Bestimmung der Restdünndarmlänge basierte auf radiologischen Magen-Darm-Passagen Befunden oder Operationsberichten. Die gastrointestinale Anatomie wurde zusätzlich anhand der Kurzdarmtypen nach Messing eingeteilt: Typ I – Endenterostomie, Typ II – jejunokolonische Anastomose und Typ III – jejunoleokolonische Anastomose (Abbildung 1) [32].

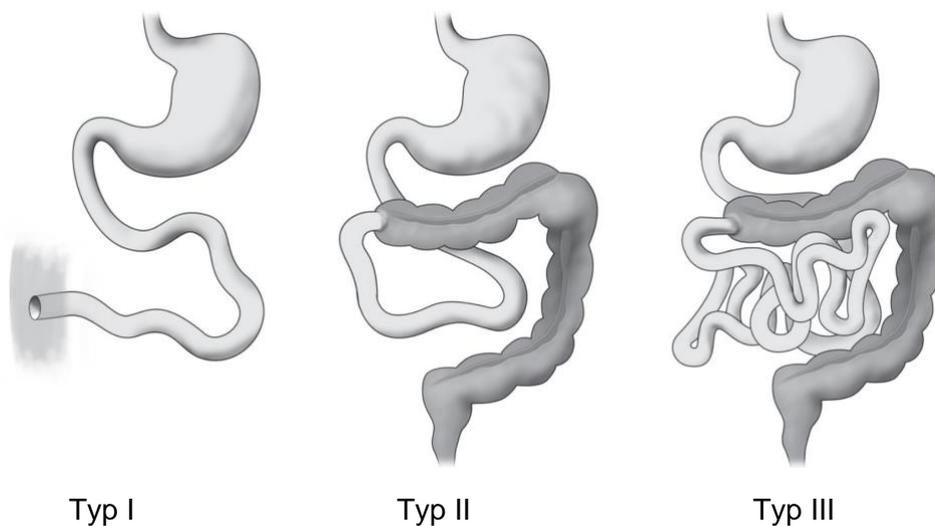


Abbildung 1: Kurzdarmtypen nach Messing [4]

4.5. Lebensqualitätsassessment

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mit Hilfe des krankheitsspezifischen SBS-QoL und dem krankheitsunspezifischen SF-36 Fragebogen untersucht.

Der SF-36 ist ein etablierter Score zur Erfassung der subjektiven Gesundheit der Patienten und wurde bereits im Vorfeld in deutscher Sprache validiert [33]. Er besteht aus 36 Einzelfragen und ermöglicht die Bewertung von 8 Dimensionen der Gesundheit: Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), Körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Schmerz (SCHM), Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES), Vitalität (VITA), Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), Emotionale Rollenfunktion (EMRO) und Psychisches Wohlbefinden (PSYC). Zusätzlich erfolgt die Berechnung einer Körperlichen Summenskala (KSK) und einer Psychischen Summenskala (PSK). Der Wertebereich jeder Dimension umfasst 0 – 100 Punkte, wobei hohe Werte eine hohe Lebensqualität beschreiben [34].

Der deutsche SF-36 wurde in Selbstbeurteilungsform von den Probanden eigenständig am Computer durchgeführt und mittels Hogrefe Testsystem 5 (HTS 5, Hogrefe, Göttingen, Germany) ausgewertet. Es liegen umfangreiche SF-36 Daten (Hogrefe, Göttingen, Germany) repräsentativer Bevölkerungsstichproben vor, die einen Vergleich mit einer deutschen Normstichprobe von 1998 und verschiedenen Patientengruppen ermöglichen [35].

Der krankheitsspezifische SBS-QoL erfasst die Lebensqualität der Patienten mit Hilfe einer 100 mm visuellen Analogskala in 17 Einzelfragen. Zur Auswertung erfolgt die Berechnung von 2 Subskalen, welche sich aus 11 bzw. 6 Einzelfragen zusammensetzen und Werte zwischen 0 – 110 bzw. 0 – 60 annehmen können. Durch Addition kann die Summenskala berechnet werden, die 0 – 170 Punkte erreichen kann. Niedrige Werte geben hierbei eine hohe Lebensqualität an [36].

4.6. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Alle Abbildungen wurden mittels Prism 6 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) erstellt.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test.

Metrische Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Bei Normalverteilung wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, bei Nicht-Normalverteilung der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Alle kategorialen Variablen sind in Form von Zahlen und Prozenten dargestellt. Der Mittelwertvergleich zwischen zwei Gruppen erfolgte bei Normalverteilung mittels t-Test für unabhängige Stichproben und bei Nicht-Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Test. Der Kruskal-Wallis-Test wurde beim Mittelwertvergleich zwischen mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen genutzt.

Alle univariat signifikanten Einflussfaktoren wurden in eine multivariate Regressionsanalyse in schrittweiser Rückwärtsselektion eingeschlossen. Es wird ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

5. ERGEBNISSE

5.1. Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 90 Patienten mit chronischem Darmversagen und langzeit-parenteraler Ernährung analysiert. Ätiologisch wurde das Darmversagen bei den meisten Patienten durch einen Mesenterialinfarkt (32,2 %) verursacht, gefolgt von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (18,9 %) und postoperativen Komplikationen (15,6 %). 40 Patienten (44,4%) haben ein Kurzdarmsyndrom nach Messing Typ I, 34 Patienten (37,8 %) Typ II und 16 Patienten (17,8 %) Typ III. Die Patienten wurden im Mittel seit 35 ± 43 Monate parenteral ernährt mit $5,6 \pm 1,8$ Infusionen pro Woche und $25,6 \pm 8,2$ kcal/kg Körpergewicht. Weitere Patientencharakteristika sind Tabelle 1 zu entnehmen.

5.2. LiMAx-Test

Der LiMAx-Test zeigte eine negative Korrelation mit den Leberfunktionsparametern Gamma-Glutamyltransferase (GGT) ($p=0,006$), Gesamtbilirubin ($p=0,002$) und konjugiertem Bilirubin ($p=0,001$).

In der univariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten LiMAx Werten und oraler Nahrungsaufnahme ($p=0,045$), Kurzdarmtypen nach Messing ($p=0,013$), dem Vorhandensein einer Ileozökalklappe ($p=0,039$), einem intaktem Ileum ($p=0,015$) sowie erniedrigtem Body-Mass-Index (BMI) ($p=0,037$), Infusionen pro Woche ($p=0,011$), wöchentlichen parenteralen Kalorien ($p=0,011$), parenteralen Aminosäuren ($p=0,002$), parenteralen Lipiden ($p=0,016$), parenteralem Olivenöl ($p=0,004$), C-reaktivem Protein (CRP) ($p=0,010$) und erhöhtem Citrullin ($p=0,014$). Tabelle 2 stellt die detaillierte univariate Analyse dar.

In der multivariaten Analyse ($R_2=0,407$) waren ein reseziertes Ileum ($p=0,010$), Kurzdarmtyp I ($p=0,025$), erniedrigtes Citrullin ($p=0,040$), erhöhtes parenterales Olivenöl ($p=0,043$) und fehlende orale Nahrungsaufnahme ($p=0,040$) signifikant mit erniedrigten LiMAx Werten assoziiert (Tabelle 3).

5.3. ICG-Test

Der ICG-Test zeigte eine negative Korrelation zu den Leberfunktionsparametern GGT ($p<0,001$) und konjugiertem Bilirubin ($p=0,005$).

Die univariate Analyse konnte eine inverse Korrelation mit dem Patientenalter ($p<0,001$) und CRP ($p=0,033$) sowie eine positive Korrelation mit dem Phasenwinkel ($p=0,049$) nachweisen (Tabelle 2). Das Patientenalter ($p<0,001$) zeigte ebenso eine signifikante Korrelation mit dem ICG-Test in der multivariaten Analyse (Daten nicht dargestellt).

