

DISSERTATION

Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines High-
Output-Ileostomas

Evaluation of risk factors for high output ileostomy after ileostomy

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leonard Nicolà Augustin

Erstbetreuung: PD Dr. med. Claudia Seifarth

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhalt	
Tabellen-/Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Vorwort	6
1. Abstrakt	7
2. Einleitung.....	9
2.1 Definition des High-Output-Ileostomas	9
2.2 Pathogenese des High-Output-Ileostomas.....	10
2.3 Inzidenz des High-Output-Ileostomas	13
2.4 Folgen des High-Output-Ileostomas.....	14
2.5 Prophylaxe/Therapie des High-Output-Ileostomas	15
3. Fragestellung	17
4. Methoden	18
4.1 Studienkonzept.....	18
4.2 Patient*innenkollektiv	18
4.3 Zielparameter.....	19
4.4 Statistische Methoden.....	22
4.4.1 Receiver Operating Characteristic (ROC-) Kurve.....	23
5. Ergebnisse.....	24
5.1. Demographische Patient*innendaten	24
5.2. Risikofaktoren für das Auftreten eines HOI (univariate Analyse)	25
5.3. Risikofaktoren für das Auftreten eines HOI (multivariate Analyse).....	27
5.4. Mikrobiologische Untersuchungen	30
5.5. Entwicklung eines klinischen Risiko-Scores.....	31
6. Diskussion	32
6.1. Vergleich der Inzidenz des High-Output-Ileostomas	32
6.2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines HOI	33
6.2.1. Alter als Risikofaktor	33
6.2.2. Operationsdiagnose als Risikofaktor.....	35
6.2.3. Art der Operation als Risikofaktor	37
6.2.4. Art des Stomas als Risikofaktor	40
6.2.5. Rauchen als Risikofaktor.....	41
6.2.6. Immunsuppression als Risikofaktor	42
6.3. Mikrobiologische Untersuchungen	43
6.4. Klinische Anwendung der Ergebnisse.....	44
6.5. Limitationen der Arbeit.....	45
7. Zusammenfassung.....	46

7. Literaturverzeichnis	47
9. Eidesstattliche Versicherung.....	54
10. Lebenslauf - Leonard Augustin	56
11. Danksagung	58
12. Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin	59

Tabellen-/Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 – Erhobene Zielparameter	Seite 19 - 21
Tabelle 2 – Baseline Daten mit univariater Analyse	Seite 23
Tabelle 3 – Latenz Auftreten HOI	Seite 24
Tabelle 4 – OP-spezifische Parameter mit univariater Analyse	Seite 24/25
Tabelle 5 – Patient*innenspezifische Parameter mit univariater Analyse	Seite 25/26
Tabelle 6 – Logistische Regression Einschlussmethode (LR)	Seite 28/29
Tabelle 7 – Mikrobiologische Untersuchungen	Seite 29
Tabelle 8 – Daten der ROC-Kurve	Seite 31
Diagramm 1 – Flussdiagramm Ein-/Ausschluss Patient*innen	Seite 18
Diagramm 2 – ROC Kurve	Seite 30

Abkürzungsverzeichnis

HOI	=	High-Output-Ileostoma
HOS	=	High-Output-Stoma
AUC	=	Area Under (the) Curve
COPD	=	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung / Chronic Obstructive Pulmonary Disease
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
TNF α	=	Tumor-Nekrose-Faktor α
ROC	=	Receiver Operating Characteristic (- Curve)
KRK	=	Kolorektales Karzinom
NLR	=	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
CDI	=	Clostridium-difficile-Infektion
OR	=	Odds Ratio
SSI	=	Surgical Site Infection
ASA	=	American Society of Anaesthesiology
BMI	=	Body-Mass-Index
PYY	=	Peptid YY

Vorwort

Hiermit wird darauf hingewiesen, dass Auszüge der vorliegenden Arbeit bereits in Form eines wissenschaftlichen Artikels mit dem folgenden Titel publiziert worden sind:

Assessment of Risk Factors for the Occurrence of a High-Output Ileostomy [1]

Autor*innen:

Seifarth C, Augustin LN, Lehmann KS, Stroux A, Lauscher JC, Kreis ME, Holmer C

Fachzeitschrift: *Frontiers in Surgery*

Erscheinungsjahr: 2021

doi: 10.3389/fsurg.2021.642288

1. Abstrakt

Hintergrund: Das High-Output-Ileostoma (HOI) ist eine postoperative Komplikation nach Ileostoma-Anlagen. Ein HOI kann zu Elektrolytdysbalancen, Nierenversagen und in der Folge zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Die Datenlage zu der Thematik ist limitiert, sodass nur wenige Faktoren als Ursachen für die Entstehung eines HOI bekannt sind. Das Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von potentiellen Risikofaktoren für die Entstehung von HOI.