ERGEBNISSE

Tabelle 1: Patientencharakteristika [37]

Deskriptive Daten		Leberfunktionsassessment	
Alter, Jahre	51 ± 16	LiMAx, µg/kg/h	519 ± 205
Geschlecht, w/m	56/34	ICG, %/min	19,1 ± 5,6
BMI, kg/m ²	22 ± 4	FibroScan, kPa	6,7 ± 4,2
Grunderkrankung, n (%)		Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)	
Mesenterialinfarkt	29 (32,2)	Phasenwinkel, °	4,7 ± 1,2
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)	17 (18,9)	Körperzellmasse, kg	20,3 ± 6,4
Postoperative Komplikationen	14 (15,6)	Grundumsatz, kcal	1257 ± 202
Mechanischer Ileus	14 (15,6)	Indirekte Kalorimetrie	
Abdominelles Trauma	6 (6,7)	CO ₂ Volumen, l/min	166 ± 35
Motilitätsstörungen	5 (5,6)	O ₂ Volumen, l/min	210 ± 43
Benigner abdomineller Tumor	4 (4,4)	Grundumsatz, kcal	1435 ± 295
Strahlenenteritis	1 (1,1)	Komplikationen	
Ernährungsregime		Komplikationen, n (%)	77 (85,6)
Orale Nahrungsaufnahme, n (%)	82 (91,1)	Katheterinfektion, n*	2,2 ± 3,1
Dauer der PE, Monate	35 ± 43	Thrombose, n*	0,2 ± 0,7
Unterbrechung PE, Monate	2 ± 10	Katheterokklusion, n*	0,2 ± 0,5
Infusionsrate, ml/h	166 ± 55	Andere, n*	0,1 ± 0,4
Infusionen pro Woche, n	5,6 ± 1,8	Labor	
Totale PE, kcal/Infusion	1522 ± 377	Citrullin, µmol/l	26,7 ± 15,1
Totale PE, kcal/Woche	8717 ± 3873	CRP, g/dl	1,36 ± 2,70
Aminosäuren, g/Woche	395 ± 174	AST, U/l	39 ± 29
Glucose, g/Woche	873 ± 422	ALT, U/l	47 ± 41
Lipide, g/Woche	359 ± 173	Gesamtbilirubin, mg/dl	0,8 ± 2,1
Sojaöl, g/Woche	120 ± 82	Konjugiertes Bilirubin, mg/dl	0,5 ± 1,6
Olivenöl, g/Woche	102 ± 87	GGT, U/l	129 ± 162
MCT, g/Woche	95 ± 71	Albumin, g/dl	3,8 ± 0,5
Fischöl, g/Woche	40 ± 35		
Anatomie		Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Anzahl und Prozent	
Restdünndarmlänge, cm	93 ± 65	ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; ICG, Indocyaningrün; LiMAx, Maximum Liver Function Capacity; MCT, Mittelkettige Triglyceride; PE, Parenterale Ernährung	
Restdünndarmlänge, n (%)			
< 50 cm	17 (18,9)		
50 – 100 cm	35 (38,9)		
> 100 cm	26 (28,9)		
unbekannt	12 (13,3)		
Kurzdarmtyp, n (%)			
Typ I	40 (44,4)		
Typ II	34 (37,8)		
Typ III	16 (17,8)		
Intestinale Fistel, n (%)	10 (11,1)		
Ileozökalklappe, n (%)	8 (8,9)		
Stoma, n (%)	42 (46,7)		
Dünndarmanatomie, n (%)			
Intaktes Duodenum	84 (93,3)		
Intaktes Jejunum	8 (8,9)		
Intaktes Ileum	1 (1,1)		
Kolonanatomie, n (%)			
Intaktes Kolon	8 (8,9)		
(Erweiterte) Kolektomie	32 (35,6)		
Subtotale Kolektomie	6 (6,7)		
Totale Kolektomie	44 (48,9)		

ERGEBNISSE

Tabelle 2: Univariate Analyse des Leberfunktionsassessments [37]

	LiMAx-Test		ICG-Test		FibroScan	
	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert	r-Wert	p-Wert
Deskriptive Daten						
Alter, Jahre	- 0,003	0,976	- 0,514	< 0,001	0,138	0,249
Geschlecht, w/m		0,546		0,454		0,654
BMI, kg/m ²	- 0,225	0,037	- 0,177	0,106	0,050	0,682
Grunderkrankung, n (%)		0,602		0,314		0,042
Ernährungsregime						
Orale Nahrungsaufnahme, n		0,045		0,889		0,392
Dauer der PE, Monate	0,158	0,140	0,094	0,387	0,008	0,945
Unterbrechung PE, Monate	0,149	0,175	0,063	0,573	- 0,222	0,069
Infusionsrate, ml/h	- 0,047	0,695	- 0,050	0,675	0,034	0,794
Infusionen pro Woche, n	- 0,268	0,011	0,019	0,864	- 0,081	0,499
Totale PE, kcal/Infusion	- 0,194	0,068	0,084	0,442	0,016	0,893
Totale PE, kcal/Woche	- 0,268	0,011	0,057	0,600	- 0,030	0,805
Aminosäuren, g/Woche	- 0,318	0,002	0,084	0,437	- 0,001	0,990
Glucose, g/Woche	- 0,206	0,052	0,061	0,576	- 0,022	0,856
Lipide, g/Woche	- 0,255	0,016	0,021	0,843	- 0,043	0,717
Sojaöl, g/Woche	- 0,159	0,137	0,002	0,842	- 0,063	0,602
Olivenöl, g/Woche	- 0,317	0,003	0,057	0,602	0,022	0,851
MCT, g/Woche	- 0,130	0,224	0,066	0,545	- 0,092	0,441
Fischöl, g/Woche	- 0,208	0,050	0,058	0,596	0,022	0,857
Anatomie						
Restdünndarmlänge, cm	0,127	0,272	- 0,004	0,975	- 0,012	0,927
Kurzdarmtypen, n		0,013		0,548		0,106
Intestinale Fistel, n		0,164		0,183		0,912
Ileozökalklappe, n		0,039		0,849		0,882
Stoma, n		0,167		0,534		0,111
Dünndarmanatomie, n						
Intaktes Duodenum		0,386		0,627		0,257
Intaktes Jejunum		0,378		0,537		0,249
Intaktes Ileum		0,045		0,092		0,222
Kolonanatomie, n		0,195		0,884		0,321

ERGEBNISSE

Leberfunktionsassessment						
LiMAx, µg/kg/h			0,270	0,012	- 0,189	0,115
ICG, %/min	0,270	0,012			- 0,312	0,009
FibroScan, kPa	- 0,189	0,115	- 0,312	0,009		
Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)						
Phasenwinkel, °	0,152	0,160	0,215	0,049	- 0,177	0,142
Körperzellmasse, kg	0,056	0,606	0,016	0,882	0,038	0,753
Grundumsatz, kcal	0,060	0,583	0,016	0,885	0,034	0,778
Indirekte Kalorimetrie						
CO ₂ Volumen, l/min	0,060	0,576	0,625	0,053	0,163	0,174
O ₂ Volumen, l/min	- 0,054	0,617	- 0,043	0,693	0,189	0,115
Grundumsatz, kcal	- 0,038	0,727	- 0,018	0,866	0,173	0,150
Komplikationen						
Komplikationen, n		0,550		0,343		0,705
Katheterinfektion	0,066	0,541	- 0,007	0,945	0,041	0,735
Thrombose	0,023	0,828	0,155	0,152	- 0,024	0,845
Katheterokklusion	0,106	0,321	0,060	0,581	0,111	0,352
Andere	0,057	0,853	- 0,259	0,416	0,075	0,828
Labor						
Citrullin, µmol/l	0,286	0,018	- 0,204	0,101	- 0,082	0,536
CRP, g/dl	- 0,272	0,010	- 0,230	0,033	- 0,029	0,812
AST, U/l	- 0,057	0,595	- 0,182	0,092	0,364	0,002
ALT, U/l	- 0,120	0,261	- 0,114	0,291	0,378	0,001
Gesamtbilirubin, mg/dl	- 0,330	0,002	- 0,207	0,054	0,147	0,216
Konjugiertes Bilirubin, mg/dl	- 0,345	0,001	- 0,303	0,005	0,151	0,215
GGT, U/l	- 0,292	0,006	- 0,372	< 0,001	0,128	0,286
Albumin, g/dl	0,172	0,108	0,198	0,067	- 0,161	0,177

r = Korrelationskoeffizient

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; ICG, Indocyaningrün; LiMAx, Maximum Liver Function Capacity; MCT, Mittelkettige Triglyceride; PE, Parenterale Ernährung

Tabelle 3: Multivariate Analyse des LiMAX-Test [37]

Parameter	LiMAX-Test [R ₂ = 0,407]	
	B	p-Wert
Reseziertes Ileum	- 520,895	0,010
Kurzdarmtyp I	- 75,612	0,025
Citrullin	- 3,428	0,040
Parenterales Olivenöl	0,570	0,043
Fehlende orale Nahrungsaufnahme	- 182,227	0,040

The folgenden Variablen wurden in die multivariate Analyse übernommen: BMI [kg/m²], orale Nahrungsaufnahme [n], Infusionen pro Woche [n], totale PE [kcal/Woche], Aminosäuren [g/Woche], Lipide [g/Woche], Olivenöl [g/Woche], Kurzdarmtypen [n], Ileozökalklappe [n], Ileum [n], Citrullin [µmol/l], CRP [g/dl]

5.4. FibroScan

Der FibroScan zeigte eine negative Korrelation mit den Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT) (p=0,001) und Aspartat-Aminotransferase (AST) (p=0,002). Die univariate Analyse konnte lediglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung (p=0,042) und dem FibroScan identifizieren (Tabelle 2).

5.5. SF-36

Die uni- und multivariate Analyse ist Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen. Der Phasenwinkel, Stoma/Fistel, orale Nahrungsaufnahme, Anzahl der Infusionen pro Woche, Dauer der PE, Serum Citrullin und Hämoglobin konnten in der multivariaten Analyse in mindestens einer SF-36 Kategorie als unabhängige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifiziert werden. Zusammenfassend waren Stoma/Fistel, Citrullin und orale Nahrungsaufnahme unabhängige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität in 4 von 10 SF-36 Kategorien. Abbildung 2 zeigt zudem eine signifikant reduzierte Lebensqualität über alle Kategorien (p<0,001) im Vergleich zur deutschen Normalstichprobe von 1998.

ERGEBNISSE

Tabelle 4: Univariate Analyse der SF-36 Kategorien [38]

		KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC	KSK	PSK
Deskriptive Daten											
Alter, Jahre	r	- 0,165	0,031	0,090	0,243	0,164	0,098	0,117	0,112	0,005	0,166
	p	0,124	0,776	0,430	0,022	0,128	0,362	0,279	0,297	0,964	0,121
BMI, kg/m ²	r	0,071	0,047	0,209	0,158	0,214	0,079	0,031	0,102	0,156	0,086
	p	0,510	0,664	0,051	0,142	0,045	0,462	0,775	0,345	0,146	0,426
Geschlecht, w/m	p	0,172	0,158	0,091	0,710	0,534	0,965	0,230	0,465	0,248	0,504
Grunderkrankung, n (%)	p	0,114	0,102	0,023	0,129	0,461	0,179	0,588	0,655	0,065	0,603
Anatomie											
Restdünndarmlänge, cm	r	0,084	0,052	0,009	0,223	- 0,005	- 0,124	0,191	0,085	0,069	0,037
	p	0,470	0,654	0,938	0,052	0,964	0,283	0,097	0,465	0,549	0,750
Kurzdarmtyp, n (%)	p	0,026	0,003	0,688	0,141	0,419	0,023	0,055	0,241	0,104	0,094
Ileozökalklappe, n (%)	p	0,081	0,058	0,540	0,550	0,959	0,603	0,332	0,839	0,098	0,937
Stoma/Fistel, n (%)	p	0,014	0,002	0,109	0,010	0,212	< 0,001	0,048	0,054	0,025	0,019
Kolonanatomie, n (%)	p	0,334	0,009	0,404	0,146	0,661	0,116	0,135	0,694	0,175	0,280
Ernährungsregime											
Orale Nahrungsaufnahme, n (%)	p	0,071	0,035	0,015	0,523	0,039	0,185	0,283	0,023	0,056	0,123
Dauer der PE, Monate	r	0,100	0,118	- 0,042	0,293	0,072	0,188	0,191	0,140	- 0,022	0,303
	p	0,355	0,275	0,699	0,006	0,502	0,079	0,074	0,194	0,842	0,004
Infusionen pro Woche, n	r	- 0,157	- 0,150	- 0,105	- 0,259	- 0,176	- 0,196	- 0,115	- 0,208	- 0,150	- 0,141
	p	0,144	0,164	0,331	0,015	0,102	0,067	0,286	0,051	0,162	0,189
Totale PE, kcal/Infusion	r	0,117	0,111	0,193	0,033	0,034	0,080	0,056	0,101	- 0,062	0,071
	p	0,279	0,305	0,071	0,760	0,750	0,457	0,605	0,348	0,564	0,508
Leberfunktionsassessment											
LiMAX, µg/kg/h	r	0,218	0,079	0,080	- 0,020	- 0,004	0,112	- 0,020	- 0,016	0,166	- 0,059
	p	0,042	0,467	0,460	0,851	0,972	0,303	0,856	0,887	0,125	0,587
ICG, %/min	r	0,169	- 0,066	- 0,049	- 0,136	- 0,179	- 0,126	- 0,125	- 0,167	0,067	- 0,211
	p	0,121	0,546	0,654	0,213	0,100	0,248	0,251	0,125	0,541	0,052
FibroScan, kPa	r	- 0,152	0,155	0,206	0,153	0,139	0,206	0,247	0,173	- 0,001	0,298
	p	0,204	0,198	0,085	0,202	0,247	0,084	0,038	0,150	0,993	0,011

ERGEBNISSE

Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)											
Phasenwinkel, °	r	0,293	0,029	0,163	0,044	0,145	0,173	0,091	0,137	0,165	0,140
	p	0,006	0,798	0,133	0,688	0,182	0,111	0,406	0,209	0,130	0,198
Körperzellmasse, kg	r	0,308	0,151	0,275	0,115	0,192	0,169	0,202	0,155	0,233	0,169
	p	0004	0,166	0,010	0,293	0,077	0,121	0,062	0,154	0,031	0,119
Grundumsatz, kcal	r	0,307	0,143	0,276	0,115	0,188	0,165	0,194	0,151	0,233	0,167
	p	0,004	0,188	0,010	0,290	0,084	0,128	0,073	0,166	0,031	0,124
Labor											
Citrullin, µmol/l	r	0,189	0,228	0,151	0,314	0,283	0,309	0,308	0,264	0,176	0,411
	p	0,126	0,063	0,222	0,010	0,020	0,011	0,011	0,031	0,155	0,001
CRP, g/dl	r	-0,218	-0,109	-0,161	-0,125	-0,188	-0,255	-0,134	-0,097	-0,161	-0,156
	p	0,043	0,314	0,137	0,248	0,082	0,017	0,218	0,370	0,137	0,149
AST, U/l	r	-0,009	0,013	0,137	0,027	0,086	0,129	-0,086	-0,038	0,114	0,038
	p	0,936	0,904	0,202	0,804	0,426	0,231	0,425	0,727	0,291	0,722
ALT, U/l	r	-0,005	0,010	0,191	0,005	0,110	0,205	-0,031	0,073	0,102	0,065
	p	0,962	0,925	0,075	0,967	0,307	0,055	0,775	0,496	0,345	0,545
Gesamtbilirubin, mg/dl	r	-0,071	-0,144	0,074	-0,078	0,003	0,002	-0,153	-0,047	-0,023	0,006
	p	0,511	0,289	0,495	0,473	0,974	0,988	0,155	0,664	0,832	0,957
Konjugiertes Bilirubin, mg/dl	r	-0,217	-0,169	-0,112	-0,077	-0,119	-0,107	-0,149	-0,120	-0,210	-0,042
	p	0,047	0,125	0,310	0,488	0,282	0,331	0,177	0,277	0,056	0,701
GGT, U/l	r	-0,232	-0,179	-0,127	-0,199	-0,116	-0,177	-0,264	-0,184	-0,132	-0,202
	p	0,030	0,095	0,238	0,063	0,281	0,100	0,013	0,086	0,220	0,059
Albumin, g/dl	r	0,068	-0,076	0,121	0,038	0,168	0,104	0,087	0,146	-0,009	0,113
	p	0,528	0,481	0,262	0,729	0,117	0,335	0,421	0,173	0,937	0,218
Hämoglobin, g/dl	r	0,198	0,104	0,176	0,135	0,202	0,267	0,048	0,143	0,173	0,113
	p	0,065	0,336	0,100	0,208	0,059	0,012	0,655	0,183	0,107	0,297
Calcium, mmol/l	r	-0,285	-0,232	-0,175	-0,098	-0,064	-0,146	-0,244	-0,110	-0,240	-0,159
	p	0,007	0,030	0,104	0,365	0,551	0,173	0,022	0,310	0,025	0,139
Triglyceride, g/dl	r	-0,298	-0,155	-0,257	-0,010	-0,037	-0,269	-0,217	-0,246	-0,225	-0,028
	p	0,005	0,151	0,016	0,924	0,733	0,012	0,044	0,022	0,036	0,799

r = Korrelationskoeffizient

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; ICG, Indocyaningrün; LiMAX, Maximum Liver Function Capacity; PE, Parenterale Ernährung

ERGEBNISSE

Tabelle 5: Multivariate Analyse der SF-36 Kategorien [38]

	Phasenwinkel	Stoma/Fistel	Orale Nahrungsaufnahme	Infusionen pro Woche	Dauer der PE	Citrullin	Hämoglobin	R ² Regression
Körperliche Funktionsfähigkeit	x	x						0,262
Körperliche Rollenfunktion		x	x					0,145
Schmerz			x					0,102
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				x	x			0,144
Vitalität			x			x		0,207
Soziale Funktionsfähigkeit		x					x	0,281
Emotionale Rollenfunktion						x		0,134
Psychisches Wohlbefinden			x			x		0,176
Körperliche Summenskala		x						0,116
Psychische Summenskala						x		0,169

x = Parameter, die in der multivariaten Analyse als unabhängige Einflussfaktoren auf die jeweilige SF-36 Kategorie identifiziert wurden