Patient*innen/Methoden: In die retrospektive Studie wurden 296 Fälle von Patient*innen, die in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin zwischen Januar 2012 und April 2018 eine Ileostoma-Anlage erhielten, eingeschlossen. Berücksichtigt wurden alle elektiven sowie dringlichen/notfallmäßigen Ileostoma-Anlagen sowie die verschiedenen Arten von Ileostomata (doppelläufige Ileostomata, terminale Ileostomata und Anastomosenstomata). HOI wurde definiert als tägliche Stoma-Fördermenge von > 1000 ml für mehr als drei aufeinanderfolgende Tage. Zur Identifikation von potentiellen Risikofaktoren für ein HOI erfolgten univariate Tests sowie eine multivariate logistische Regression.

Ergebnisse: HOI zeigten sich bei 41 der 296 eingeschlossenen Patient*innen (13,9 %). In der univariaten Analyse ergaben sich Alter ($p < 0,001$), Diagnose (Morbus Crohn, $p = 0,002$), arterielle Hypertonie ($p = 0,021$), OP-Art (rechtsseitige Kolektomie, Dünndarmresektion, $p < 0,001$) und OP-Technik (offen/konventionell, $p < 0,001$) sowie Notfalloperationen ($p < 0,012$) und Anastomosenstomata ($p < 0,001$) als signifikante Risikofaktoren für ein HOI. In der multivariaten logistischen Regression zeigten sich höheres Alter, Diagnose (Morbus Crohn) und OP-Art (Anlage eines ileoanalen Pouches, rechtsseitige Kolektomie, separate Ileostomaanlage, Dünndarmresektion) als unabhängige Risikofaktoren.

Zusammenfassung: Die Entwicklung eines High-Output-Ileostoma kann eine gravierende Komplikation nach der Anlage eines Ileostomas sein. Die Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines HOI ist daher für die frühzeitige Diagnostik als auch für therapeutische Maßnahmen relevant. Ein klinischer Risikoscore könnte zu einer besseren individuellen postoperativen Nachsorge beitragen.

Abstract

Background: High-output ileostomy (HOI) is a postoperative complication after bowel resection and fecal diversion via ileostomy. HOI frequently leads to electrolyte dysbalance, renal failure and consequently increases postoperative morbidity and mortality. Despite a recent shift of focus on potential causes of HOI, there is still no tool to identify risk populations. This study aims to identify potential risk factors for the development of HOI.

Patients and methods: In this retrospective study we included 296 cases of patients that underwent ileostomy at the department of general and visceral surgery of Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin from January 2012 to April 2018. All planned and unplanned emergency operations with ileostomy were included (diverting loop ileostomy, end ileostomy and anastomotic ostomies). HOI was defined as stoma output of more than 1000 ml per day for at least three consecutive days. Univariate tests and multivariate regression analysis were used to detect potential risk factors for the development of high-output ileostomy.

Results: HOI developed in 41 of the 296 cases (13.9 %). In univariate analysis, age ($p < 0.001$), diagnosis (Crohn's disease, $p = 0.002$), arterial hypertension ($p = 0.021$), surgical procedure (right colectomy and small bowel resection, $p < 0.001$) and open technique ($p < 0.001$) as well as emergency procedures ($p = 0.012$) and anastomotic ileostomy ($p < 0.001$) were identified as significant risk factors for high-output ileostomy. In multivariate logistic regression, age, diagnosis (Crohn's disease) and surgical procedure (construction of ileoanal pouch, right colectomy, separate ileostomy, small bowel resection) were shown to be independent risk factors for HOI.

Conclusion: The development of a high-output ileostomy remains a clinically relevant problem after formation of ileostomy. The identification of risk factors for high-output ileostomy can be helpful in early diagnosis and initiation of therapeutic measures. A clinical risk assessment score could improve the individual postoperative care.

2. Einleitung

Eine Ileostomie erfolgt bei der operativen Therapie einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen, unter anderem bei Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder kolorektalen Karzinomen, aber auch bei selteneren und primär extraintestinalen Krankheitsentitäten (zum Beispiel im Rahmen von Darmresektionen bei Patient*innen mit Endometriose, neuroendokrinen Tumoren oder intestinaler Aganglionose). Der postoperative Verlauf nach Ileostomie gestaltet sich nicht selten komplikationsbehaftet [2]. Neben lokalen Komplikationen, wie z. B. Retraktion oder Prolaps des Stomas, Dermatitis, Erythem, Leckage und Stenosen kann die Entwicklung eines HOI eine schwerwiegende Komplikation nach Ileostomie darstellen [2]. Ein HOI besteht, wenn die Fördermengen des Ileostomas so hoch sind, dass sie die Kapazitäten der Kompensationsmechanismen des menschlichen Körpers übersteigen. In der Folge kann es zu Dehydratation, Elektrolytentgleisungen bis hin zum akuten prärenalen Nierenversagen kommen [3]. Hieraus wiederum können längere Krankenhausaufenthalte und/oder Re-Hospitalisierungen resultieren [4,5]. Obwohl das HOI mit einer Inzidenz von bis zu 18% [6] eine häufigere Komplikation nach Ileostomie darstellt, ist die Datenlage trotz jüngerer Studien [7–9] limitiert.