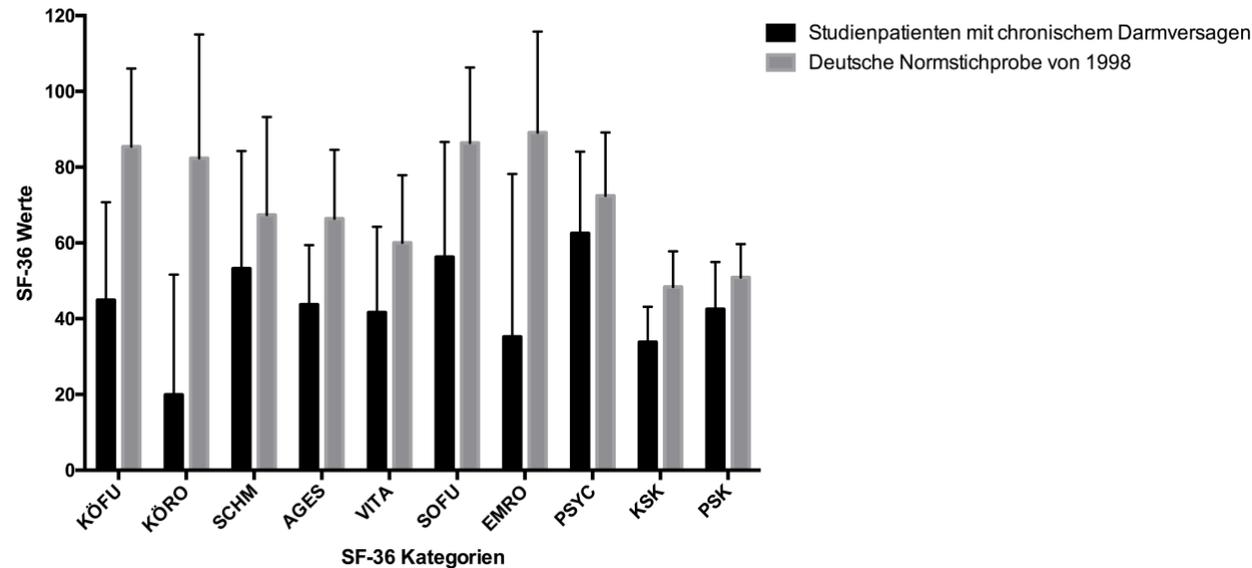


Abbildung 2: Lebensqualitätsvergleich der Studienkohorte mit der deutschen Normstichprobe [38]

Studienpatienten mit chronischem Darmversagen zeigen eine signifikant reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normstichprobe in allen SF-36 Kategorien ($p < 0,001$)

5.6. SBS-QoL

Die univariate Analyse ist in Tabelle 7 dargestellt. In der multivariaten Analyse für Subskala 1 ($R_2 = 0,240$) konnten orale Nahrungsaufnahme ($B = - 31,895$; $p=0,011$) und Citrullin ($B = - 0,539$; $p=0,016$) sowie für Subskala 2 ($R_2 = 0,235$) ebenfalls orale Nahrungsaufnahme ($B = - 16,302$; $p=0,016$) und Citrullin ($B = - 0,289$; $p=0,017$) als signifikante Faktoren identifiziert werden. Multivariat unabhängige Faktoren für die Summenskala ($R_2 = 0,409$) waren orale Nahrungsaufnahme ($B = - 43,909$; $p=0,015$) und Citrullin ($B = - 0,952$; $p = 0,003$) (Daten nicht dargestellt).

5.7. Vergleich SF-36 und SBS-QoL

Wir führten zusätzlich einen Vergleich der SF-36 und SBS-QoL Werte durch. Hierbei zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen den 8 SF-36 Kategorien und 2 Summenscores mit der SBS-QoL Subskala 1, SBS-QoL Subskala 2 und Summenskala (Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelationsanalyse zwischen SF-36 und SBS-QoL

SF-36 Kategorie	Subskala 1		Subskala 2		Summenskala	
	r_p -Wert	p-Wert	r_p -Wert	p-Wert	r_p -Wert	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	- 0,581	< 0,001	- 0,606	< 0,001	- 0,620	< 0,001
Körperliche Rollenfunktion	- 0,636	< 0,001	- 0,591	< 0,001	- 0,652	< 0,001
Schmerz	- 0,561	< 0,001	- 0,642	< 0,001	- 0,620	< 0,001
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	- 0,562	< 0,001	- 0,508	< 0,001	- 0,570	< 0,001
Vitalität	- 0,693	< 0,001	- 0,528	< 0,001	- 0,665	< 0,001
Soziale Funktionsfähigkeit	- 0,671	< 0,001	- 0,429	< 0,001	- 0,646	< 0,001
Emotionale Rollenfunktion	- 0,593	< 0,001	- 0,534	< 0,001	- 0,601	< 0,001
Psychisches Wohlbefinden	- 0,636	< 0,001	- 0,574	< 0,001	- 0,645	< 0,001
Körperliche Summenskala	- 0,566	< 0,001	- 0,616	< 0,001	- 0,614	< 0,001
Psychische Summenskala	- 0,633	< 0,001	- 0,493	< 0,001	- 0,612	< 0,001

r_p = Korrelationskoeffizient nach Pearson

ERGEBNISSE

Tabelle 7: Univariate Analyse des SBS-QoL

	Subskala 1		Subskala 2		Summenskala	
	r _p -Wert	p-Wert	r _p -Wert	p-Wert	r _p -Wert	p-Wert
Deskriptive Daten						
Alter, Jahren	- 0,156	0,147	- 0,105	0,329	- 0,145	0,179
Geschlecht, w/m		0,605		0,098		0,332
BMI, kg/m ²	- 0,062	0,564	- 0,033	0,762	- 0,054	0,615
Grunderkrankung, n (%)		0,189		0,218		0,150
Ernährungsregime						
Orale Nahrungsaufnahme, n (%)		0,022		0,011		0,012
Dauer der PE, Monate	- 0,196	0,067	- 0,223	0,037	- 0,216	0,043
Infusionen pro Woche, n	0,208	0,052	0,142	0,187	0,194	0,071
Totale PE, kcal/Infusion	0,024	0,824	- 0,032	0,765	0,004	0,971
Aminosäuren g/Infusion	0,119	0,271	0,049	0,650	0,098	0,362
Glucose, g/Infusion	0,045	0,677	- 0,026	0,807	0,020	0,850
Lipide, g/Infusion	- 0,007	0,947	- 0,074	0,494	- 0,033	0,762
Anatomie						
Restdünndarmlänge, cm	- 0,155	0,178	- 0,144	0,212	- 0,160	0,164
Kurzdarmtyp, n (%)		0,038		0,049		0,023
Intestinale Fistel, n (%)		0,337		0,313		0,302
Ileozökalklappe, n (%)		0,179		0,272		0,187
Stoma, n (%)		0,026		0,041		0,025
Kolonanatomie, n (%)		0,205		0,455		0,221
Leberfunktionsassessment						
LiMAx, µg/kg/h	- 0,032	0,766	- 0,090	0,405	- 0,056	0,607
ICG, %/min	0,140	0,197	0,096	0,378	0,131	0,231
FibroScan, kPa	- 0,132	0,271	- 0,165	0,169	- 0,152	0,206

ERGEBNISSE

	Subskala 1		Subskala 2		Summenskala	
	r _p -Wert	p-Wert	r _p -Wert	p-Wert	r _p -Wert	p-Wert
Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)						
Phasenwinkel, °	- 0,133	0,224	- 0,223	0,039	- 0,174	0,110
Körperzellmasse, kg	- 0,131	0,228	- 0,211	0,051	- 0,168	0,122
Grundumsatz, kcal	- 0,129	0,238	- 0,208	0,055	- 0,165	0,129
Indirekte Kalorimetrie						
CO ₂ Volumen, l/min	0,038	0,725	- 0,038	0,726	0,049	0,653
O ₂ Volumen, l/min	0,074	0,491	0,004	0,971	0,053	0,623
Grundumsatz, kcal	0,068	0,526	- 0,012	0,912	0,041	0,701
Komplikationen						
Komplikationen, n (%)		0,792		0,983		0,853
Katheterinfektion, n	- 0,016	0,881	- 0,115	0,285	- 0,005	0,615
Hepatische Dysfunktion, n	0,014	0,897	0,033	0,764	0,022	0,841
Thrombose, n	0,035	0,745	0,007	0,948	0,026	0,808
Katheterokklusion, n	0,028	0,795	- 0,076	0,480	- 0,010	0,928
Labor						
Citrullin, µmol/l	- 0,359	0,003	- 0,321	0,008	- 0,364	0,002
Calcium, mmol/l	0,269	0,011	0,239	0,025	0,271	0,001
CRP, g/dl	0,203	0,060	0,203	0,060	0,213	0,047
AST, U/l	0,100	0,355	- 0,005	0,964	0,065	0,546
ALT, U/l	0,079	0,465	- 0,008	0,944	0,050	0,642
Gesamtbilirubin, mg/dl	- 0,021	0,847	- 0,107	0,322	- 0,054	0,615
GGT, U/l	0,254	0,017	- 0,273	0,010	0,274	0,010
Albumin, g/dl	- 0,081	0,452	- 0,128	0,234	- 0,103	0,339

r_p = Korrelationskoeffizient nach Pearson

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body Mass Index; CRP, C-reaktives Protein; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; ICG, Indocyaningrün; LiMAx, Maximum Liver Function Capacity; PE, Parenterale Ernährung

6. DISKUSSION

6.1. Hepatopathie

In der vorliegenden Dissertation wurde erstmals der Einsatz non-invasiver dynamischer Leberfunktionstests (LiMAx-, ICG-Test) in einem Studienkollektiv von 90 Patienten mit chronischem Darmversagen und langzeit-parenteraler Ernährung evaluiert. LiMAx-, ICG-Test und FibroScan zeigten eine signifikante Korrelation mit klassischen laborchemischen Leberwerten. In der multivariaten Analyse konnten ein reseziertes Ileum, Kurzdarmtyp I, erniedrigtes Citrullin, erhöhte parenterale Olivenölgabe und fehlende orale Nahrungsaufnahme als unabhängige Prädiktoren der Leberfunktion im LiMAx-Test identifiziert werden, die als Risikofaktoren für die Hepatopathie bekannt sind. Mittels ICG-Test und FibroScan konnte hingegen keine signifikante Korrelation mit anerkannten Risikofaktoren nachgewiesen werden. Die Pathogenese der IFALD ist bisher unzureichend untersucht, momentan ist jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Nach aktueller Evidenzlage gelten hohe parenterale Glucose- und Lipidgaben, rezidivierende Katheterinfektionen und niedrige Restdünndarmlänge als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Hepatopathie [12,39–41].