2.1 Definition des High-Output-Ileostomas

Die Definition des HOI ist in der Literatur bisher nicht einheitlich. Im Allgemeinen beziehen sich die meisten Autor*innen auf den kumulativen Stoma-Output in 24 Stunden als Diagnosekriterium. Dieser ist in vorangegangenen Arbeiten beispielsweise bei mehr als 1500 ml Stoma-Fördermenge am Tag [8], bei mehr als 2000 ml Stoma-Fördermenge am Tag [10], bei mindestens einmalig mehr als 2000 ml pro Tag, jedoch mehr als 1000 ml pro Tag über mindestens 3 Tage [7], bzw. 2000 ml pro Tag Stoma-Fördermenge über mindestens 3 Tage [4,11] festgelegt worden. In der vorliegenden Studie wurde der interne Klinikstandard von einer Fördermenge von mehr als 1000 ml pro Tag über mindestens 3 Tage als Diagnosekriterium eines HOI definiert [12]. Ab einer solchen Fördermenge kann von einer relevanten Auswirkung auf den Flüssigkeitshaushalt und die Elektrolytbalance ausgegangen werden [13].

2.2 Pathogenese des High-Output-Ileostomas

Grundsätzlich ist die Entstehung eines erhöhten Stoma-Outputs abhängig von der Länge der verbliebenen Dünndarmabschnitte oral des Stomas, entsprechend der Physiologie der intestinalen Sekretion und Absorption. So sind beispielsweise Jejunostomata in besonderem Maße anfällig für eine High-Output-Komplikation [14]. Hier kann bei einem proximalen Rest-Dünndarm (Jejunum) von 100 cm bis 200 cm von einem anatomischen Kurzdarmsyndrom gesprochen werden, auch wenn das klinische Syndrom nur bedingt mit der anatomischen Länge des residuellen Jejunums korreliert [14]. Bei Patient*innen mit Jejunostoma und weniger als 100 cm verbleibendem Jejunum oral des Stomas kann neben hohen Elektrolytverlusten eine Negativbilanz beobachtet werden (das heißt, die Patient*innen scheiden mehr Flüssigkeit über das Stoma aus, als sie oral einnehmen) [12,15]. In Bezug auf Ileostomata ist die reine Länge des verbleibenden Ileums bei erhaltenem Jejunum bisher nicht als Risikofaktor für die Entstehung eines High-Output-Stomas beschrieben worden. Über mögliche kausale Faktoren, die bei der Entstehung von High-Output-Stomata eine Rolle spielen, ist in vorherigen Studien berichtet worden [4,7,9,11,16]. Insbesondere postoperative Faktoren wie gastrointestinale Infektionen (z. B. eine Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe), eine partielle/intermittierende postoperative Obstruktion des Darmlumens, das plötzliche postoperative Absetzen einer vorbestehenden Medikation mit Glukokortikoiden oder Opioiden, die Applikation von Prokinetika oder ein Rezidiv einer bestehenden Grunderkrankung (z. B. Morbus Crohn, Strahlenenteritis) sind als kausale Faktoren beschrieben worden [4]. Als Folge der Resektion des terminalen Ileums wurden chologene Diarrhoen im Rahmen eines Gallensäuremalabsorptionssyndroms als Auslöser einer erhöhten Stuhlfrequenz nach Anlage eines Ileostomas diskutiert [17]. Dies gilt insbesondere dann, wenn weniger als 50 cm des terminalen Ileums reseziert wurden, da in diesem Fall die Malabsorption der Gallensäuren diejenige von Wasser deutlich überschreitet [18]. Der höhere intraluminal Anteil von Gallensäuren kann bereits im Ileum über eine osmotische, aktiv sekretorische und eine zytotoxische Wirkung zu der Entwicklung einer wässrigen Diarrhoe beitragen. Diese Wirkung korreliert wahrscheinlich mit der Länge des terminalen Ileumresektats [19]. Ab einem Resektionsausmaß von ca. 100 cm des terminalen Ileums überwiegt die erhöhte Ausscheidung der Gallensäuren auch die kompensatorische Kapazität der hepatischen Syntheseleistung mit einer Erschöpfung des Gallensäurepools. Letzteres kann über die verminderte Absorption von freien Fettsäuren und in der Folge von Wasser ebenso zu einer schweren Diarrhoe und Steatorrhoe führen [17,19]. Freie Fettsäuren werden in der Folge von anaeroben Bakterien

intraluminal hydroxyliert und wirken wiederum osmotisch. Der Gallensäureverlust kann zu Veränderungen der intestinalen Flora führen und der funktionelle Verlust der bakteriellen Flora im Colon und terminalen Ileum inhibiert die Synthese von sekundären Gallensäuren [20].