Cavicchi et al. identifizierten basierend auf Daten von 90 Patienten eine reduzierte Dünndarmlänge von < 50 cm und eine parenterale Lipidgabe von über 1 g/kg Körpergewicht als Hauptrisikofaktoren für die IFALD [40]. Mutanen et al. konnten in einer multivariaten Analyse zeigen, dass die Restdünndarmlänge, portale Inflammation sowie eine resezierte Ileozökalklappe zur Entstehung einer Leberfibrose maßgeblich beitragen [41]. Experimentelle Studien legen zudem nahe, dass eine fehlende orale Nahrungsaufnahme durch bakterielle Fehlbesiedlung, reduzierte Gallensäuren- und gastrointestinale Hormonsekretion die Entstehung einer Hepatopathie begünstigt [9,42]. Kürzlich publizierte Untersuchungen suggerieren zudem einen Zusammenhang zwischen dem Mikrobiom der Kurzdarmpatienten und dem Progress der Hepatopathie [43,44]. Im Einklang mit den genannten Studien konnten wir ebenfalls zeigen, dass ein reseziertes Ileum, Kurzdarmtyp I, erniedrigtes Citrullin, erhöhte parenterale Olivenölgabe und fehlende orale Nahrungsaufnahme unabhängige Einflussfaktoren der Leberfunktionskapazität im LiMAx-Test sind.

Im klinischen Alltag gehört die laborchemische Kontrolle der Leberwerte zum Standardmonitoring der Patienten mit parenteraler Ernährung, obwohl aktuell unklar ist, ob eine valide Korrelation zwischen Leberwerten und dem histologischen Leberschaden besteht. Nach aktueller Studienlage können abnormale Leberwerte bei 19 – 95% der Patienten beobachtet werden [17]. Pironi et al. konnten bei 27% der Patienten Cholestase in der Leberbiopsie diagnostizieren ohne jedoch laborchemische Veränderungen nachweisen zu können [6]. Auch Fitzgibbon und Kollegen berichten von einer histologisch gesicherten Leberzirrhose ohne den Nachweis von

laborchemischen Abnormalitäten bei 37% der Zirrhosepatienten [45]. In Verdachtsfällen empfiehlt die ESPEN Leitlinie von 2016 daher weiterhin die Leberbiopsie als Goldstandard zur Diagnosesicherung [17].

Die Leberbiopsie stellt jedoch nicht nur ein invasives Verfahren dar, sondern ist auch mit einem hohen Komplikationsrisiko behaftet [46]. Zudem ist die einzelne entnommene Gewebsstanze, trotz standardisiertem Vorgehen, häufig nicht repräsentativ für die globale Leberarchitektur [47]. Die Leberbiopsie wird auf Grund ihrer Invasivität erst bei deutlichen laborchemischen Veränderungen durchgeführt und zeigt häufig bereits irreversible Stadien der Hepatopathie an. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die funktionelle Beeinträchtigung der Leber einer histologischen Veränderung weit vorausgeht [16]. Gegenstand der Forschung ist daher aktuell die Anwendung nicht-invasiver Leberfunktionstest zur frühzeitigen Diagnostik hepatischer Schädigung [17].

Der FibroScan wurde in diesem Zusammenhang bereits in zwei prospektiven Studien evaluiert, zeigte jedoch kontroverse Studienergebnisse. Hukkinen et al. konnten in einem pädiatrischen Patientenkollektiv eine gute Korrelation von FibroScan Werten mit dem Schweregrad der Leberfibrose nachweisen, während Van Gossum et al. keine signifikante Korrelation bei erwachsenen Patienten zeigen konnten [48,49]. Naheliegender ist, dass das Alter der Patienten eine differenzierte diagnostische Herangehensweise erforderlich macht.

Jedoch konnten Buechter et al. kürzlich nachweisen, dass der LiMax-Test eine bessere Korrelation mit Fibrosestadien als der FibroScan und Laborwerte aufweist [50]. So korrelierte der FibroScan auch in unserer Studie mit klassischen Leberwerten, zeigte jedoch keine Korrelation zu anerkannten Risikofaktoren der IFALD.

Der LiMax-Test zeigte bereits im Vorfeld in verschiedenen klinischen Szenarien im Vergleich mit etablierten Laborparametern ausgezeichnete Ergebnisse. Der ¹³C-basierte Atemtest kann das postoperative Outcome von Patienten nach Leberteilresektion mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen und ist weiterhin in der Lage die Regeneration nach Leberteilresektion zu quantifizieren, wodurch Komplikationen frühzeitig erkannt werden können [25,51,52].

Im Rahmen einer Lebertransplantation kann der genannte Test primäre Nonfunktion sowie eine initiale Dysfunktion des Transplantats am 1. postoperativen Tag sicher diagnostizieren [53]. Andere Studien konnten zeigen, dass es bei eingetretener Leberzirrhose mittels LiMax-Test möglich ist, eine mit bekannten Scores (MELD-Score, Child-Pugh-Score) vergleichbare prognostische Aussage hinsichtlich des zeitlichen Überlebens dieser Patienten zu treffen [54]. Ebenso konnten Kaffarnik et al. die prognostische Überlegenheit des LiMax-Tests im Vergleich zum ICG-Test im Rahmen des sepsisinduzierten Leberversagens beweisen [55]. Nach aktueller Studienlage ist zudem davon auszugehen, dass der ICG-Test von Faktoren wie Cholestase,

Bilirubin oder Durchblutung beeinflusst wird und daher nicht bei allen klinischen Fragestellungen valide Ergebnisse produziert [56].

Aus bisherigen Erkenntnissen und den Ergebnissen dieser Arbeit ist anzunehmen, dass der LiMAx-Leberfunktionstest die diagnostische Power besitzt im Kontext der parenteralen Ernährung die tatsächliche Leberfunktion genau und zuverlässig zu quantifizieren und hepatische Schädigung frühzeitig zu erkennen. Weitere Studien gegen den bioptischen Goldstandard sind notwendig um die Ergebnisse zu validieren.

6.2. Lebensqualität

Im Rahmen der Lebensqualitätsanalyse waren ein erhöhtes Serum Citrullin und orale Nahrungsaufnahme (SF-36 und SBS-QoL) sowie das Vorhandensein eines Stomas (SF-36) entscheidende Prädiktoren einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem belegt die hoch-signifikante Korrelation des krankheitsspezifischen SBS-QoL zu allen Kategorien des krankheitsunspezifischen SF-36 den berechtigten Einsatz beider Fragebögen in der täglichen klinischen Routine.

Für Patienten mit chronischem Darmversagen stellt die parenterale Ernährung eine lebenserhaltende Therapie dar, führt jedoch unvermeidlich zu einer multidimensionalen Beeinflussung der Lebensqualität. Die Patienten sind nachweislich signifikant häufiger von Angst und Depressionen, abdominellen Beschwerden, Fatigue, sexuellen und sozialen Einschränkungen sowie Nykturie und Schlafstörungen auf Grund der nächtlichen Applikation betroffen [57]. Frühere Arbeiten konnten bereits zeigen, dass die Lebensqualität dieser Patienten mit Dialysepatienten auf Grund von chronischem Nierenversagen vergleichbar ist [18,19].

Fortschritte in den letzten Jahren in der chirurgischen als auch pharmakologischen Therapie des Darmversagen spiegeln sich bereits in verbesserten Überlebensraten wieder [6,17,32]. Kostenträger drängen jedoch vermehrt auf Daten zur Lebensqualität als Endpunkt zur umfänglichen Beurteilung der Therapien. Der Progress kann jedoch nur schwer beurteilt werden, da viele Lebensqualitätsdaten veraltet sind und keine Möglichkeit der Vergleichbarkeit bieten [18,58]. Zudem basieren zahlreiche Daten auf kleinen Fallzahlen und heterogenen Studienkohorten, die detailliert den Einfluss einzelner Faktoren auf die Lebensqualität untersucht haben und diese nicht als multidimensionales Modell betrachtet haben [19]. Moderne, neu entwickelte Fragebögen sind leider meist nur an kleinen Patientengruppen getestet und bisher nicht in multiplen Studien validiert worden [19,59].

Der SF-36 ist der meist genutzte Fragebogen in klinischen Studien und ermöglicht eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen körperlichen und mentalen Lebensqualität [60]. Der Fragebogen wurde bei parenteral ernährten Patienten zur Beurteilung spezifischer Fragestellungen bereits erfolgreich eingesetzt und zeichnet sich durch eine gute klinische

Validität, interne Konsistenz und Reliabilität aus [33,61,62]. Verfügbare Normdaten ermöglichen zudem einen Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der SBS-QoL wurde erstmals 2013 eingeführt und stellt ein krankheitsspezifisches Messinstrument dar. Im Gegensatz zum SF-36 ist der SBS-QoL lizenzfrei und kann daher kostengünstig und schnell ohne Auswertungssoftware im klinischen Setting durchgeführt werden [36].

Trotz des komplett unterschiedlichen Aufbaus der Fragebögen zeigten beide Messinstrumente nicht nur eine hoch signifikante Korrelation aller SF-36 Kategorien mit den SBS-QoL Subskalen und Summenskala, sondern beide Bögen haben zusätzlich Serum Citrullin und die orale Ernährung, sowie der SF-36 zusätzlich das Vorhandensein eines Stomas, als einzige unabhängige Einflussfaktoren auf die Lebensqualität identifizieren können (Tabelle 5 und Tabelle 6).

Citrullin ist eine Aminosäure, die von der intestinalen Mukosa produziert wird und als Marker für die Enterozytenmasse gilt. Crenn et al. zeigten bereits eine hoch signifikante Korrelation zwischen Plasma Citrullin und der Restdünndarmlänge sowie der parenteralen Kaloriengabe [63]. Frühere Arbeiten konnten bereits nachweisen, dass die Applikation von Teduglutid mit einem Citrullinanstieg assoziiert ist und sich zusätzlich in einem Anstieg der Lebensqualität im SBS-QoL widerspiegelt [64,65]. Die Korrelation des Citrullinspiegels mit dem SF-36 und SBS-QoL in dieser Arbeit lässt sich also hauptsächlich darauf zurückführen, dass dieser nicht nur als Surrogatparameter für die funktionelle Restdünndarmlänge und somit Absorptionsfähigkeit des Darms gilt, sondern auch für den Schweregrad des Darmversagens und der konsekutiven Abhängigkeit von parenteraler Ernährung.

Die zusätzliche orale Nahrungsaufnahme steigert nachweislich nicht nur das Selbstwertgefühl und Körpergewicht, sondern hat auch eine entscheidende soziale Bedeutung. Während strukturierte Fragebögen diesen Effekt meist nur unzureichend erfragen, konnte in qualitativen Interviews die orale Nahrungsaufnahme als entscheidender Einflussfaktor auf die Lebensqualität identifiziert werden [23]. Auch unsere Ergebnisse betonen die Bedeutung der oralen Nahrungsaufnahme als emotionale und soziale Komponente und sollten im Arzt-Patienten-Gespräch stets direkt adressiert werden.

Die Präsenz eines Stomas konnte lediglich im SF-36 als unabhängiger Einflussfaktor auf die Lebensqualität identifiziert werden und gilt auch in der Literatur als kontrovers diskutierter Prädiktor. Während zahlreiche Studien belegen konnten, dass die Stomapräsenz mit sozialem Rückzug, Verlust von Spontaneität und Angst vor Stomaleckage verbunden ist und damit einen negativen Einfluss auf die gesamte Lebensqualität zeigt, konnte dieser Effekt in anderen Studie nicht reproduziert werden [20,66,67].

DISKUSSION

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der Lebensqualitätsanalyse darauf hin, dass eine frühzeitige zusätzliche orale Ernährung, chirurgische Sanierung der Darmsituation sowie Erhöhung der intestinalen Resorption die Lebensqualität bei Kurzdarmpatienten steigern kann.

In dieser Arbeit konnte erstmals der Einsatz dynamischer Leberfunktionstests im Vergleich mit bekannten elastografischen und laborchemischen Verfahren bei Patienten mit Darmversagen und parenteraler Langzeiternährung evaluiert werden. Der LiMAx-Test hat in diesem Patientenkollektiv seine diagnostische Stärke gezeigt und hat daher das Potential, zukünftig als non-invasives Messverfahren, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und daher das Langzeitergebnis zu verbessern.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Pape UF, Weylandt K, Knappe-Drzikova B, Gerlach U, Pascher A. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen: Diagnostik und Therapie. *Aktuel Ernährungsmed.* 2013;38:132–146.
2. Lamprecht G. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen. Bremen: UNI-MED Science; 2016.
3. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54:1224–1231.
4. Lamprecht G, Pape U-F, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen. *Aktuel Ernährungsmed.* 2014;39:e57–e71.
5. von Websky MW, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G, Fimmers R, Kalff JC, Schäfer N. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland. *Der Chir.* 2013;433–439.
6. Pironi L, Paganelli F, Labate AMM, Merli C, Guidetti C, Spinucci G, Miglioli M. Safety and efficacy of home parenteral nutrition for chronic intestinal failure: a 16-year experience at a single centre. *Dig Liver Dis.* 2003;35:314–24.
7. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:587–603.
8. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, De Cicco M, Gigli G, Micklewright A, Moreno Villares JM, Orban A, Pertkiewicz M, Pironi L, Vilas MP, Prins F, Thul P. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr.* 2002;21:475–85.
9. Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11:586–593.
10. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14:256–261.
11. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, Gabe S, Hebuterne X, Gambarara M, Gottrand F, Cuerda C, Thul P, Messing B, Goulet O, Staun M, Van Gossum A, Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Working Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut.* 2011;60:17–25.
12. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral nutrition-associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. *Hepatology.* 2006;43:9–19.

13. Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr.* 2012;31:217–223.
14. Alwayn IPJ, Andersson C, Zauscher B, Gura K. Omega-3 Fatty Acids Improve Hepatic Steatosis in a Murine Model : Potential Implications for the Marginal Steatotic Liver Donor. 2005;79:606–608.
15. Smith JM, Skeans MA, Horslen SP, Edwards EB, Harper AM, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Intestine. *Am J Transplant.* 2017;17:252–285.
16. Naini B V., Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation. *Hum Pathol.* 2012;43:826–833.
17. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Lal S, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35:247–307.
18. Reddy P, Malone M. Cost and outcome analysis of home parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 1998;22:302–10.
19. Jeppesen PB, Langholz E, Mortensen PB. Quality of life in patients receiving home parenteral nutrition. *Gut.* 1999;44:844–852.
20. Richards DM, Irving MH. Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. *Gut.* 1997;40:218–22.
21. DiMartini A, Rovera GM, Graham TO, Furukawa H, Todo S, Funovits M, Lu S, Abu-Elmagd K. Quality of Life After Small Intestinal Transplantation and Among Home Parenteral Nutrition Patients. *J Parenter Enter Nutr.* 1998;22:357–362.
22. Baxter JP, Fayers PM, McKinlay AW. A review of the quality of life of adult patients treated with long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2006;25:543–553.
23. Winkler MF, Wetle T, Smith C, Hagan E, O’Sullivan Maillet J, Touger-Decker R. The meaning of food and eating among home parenteral nutrition-dependent adults with intestinal failure: A qualitative inquiry. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:1676–1683.
24. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12:1495–1499.
25. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke A-J, Neuhaus P. Prediction of Postoperative Outcome After Hepatectomy With a New Bedside Test for Maximal Liver Function Capacity. *Ann Surg.* 2009;250:119–125.