Es ist bekannt, dass es nach Dünndarm(teil-)resektionen zu strukturellen und funktionellen Adaptationsprozessen der gastrointestinalen Mukosa kommen kann, die in der Summe zu einer erhöhten absorptiven Kapazität führen [21]. Dies kann beispielsweise durch vermehrte Expression von Transportern geschehen oder durch Erhöhung der Absorptionsfläche durch Hyperplasie der Enterozyten und Vergrößerung der Villi und der Krypten [21]. Ein wichtiger Teil dieses Adaptationsprozesses ist auch die Steigerung der gastrointestinalen Transitzeit durch endokrine Regulationsmechanismen. Beispielhaft hierfür ist das vor allem in L-Zellen des Ileums und Kolons gebildete Peptid YY, welches neben einer zentral vermittelten Appetitreduktion die Magenmotilität hemmt und somit die Transitzeit erhöht [22]. Nach Resektion größerer Anteile des terminalen Ileums sowie dem Ausschalten des gegebenenfalls noch vorhandenen Kolons durch ein Ileostoma kann dieser endokrine Regulationsmechanismus möglicherweise nicht mehr greifen, sodass die Transitzeit vermindert bleibt [22]. Die oben beschriebenen Adaptationsprozesse lassen sich grundsätzlich in höherem Ausmaß in den distalen Dünndarmabschnitten als in den proximalen nachweisen [21].

In einer retrospektiven Studie von Takeda et al. wurde ein vorbestehender Diabetes mellitus sowie die Durchführung einer (totalen) Proktokolektomie bei Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines High-Output-Ileostomas identifiziert [9]. Auch hier diskutierten die Autor*innen als mögliche Ursache für ein HOI nach Proktokolektomie ein Gallensäuremalabsorptionssyndrom. Ein Diabetes mellitus wiederum kann über eine vermehrte Bakterienbesiedlung bei autonomer Neuropathie und Hypomotilität zu vermehrter intraluminaler Bildung von Gasen und damit zu Diarrhoe führen [23].

In einer jüngeren retrospektiven Studie von Hara et al. wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen einer postoperativen Infektion im Operationsgebiet (Organ/Space Surgical Site Infection (SSI)) und der Entwicklung eines HOI postuliert [8]. Dies beruht möglicherweise auf Ödemen in der Darmwand und damit einer verringerten intestinalen Absorption von Flüssigkeit und Nährstoffen, welche durch eine postoperative Infektion verursacht werden kann [8]. Weiterhin konnte mittels Laboruntersuchungen in einer kleinen retrospektiven Studie (n = 68) von Fujino et al. nachgewiesen werden, dass neben einem höheren Patient*innenalter als

unabhängiger Risikofaktor auch eine Leukozytose am ersten postoperativen Tag häufiger bei solchen Patient*innen auftrat, die in der Folge ein HOI entwickelten [7]. Im Rahmen der Erschließung weiterer präoperativ erhobener Faktoren konnte eine erhöhte Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) als potentiell kausaler Faktor mit positivem prädiktiven Wert ermittelt werden [11]. Ursächlich für eine Erhöhung der NLR ist wahrscheinlich weniger eine Neutrophilie bei nicht signifikanten Unterschieden in den absoluten Leukozytenzahlen zwischen der HOI und Non-HOI-Gruppe, als eine Lymphopenie, beispielsweise im Rahmen einer medikamentösen Immunsuppression. In den vorliegenden vorangegangenen Studien wurden jedoch keine weiteren Parameter zur Beurteilung der Immunkompetenz erhoben (wie zum Beispiel das Vorhandensein von Erkrankungen, die mit einer Funktionsbeeinträchtigung des Immunsystems einhergehen können oder auch das Vorhandensein einer vorbestehenden medikamentösen Immunsuppression).

Eine retrospektive Studie von Nakanishi et al. unterstrich die Rolle einer Entzündungsreaktion als wesentlichen Faktor in der Pathogenese des HOI durch eine Assoziation von postoperativer Leukozytose und postoperativer Erhöhung des C-reaktiven Proteins mit der Entwicklung eines HOI bei Patient*innen mit Rektumkarzinom [24]. Dafür könnte ebenso die Identifikation des potentiell immunkompromittierenden Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor sprechen [9].

Eine infektiöse Genese eines HOI im Rahmen einer infektiösen Gastroenteritis mit verschiedenen Pathogenen wurde in vergangenen Studien beschrieben. So berichteten Klimko et al. in einer Fallstudie von einem Patienten, der nach Ileozökalresektion mit Anlage eines protektiven Ileostomas bei Morbus Crohn eine Clostridioides-difficile-Infektion (CDI) und somit ein HOI entwickelte [25]. Die Autor*innen weisen in ihrem Review darauf hin, dass sich eine CDI entgegen herkömmlicher Annahmen nicht nur als Kolitis, sondern auch als Enteritis im Dünndarm manifestieren kann. Dass die CDI bei Patient*innen nach Kolektomie keine seltene Komplikation ist, legt auch eine retrospektive Studie von Tsiouris et al. nahe. In dieser Studie wurde bei 22 von 187 (16 %) Patient*innen, bei denen nach Kolektomie Fieber, Leukozytose und/oder hoher Stoma-Output auftrat, der Nachweis einer CDI mittels Stuhlprobe erbracht [26]. Analog zu den bekannten Risikofaktoren für eine Clostridium-difficile-Kolitis wird auch bei einer Clostridium-difficile-Enteritis angenommen, dass eine Abnahme der Kolonisationsresistenz, beispielsweise durch antibiotische Therapie oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, eine entscheidende pathogenetische Rolle spielt [27]. Bei

Patient*innen nach Ileozökalresektion begünstigt möglicherweise die veränderte Anatomie mit Fehlen der Bauhin'schen Klappe als mechanische Barriere die bakterielle Translokation [28].

Zusammenfassend wurden verschiedene potentielle pathophysiologische Faktoren bereits diskutiert bzw. als Risikofaktoren für ein HOI identifiziert. Die Störung der intestinalen Absorption von Flüssigkeit und Elektrolyten kann durch die chirurgische Reduktion der funktionell absorptiven Fläche sowie möglicherweise durch posttraumatische Ödembildung in der Darmwand und eine infektiöse/entzündliche Komponente im Rahmen einer postoperativen Infektion im Operationsgebiet (Organ/Space SSI) bedingt oder zumindest begünstigt werden. Für eine entzündliche/infektiöse Komponente sprechen die gefundenen Korrelationen von HOI mit einer postoperativen Leukozytose sowie mit einer vorbestehenden Immunkompromittierung (zum Beispiel höheres Alter, Diabetes mellitus). Ein HOI kann schließlich in schwerwiegenden Komplikationen (z. B. akutes Nierenversagen, schwere Elektrolytstörungen) kulminieren.

2.3 Inzidenz des High-Output-Ileostomas

In der Literatur wird von Inzidenzen des High-Output-Stomas zwischen 0,8 % und 18 % berichtet [4,6,10,29–32]. Die genannten Studien divergieren jedoch teils deutlich nicht nur in der Definition eines High-Outputs sondern auch in anderen Merkmalen wie der Art des Stomas (Ileo-, Jejun- oder Kolostomata). Baker et al. beschrieben in ihrer prospektiven Studie eine Inzidenz von HOI (einschließlich High-Output-Jejunostomata) von 16 % (75/456) [4]. In einer retrospektiven Studie von Park et al. bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa und Anlage eines protektiven Ileostomas wurde die Inzidenz des HOI mit 18 % (13/71) angegeben [6]. Eine single-center Studie aus den Niederlanden zeigte eine Inzidenz von 25 % bei allen Patient*innen mit Anlage eines doppeläufigen Ileostomas [10]. Deutlich geringer stellte sich die Inzidenz des HOI mit 4,3 % (3/69) in der Studie von Bakx et al. dar, in der ausschließlich Patient*innen mit protektiven Ileostomata untersucht wurden. Über die Hälfte der eingeschlossenen Patient*innen (52 %; 36/69) in der Studie erhielt die Ileostomie im Rahmen der operativen Therapie eines kolorektalen Karzinoms [29]. In einer Studie von Law et al. wurden ausschließlich Patient*innen mit Ileostomie bei kolorektalem Karzinom eingeschlossen und eine Inzidenz von 2,6 % (1/39) festgestellt [31]. Auch Nakanishi et al. beschrieben in einer jüngeren Studie bei Patient*innen mit protektiven Ileostomata nach sphinkter-erhaltender totaler mesorektaler Exzision bei kolorektalem Karzinom eine Inzidenz des HOI von 22,6 %

[24]. Zusammenfassend besteht zum jetzigen Zeitpunkt bei bisher heterogener Studienlage eine große Varianz in Bezug auf die Inzidenz des HOI.

2.4 Folgen des High-Output-Ileostomas

Die Entwicklung eines HOI nach Ileostomie kann mit gravierenden Komplikationen einhergehen. Patient*innen leiden beispielsweise an dem häufigen Ablassen der Stoma-Beutel oder einer Undichtigkeit des Beutels, verursacht durch den häufig dünnflüssigen Stuhl [33], einer Retraktion des Stomas und Wundheilungsstörungen im Bereich des Ileostomas. Wie bereits beschrieben kann es zur lokalen Obstruktion im Bereich des Stomas kommen (Outlet Obstruction), was ebenfalls paradox diarrhogen wirken kann [8,34]. Dehydratation nach einer Ileostomie ist die häufigste zu einer stationären Wiederaufnahme führende Komplikation innerhalb der ersten 30 beziehungsweise 60 Tage nach Entlassung [35,36]. Ein HOI kann auf diesem Wege auch zu einer Erhöhung der Nierenretentionsparameter bis hin zu einem prärenalen akuten Nierenversagen führen [37]. In einer retrospektiven Studie von Lee et al., in der die Gründe für Re-Hospitalisierungen von Patient*innen mit Ileostomie bei kolorektalen Karzinomen untersucht wurden, zeigte sich, dass Patient*innen mit einem unmittelbar postoperativen HOI nicht nur aufgrund eines akuten Nierenversagens rehospitalisiert werden mussten, sondern auch aufgrund eines Ileus oder aufgrund von Wundinfektionen (Organ/Space SSI) [38]. Während das HOI mit den häufig erheblichen stomalen Flüssigkeitsverlusten ein wichtiger prärenal Faktor bei der Entstehung eines akuten Nierenversagens sein kann, ist anzunehmen, dass auch andere Faktoren, die mit einer Reduktion der Nierenfunktion einhergehen, wie zum Beispiel Alter und Diabetes mellitus, die Entstehung eines akuten Nierenversagens begünstigen [38]. Auch nach der akuten Symptomatik des HOI können Beeinträchtigungen der Nierenfunktion im Sinne einer chronischen Niereninsuffizienz bestehen bleiben [39].