LITERATURVERZEICHNIS

26. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016;8:355–67.
27. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:207–14.
28. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705–13.
29. Friedrich-Rust M, Zeuzem S. [Transient elastography (FibroScan) for the non-invasive assessment of liver fibrosis: cuM Friedrich-Rust, S Zeuzem, M Friedrich-Rust, S Zeuzem [Transient elastography (FibroScan) for the non-invasive assessment of liver fibrosis: current status and persp. *Z Gastroenterol.* 2007;45:387–394.
30. Rombeau JL, Bandini L BR. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. *NIH Technol Assess Statement.* 1994;12:1–35.
31. Matarese LE. Indirect calorimetry: technical aspects. *J Am Diet Assoc.* 1997;97:S154-60.
32. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1999;117:1043–50.
33. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care.* 1994;32:40–66.
34. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev.* 2004;25:5–25.
35. Ellert U, Bellach BM. [The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample]. *Gesundheitswesen.* 1999;61 Spec No:S184-90.
36. Berghofer P, Fragkos KC, Baxter JP, Forbes A, Joly F, Heinze H, Loth S, Pertkiewicz M, Messing B, Jeppesen PB. Development and validation of the disease-specific Short Bowel Syndrome-Quality of Life (SBS-QoL) scale. *Clin Nutr.* 2013;32:789–796.
37. Blüthner E, Bednarsch J, Pape U-F, Karber M, Maasberg S, Gerlach UA, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Stockmann M. Advanced liver function assessment in patients with intestinal failure on long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2019.
38. Blüthner E, Bednarsch J, Stockmann M, Karber M, Pevny S, Maasberg S, Gerlach UA, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Pape U-F. Determinants of Quality of Life in Patients With Intestinal Failure Receiving Long-Term Parenteral Nutrition Using the SF-36 Questionnaire: A German Single-Center Prospective Observational Study. *J Parenter Enter Nutr.* 2019.
39. Li S, Nussbaum MS, Teague D, Gapen CL, Dayal R, Fischer JE. Increasing dextrose

- concentrations in total parenteral nutrition (TPN) causes alterations in hepatic morphology and plasma levels of insulin and glucagon in rats. *J Surg Res.* 1988;44:639–48.
40. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132:525–32.
41. Mutanen A, Lohi J, Heikkilä P, Koivusalo AI, Rintala RJ, Pakarinen MP. Persistent abnormal liver fibrosis after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure. *Hepatology.* 2013;58:729–738.
42. Greenberg GR, Wolman SL, Christofides ND, Bloom SR, Jeejeebhoy KN. Effect of total parenteral nutrition on gut hormone release in humans. *Gastroenterology.* 1981;80:988–93.
43. Boccia S, Torre I, Santarpia L, Iervolino C, Del Piano C, Puggina A, Pastorino R, Dragic M, Amore R, Borriello T, Palladino R, Pennino F, Contaldo F, Pasanisi F. Intestinal microbiota in adult patients with Short Bowel Syndrome: Preliminary results from a pilot study. *Clin Nutr.* 2017;36:1707–1709.
44. Neelis E, de Koning B, Rings E, Wijnen R, Nichols B, Hulst J, Gerasimidis K. The Gut Microbiome in Patients with Intestinal Failure: Current Evidence and Implications for Clinical Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* . Epub ahead of print August 2, 2018. DOI: 10.1002/jpen.1423.
45. Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, Zurakowski D, Duro D, Duggan C, Boctor D, Sigalet DL, Jaksic T. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2010;45:95–9; discussion 99.
46. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343–50.
47. Poynard T, Munteanu M, Charlotte F, Thabut D, Calvez S Le, Messous D, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V. Prospective Analysis of Discordant Results between Biochemical Markers and Biopsy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Clinical Chem.* 2004;50:1344–1355.
48. Hukkinen M, Kivisaari R, Lohi J, Heikkilä P, Mutanen A, Merras-Salmio L, Pakarinen MP. Transient elastography and aspartate aminotransferase to platelet ratio predict liver injury in paediatric intestinal failure. *Liver Int.* 2016;36:361–369.
49. Van Gossum A, Pironi L, Messing B, Moreno C, Colecchia A, D’Errico A, Demetter P, De Gos F, Cazals-Halem D, Joly F. Transient Elastography (FibroScan) Is Not Correlated With

- Liver Fibrosis but With Cholestasis in Patients With Long-Term Home Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr.* 2015;39:719–724.
50. Buechter M, Thimm J, Baba HA, Bertram S, Willuweit K, Gerken G, Kahraman A. Liver Maximum Capacity: A Novel Test to Accurately Diagnose Different Stages of Liver Fibrosis. *Digestion.* 2018;1–10.
51. Bednarsch J, Blüthner E, Malinowski M, Seehofer D, Pratschke J, Stockmann M. Regeneration of Liver Function Capacity After Partial Liver Resection is Impaired in Case of Postoperative Bile Leakage. *World J Surg.* 2016;40:2221–2228.
52. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:1297–304.
53. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, Neuhaus P. How to define initial poor graft function after liver transplantation? A new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int.* 2010;23:1023–1032.
54. Jara M, Malinowski M, Lüttgert K, Schott E, Neuhaus P, Stockmann M. Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAx test. *Transpl Int.* 2015;28:52–8.
55. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test. *Crit Care.* 2013;17:R259.
56. B M Halle, T D Poulsen HPP. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:1214–9.
57. Huisman-de Waal G, Schoonhoven L, Jansen J, Wanten G, van Achterberg T. The impact of home parenteral nutrition on daily life-A review. *Clin Nutr.* 2007;26:275–288.
58. Smith CE. Quality of Life in Long-Term Total Parenteral Nutrition Patients and Their Family Caregivers. *J Parenter Enter Nutr.* 1993;17:501–506.
59. Jamieson CP, Norton B, Day T, Lakeman M, Powell-Tuck J. The quantitative effect of nutrition support on quality of life in outpatients. *Clin Nutr.* 1997;16:25–28.
60. Scoggins JF, Patrick DL. The use of patient-reported outcomes instruments in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov. *Contemp Clin Trials.* 2009;30:289–292.
61. Richards DM, Scott NA, Shaffer JL, Irving M. Opiate and sedative dependence predicts a poor outcome for patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 1997;21:336–8.
62. Malone M. Longitudinal assessment of outcome, health status, and changes in lifestyle associated with long-term home parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter*

- Nutr. 2002;26:164–8.
63. Crenn P, Coudray–Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000;119:1496–1505.
 64. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghofer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide--analyses from a randomised, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2013;32:713–721.
 65. Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, Blüthner E, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt K-H, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker H, Pascher A, Pape U-F. Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice. *Clin Nutr*;0 . Epub ahead of print August 2018. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.030.
 66. Carlsson E, Berglund B, Nordgren S. Living with an ostomy and short bowel syndrome: Practical aspects and impact on daily life. *J WOCN*. 2001;28:96–105.
 67. Danielsen AK, Burcharth J, Rosenberg J. Patient education has a positive effect in patients with a stoma: a systematic review. *Color Dis*. 2013;15:e276–e283.

8. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Elisabeth Blüthner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einsatz nicht-invasiver Leberfunktionstests bei Patienten mit chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Berlin, den 20.03.2019

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1:

Advanced liver function assessment in patients with intestinal failure on long-term parenteral nutrition

Blüthner E, Bednarsch J, Pape UF, Karber M, Maasberg S, Gerlach U, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Stockmann M

Clinical Nutrition 2019

Beitrag im Einzelnen:

Erweiterung des bestehenden Ethikantrags (Amendment) zur Fallzahlerhöhung, Studienaufbau und Studienorganisation, Korrespondenz mit Kooperationspartnern, Patientenrekrutierung, klinische Datenerhebung, Durchführung aller Leberfunktionstests, Ernährungsassessment, Lebensqualitätsassessment, Blutentnahmen und Probenasservierung, Statistische Auswertung, Erstellen aller Graphiken und Tabellen, Schreiben und Einreichen des Manuskripts, Antwort auf die Fragen der Reviewer, Revision und Wiedereinreichung, Korrespondenz mit den Editoren bis zur Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Prof. Dr. med. Martin Stockmann

Unterschrift des Doktoranden

Elisabeth Blüthner

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

9. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“NUTRITION and DIETETICS”** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 81 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Annual Review of Nutrition	5,528	8.886	0.005230
2	PROGRESS IN LIPID RESEARCH	5,302	8.435	0.006750
3	Advances in Nutrition	3,937	6.853	0.012870
4	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	58,213	6.549	0.055760
5	CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION	10,197	6.015	0.011670
6	NUTRITION REVIEWS	7,526	5.788	0.010600
7	International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity	8,371	5.548	0.019780
8	CLINICAL NUTRITION	10,558	5.496	0.016870
9	PROCEEDINGS OF THE NUTRITION SOCIETY	5,238	5.347	0.006230
10	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY	22,185	5.151	0.032040
11	FOOD CHEMISTRY	90,665	4.946	0.101120
12	NUTRITION RESEARCH REVIEWS	2,164	4.586	0.001840
13	CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE	4,842	4.534	0.007130
14	EUROPEAN JOURNAL OF NUTRITION	5,669	4.423	0.011650
15	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	9,815	4.414	0.014150
16	JOURNAL OF NUTRITION	38,804	4.398	0.029930
17	JOURNAL OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION	5,287	4.249	0.007990
18	Nutrients	12,031	4.196	0.032520
19	Obesity	17,578	4.042	0.037840
20	Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics	3,687	4.021	0.014370
21	INTERNATIONAL JOURNAL OF EATING DISORDERS	8,732	3.897	0.010160
22	NUTRITION	10,167	3.734	0.013010
23	BRITISH JOURNAL OF NUTRITION	26,011	3.657	0.035400
24	Nutrition Journal	4,484	3.568	0.009540