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen und sphinktererhaltender Therapie eine Re-Hospitalisierung aufgrund von Dehydratation innerhalb von 60 Tagen nach Operation mit Verzögerungen in der adjuvanten Therapie assoziiert ist [40].

Es ist bekannt, dass bereits Patient*innen mit komplikationslosen (Ileo-)Stomata an einer Reduktion der Lebensqualität leiden, insbesondere im sozialen Bereich und in Bezug auf ihre Libido [41–43]. In einer kleinen prospektiven Studie, in der die Lebensqualität von

Patient*innen mit Ileostoma und Patient*innen mit Kolostoma verglichen wurde, gaben 95 % der Patient*innen mit Ileostoma, die präoperativ regelmäßige sexuelle Kontakte hatten, an, nach der Ileostomie diese Kontakte zu meiden. Untersuchungen zu Änderungen in der Lebensqualität speziell bei Patient*innen mit HOI gab es bisher nicht. Es ist jedoch anzunehmen, dass die beschriebenen Einschränkungen der Lebensqualität bei Patient*innen mit Ileostoma ohne Komplikationen mindestens im selben Maße auch für Patient*innen mit hohem Stoma-Output gelten.

2.5 Prophylaxe/Therapie des High-Output-Ileostomas

Der Prophylaxe bzw. der Therapie von HOI kommt eine tragende Rolle bei der Reduktion von Re-Hospitalisierungen sowie von Morbidität und Mortalität zu. Insbesondere die Ernährung ist ein wichtiger Faktor in der Therapie von HOI. Beispielsweise wird während der unmittelbar postoperativen Phase der intestinalen Adaptation eine Ernährung mit einer ballaststoffarmen, eiweißreichen Nahrung empfohlen mit häufigeren, kleineren Mahlzeiten sowie eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme, gegebenenfalls auch von hypertonen Flüssigkeiten [44]. Hypotone Flüssigkeiten sollten vermieden werden, da diese die durch den hohen Stoma-Output bestehenden Elektrolytverschiebungen weiter aggravieren können [4].

Um die Fördermengen des Ileostomas zu verringern und der Entwicklung eines HOI vorzubeugen, sollte auf den Verzehr von besonders fett- oder glukosehaltigen Nahrungsmitteln verzichtet werden, da diese ähnlich wie hypotone Flüssigkeiten zu einer vermehrten Ausscheidung von Wasser als auch von Elektrolyten führen können [44]. Nach der Diagnose eines HOI ist die orale, bei schweren Verläufen auch häufig die parenterale supportive Volumentherapie mit Glucose-Elektrolytlösungen von essenzieller Bedeutung zur Prävention des häufig konsekutiv auftretenden prärenal Nierenversagens [19,45]. Bei besonders schweren, therapierefraktären Verläufen mit häufigen Re-Hospitalisierungen ist die Anlage von zentralvenösen Kathetern (Portsysteme oder peripher eingeführte zentralvenöse Katheter (PICC = Peripherally Inserted Central venous Catheter)) notwendig, um eine adäquate parenterale Volumensubstitution zu gewährleisten.

In einer randomisierten kontrollierten Studie von Migdanis et al. zeigte eine prophylaktische Gabe von 1 Liter oraler Glucose-Natrium-Lösung über die ersten 40 Tage postoperativ eine signifikante Reduktion in der Rate der Re-Hospitalisierungen aufgrund von Volumen- und

Elektrolytstörungen (24 % mit Re-Hospitalisierung in der Kontrollgruppe, 0 % mit Re-Hospitalisierung in der Interventions- und in der Non-Ileostomie-Gruppe) [46].

Eine weitere Säule der Therapie eines HOI besteht in der Substitution von Nährstoffen, die bei Patient*innen mit HOI häufig nicht mehr oder nur noch in reduziertem Maße absorbiert werden können. Hierzu gehören vor allem Magnesium und Vitamin B12 sowie Selen, Zink und die lipophilen Vitamine A, D, E und K [12].

Die Pharmakotherapie eines HOI besteht aus stuhlregulierenden Maßnahmen (z. B. Apfelpulver, Flohsamenschalen) und der Hemmung der intestinalen Motilität mittels obstipierender Medikamente wie Loperamid oder Tinctura opii [33]. Aufgrund des Suchtpotenzials der opioidhaltigen und zentral wirksamen Tinctura opii sollte diese jedoch mit Bedacht eingesetzt werden [33]. Die medikamentöse Therapie beinhaltet weiterhin, vor allem bei therapierefraktären Fällen, auch die Verwendung von Somatostatinanaloga, wie Lanreotid, Octreotid und SMS 201-995, die zu einer Reduktion der Ausschüttung von Pankreasenzymen und Gallenflüssigkeit führen. Bei hohem Nebenwirkungsprofil und teils mehrmalig täglich notwendiger subkutaner Applikation bleibt diese Therapie jedoch zunächst jenen Patient*innen vorbehalten, bei denen die anderen Therapieregime versagt haben [3].

Bei Patient*innen mit therapierefraktären HOI, bei denen noch potentiell funktionale Darmabschnitte aboral des Ileostomas bestehen, kann auch eine (frühzeitige) Ileostoma-Rückverlagerung als Therapie erwogen werden. Es gab bisher keine Studie, in der der frühestmögliche sichere Zeitpunkt einer Ileostomarückverlagerung bei Patient*innen mit HOI untersucht wurde. Bei Patient*innen mit Ileostomata ohne Angabe einer Komplikation wurden in vorangegangenen Studien verschiedene sichere Zeitpunkte einer frühen Ileostomarückverlagerung zwischen 8 Tagen und 6 Wochen postoperativ beschrieben [47–50]. Eine Studie, in der eine frühe Ileostomarückverlagerung nach 30 Tagen mit dem Standard nach 60 Tagen verglichen wurde, wurde frühzeitig abgebrochen bei im Vergleich signifikant erhöhter Morbidität von Patient*innen mit früher Ileostomarückverlagerung [51].

Bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom sind weiterhin chirurgische Verfahren entwickelt worden zur Verlängerung des Darms, z. B. durch longitudinale Dopplung eines durch intestinale Adaptation dilatierten Darmabschnitts nach Bianchi [52] oder eine serielle transverse Enteroplastie [53]. Die Komplikationsraten dieser Prozeduren sind jedoch hoch (zum Beispiel Anastomoseninsuffizienzen, Bridenilei, Ischämien, Blutungen und Abszesse),

weshalb sie nur nach ausgiebiger Abwägung des individuellen Risiko-Nutzen-Profiles sowie nach mindestens 6- bis 12-monatiger Adaptationsphase als Therapie in Frage kommen [12].

3. Fragestellung

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war die Evaluation möglicher Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung eines High-Output-Ileostomas, deren prä- und postoperative Erhebung die frühestmögliche Identifikation von Patient*innen mit erhöhtem Risiko für ein HOI ermöglicht. Anhand der zu ermittelnden Risikofaktoren behandelt die vorliegende Arbeit die Frage, welche Patient*innen ein erhöhtes Risiko bieten und wie diese präoperativ differenzierter evaluiert werden und einem an ihr individuelles Risiko angepassten poststationären Behandlungsplan zugeführt werden können.

4. Methoden

4.1 Studienkonzept

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie zur Evaluation von Risikofaktoren für das Auftreten von High-Output-Ileostomata, deren Anlage aus unterschiedlichen Indikationen erfolgte, aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antrag EA2/088/18).

4.2 Patient*innenkollektiv

Alle in dieser Studie verwendeten Daten stammen von Patient*innen, bei denen im Zeitraum von Januar 2012 bis April 2018 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin die operative Anlage eines Ileostomas durchgeführt wurde. Die Gesamtzahl der auf diese Weise eingeschlossenen Fälle betrug 339, wovon 51 Fälle serielle (2- oder 3-fache) Ileostoma-Anlagen bei denselben Patient*innen aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, die das Einschlusskriterium eines Ileostomas nicht erfüllten (beispielsweise Angabe eines Jejunostomas im Operationsbericht), bei denen die Anlage des Ileostomas nicht in der Charité Berlin Campus Benjamin Franklin erfolgte oder bei denen relevante Daten fehlten (siehe Diagramm 1). Im Falle von Patient*innen, die mehrfachen seriellen Ileostomien im genannten Studienzeitraum unterzogen wurden, wurden die einzelnen Eingriffe als separate Fälle in die Studie eingeschlossen. Insgesamt konnten 296 Fälle eingeschlossen werden.

Die Daten wurden aus dem digitalen Patient*innendatenverwaltungssystem der Klinik sowie aus den im Klinikarchiv deponierten Akten der jeweiligen Patient*innen extrahiert und retrospektiv ausgewertet. Primär erhoben wurden alle in der Arbeit verwendeten Daten durch das behandelnde Personal (z. B. die behandelnden Stationsärzt*innen, Operateur*innen, Anästhesist*innen) oder auch im Rahmen von durch die Patient*innen ausgefüllte Einverständniserklärungen für Anästhesie/Operation.