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
25	Nutrition & Metabolism	2,921	3.483	0.005220
26	HEPATOBIILIARY SURGERY AND NUTRITION	605	3.451	0.001980
27	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	5,131	3.318	0.009970
28	NUTRITIONAL NEUROSCIENCE	1,382	3.313	0.001930
29	Maternal and Child Nutrition	2,405	3.233	0.006190
30	Genes and Nutrition	1,533	3.211	0.002770
31	APPETITE	14,776	3.174	0.024390
32	Journal of the International Society of Sports Nutrition	1,211	3.135	0.002260
33	FOOD POLICY	5,016	3.111	0.007590
34	Obesity Facts	1,193	3.108	0.003070
35	FOOD REVIEWS INTERNATIONAL	1,505	3.100	0.001090
36	ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM	3,097	3.051	0.006060
37	EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	13,579	2.954	0.015290
38	Journal of Nutrition Health & Aging	4,509	2.868	0.007400
39	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	11,417	2.752	0.018600
40	Nutrition & Diabetes	865	2.742	0.003320
41	NUTRITION RESEARCH	5,241	2.707	0.007000
42	JOURNAL OF HUMAN NUTRITION AND DIETETICS	2,593	2.681	0.004460
43	Lipids in Health and Disease	4,191	2.663	0.007760
44	JOURNAL OF RENAL NUTRITION	1,799	2.651	0.003210
45	NUTRITION IN CLINICAL PRACTICE	2,434	2.591	0.003950
46	JOURNAL OF NUTRITION EDUCATION AND BEHAVIOR	3,575	2.571	0.006090
47	Applied Physiology Nutrition and Metabolism	4,489	2.518	0.010370

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
48	INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORT NUTRITION AND EXERCISE METABOLISM	2,327	2.489	0.002770
49	PUBLIC HEALTH NUTRITION	12,113	2.485	0.019810
50	PLANT FOODS FOR HUMAN NUTRITION	2,892	2.465	0.002260
51	JOURNAL OF CLINICAL BIOCHEMISTRY AND NUTRITION	1,827	2.404	0.002240
52	INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCES AND NUTRITION	3,443	2.317	0.004350
53	Beneficial Microbes	1,030	2.310	0.002590
54	NUTRITION AND CANCER-AN INTERNATIONAL JOURNAL	5,412	2.261	0.004970
55	EUROPEAN JOURNAL OF LIPID SCIENCE AND TECHNOLOGY	5,396	2.200	0.006060
56	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION	4,553	2.175	0.002580
57	Obesity Research & Clinical Practice	929	2.153	0.002930
58	Food & Nutrition Research	1,086	2.086	0.002660
59	Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics	350	2.027	0.000620
60	JOURNAL OF MEDICINAL FOOD	4,506	1.954	0.004660
61	LIPIDS	6,802	1.936	0.004220
62	FOOD AND NUTRITION BULLETIN	2,505	1.881	0.003000
63	Nutrition Research and Practice	1,151	1.635	0.002020
64	ECOLOGY OF FOOD AND NUTRITION	748	1.343	0.000880
65	ASIA PACIFIC JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	3,053	1.335	0.002700
66	Endocrinología y Nutrición	563	1.268	0.001000
67	Nutrition & Dietetics	716	1.084	0.000860
68	JOURNAL OF NUTRITIONAL SCIENCE AND VITAMINOLOGY	1,968	0.952	0.001620

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
69	CANADIAN JOURNAL OF DIETETIC PRACTICE AND RESEARCH	473	0.783	0.000610
70	FOOD AND DRUG LAW JOURNAL	190	0.543	0.000240
71	TOPICS IN CLINICAL NUTRITION	199	0.466	0.000190
72	Revista de Nutricao- Brazilian Journal of Nutrition	847	0.443	0.000500
73	ERNAHRUNGS UMSCHAU	152	0.435	0.000130
74	World Review of Nutrition and Dietetics	492	0.410	0.000720
75	ACTA ALIMENTARIA	420	0.384	0.000340
76	ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NUTRICION	581	0.358	0.000280
77	Progress in Nutrition	80	0.323	0.000070
78	Current Topics in Nutraceutical Research	132	0.232	0.000080
79	Nutrition Clinique et Metabolisme	124	0.200	0.000100
80	Correspondances en Metabolismes Hormones Diabetes et Nutrition	0	0.000	0.000000
81	Endocrinologia Diabetes y Nutricion	10	Not Available	0.000000

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

10. DRUCKEXEMPLAR DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATION

Advanced liver function assessment in patients with intestinal failure on long-term parenteral nutrition

Blüthner E, Bednarsch J, Pape UF, Karber M, Maasberg S, Gerlach U, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Stockmann M

Clinical Nutrition 2019

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.039>

11. LEBENS LAUF

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

LEBENS LAUF

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

LEBENS LAUF

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

12. PUBLIKATIONEN

Regeneration of Liver Function Capacity After Partial Liver Resection is Impaired in Case of Postoperative Bile Leakage

Bednarsch J, **Blüthner E**, Malinowski M, Seehofer D, Pratschke J, Stockmann M.

World Journal of Surgery 2016

Journal Impact Factor (2016) 2.673

Functional considerations in ALPPS - consequences for clinical management.

Stockmann M, Bednarsch J, Malinowski M, **Blüthner E**, Pratschke J, Seehofer D, Jara M.

HPB 2017

Journal Impact Factor (2017) 3.131

Experience with teduglutide treatment for short bowel syndrome in clinical practice.

Pevny S, Maasberg S, Rieger A, Karber M, **Blüthner E**, Knappe-Drzikova B, Thurmann D, Büttner J, Weylandt KH, Wiedenmann B, Müller VA, Bläker H, Pascher A, Pape UF.

Clinical Nutrition 2018

Journal Impact Factor (2017) 5.496

The predictive value of future liver remnant function after liver resection for HCC in noncirrhotic and cirrhotic patients

Blüthner E, Jara M, Shrestha R, Faber W, Pratschke J, Stockmann M, Malinowski M.

HPB 2019

Journal Impact Factor (2017) 3.131

Determinants of quality of life in patients with intestinal failure receiving long-term parenteral nutrition using the SF-36 questionnaire - a german single-center prospective observational study

Blüthner E, Bednarsch J, Stockmann M, Karber M, Pevny S, Maasberg S, Gerlach U, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Pape UF.

JPEN 2019

Journal Impact Factor (2017) 4.249

Advanced liver function assessment in patients with intestinal failure on long-term parenteral nutrition

Blüthner E, Bednarsch J, Pape UF, Karber M, Maasberg S, Gerlach U, Pascher A, Wiedenmann B, Pratschke J, Stockmann M.

Clinical Nutrition 2019

Journal Impact Factor (2017) 5.496

13. DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Stockmann für die Überlassung des Themas, seine fachliche Unterstützung und das Vertrauen in mein eigenständiges Arbeiten bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls bei Prof. Dr. med. Johann Pratschke sowie Prof. Dr. med. Bertram Wiedenmann bedanken, die gemeinsam dieses Kooperationsprojekt zwischen der Chirurgischen Klinik und der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie erst möglich gemacht haben.

Mein ausdrücklicher Dank geht zudem an Dr. med. Ulrich-Frank Pape, der mir nicht nur als Kooperationspartner, sondern auch als Mentor und Vorbild treu geblieben ist.

Ebenso gilt mein Dank Dr. med. Jan Bednarsch, der einen maßgeblichen Anteil an meinem Werdegang trägt, mich über viele Jahre gefördert hat und mir dabei auch stets persönlich zur Seite stand – vielen Dank!

Mein ganz besonderer Dank gilt dem Ernährungsteam der Kurzdarmsprechstunde der Charité, die mich während der gesamten Studiendauer unterstützt haben. Im Besonderen möchte ich Dr. med. Sebastian Maasberg, Mirjam Karber, Sophie Pevny und Dana Thurmann für Ihre unermüdliche Mitarbeit, Motivation und Unterstützung danken.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern, Doktoranden und Kooperationspartnern der *Workgroup for the Liver* bedanken, im Besonderen bei Dr. med. Magnus Kaffarnik, Dr. med. Maximilian Jara, Dr. med. Maciej Malinowski und Dr. rer. nat. Tilo Wunsch, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Außerdem möchte ich gerne allen Studienpatienten, Ärzten und Pflegekräften beider Kliniken sowie den Mitarbeitern des Transplantationsbüros für Ihre Unterstützung danken. Dr. Nick Thompson, Dr. med. Florian Bubser und Dr. med. univ. Paul Ritschl möchte ich im Speziellen für die Förderung meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs danken.

Zudem bedanke ich mich bei Dr. med. Anna Kufner und Erik Kramer für das ausdauernde Korrekturlesen meiner englischen Manuskripte. An dieser Stelle gilt auch mein besonderer Dank Simon Moosburner, der mich all die Jahre beruflich und privat unterstützt hat. Unser chirurgischer Austausch hat mich stets sehr vorangetrieben!

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner liebsten Freundin Sophia Kuenz bedanken für ihre unermüdliche Unterstützung, Motivation und der Glaube an meine Vorhaben.

Von ganzem Herzen möchte ich zuletzt auch meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester Linda Blüthner danken für ihre fortwährende Unterstützung, Geduld und Vertrauen in meine Arbeit.