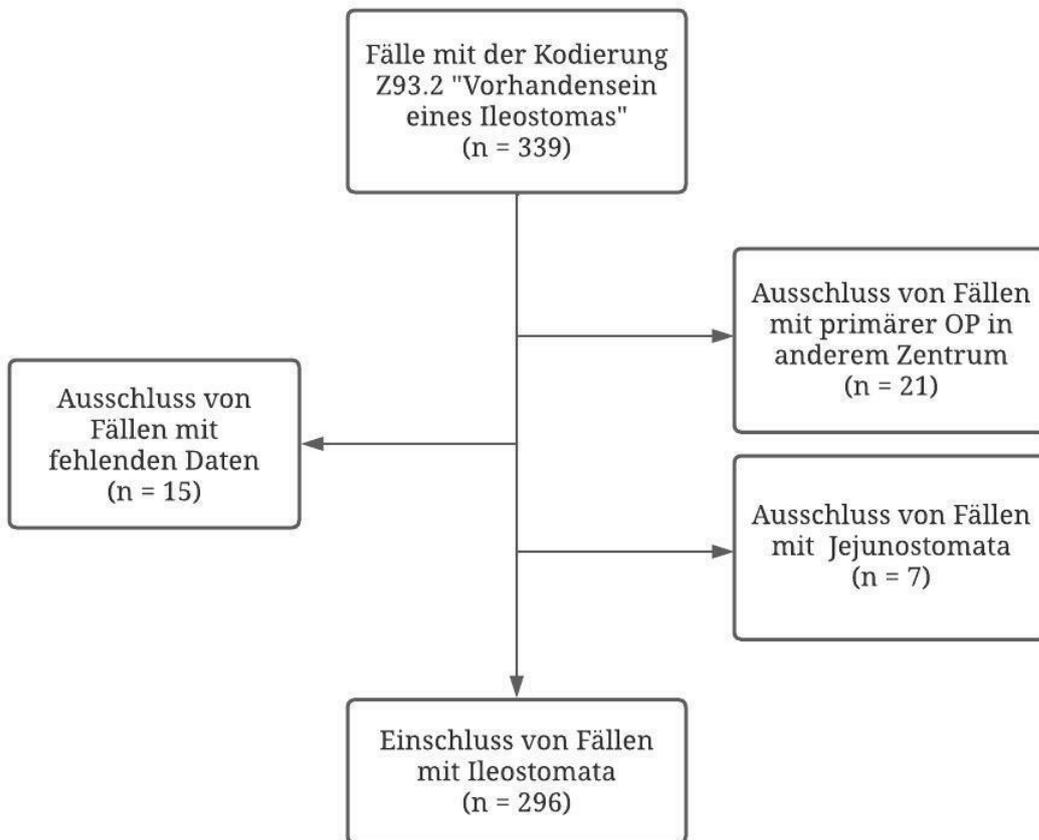


Diagramm 1 – Flussdiagramm Ein-/Ausschluss Patient*innen

4.3 Zielparameter

Die Identifikation verschiedener potentieller Risikofaktoren für das Auftreten eines HOI wurde als Primärziel definiert. Die weiteren erhobenen Parameter wurden gleichwertig als Zielparameter definiert. Die Diagnose eines HOI oblag der klinischen Einschätzung der jeweils behandelnden Ärztinnen und Ärzte, nach klinikinternem Standard bei > 1000 ml / Tag Fördermenge über mindestens 3 Tage. Die Datenextraktion erfolgte aus der im digitalen Patient*innenverwaltungssystem der Klinik vorliegenden Dokumentation (bspw. Diagnoselisten, Arztbriefe etc.).

Die Mehrzahl der in dieser Studie erhobenen Zielparameter wurde deshalb gewählt, da diese in vorangegangenen Studien bereits als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung eines HOI

identifiziert worden sind. Parameter, die in vorangegangenen Studien zwar nicht als Risikofaktoren identifiziert worden sind, jedoch auf Basis von bestehender Forschung eine ursächliche Rolle bei der Entstehung von HOI vermutet werden kann, wurden ebenso eingeschlossen. In Tabelle 1 ist die Gesamtheit der erhobenen Parameter dargestellt.

Parameter	Legende / Gruppierung
Alter	In Jahren
Geschlecht	Männlich Weiblich Divers
BMI (Body Mass Index)	In kg/m ²
ASA (American Society of Anesthesiologists Physical Score)	ASA I - gesunde Patient*innen ASA II – Patient*innen mit leichter Allgemeinerkrankung ASA III – Patient*innen mit schwerer Allgemeinerkrankung ASA IV – Patient*innen mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist ASA V - moribunde Patient*innen, die ohne Operation voraussichtlich nicht überleben werden ASA VI - hirntote Patient*innen, deren Organe zur Organspende entnommen werden
Clavien-Dindo-Klassifikation	Grad 1: jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Kurs, die keiner speziellen pharmakologischen oder chirurgischen, endoskopischen oder interventionellen Therapie bedarf Grad 2: postoperative Komplikationen, die einer speziellen medikamentösen Therapie bedürfen, nicht aber einer chirurgischen, endoskopischen, interventionellen, einschließlich Bluttransfusionen und parenteraler Ernährung Grad 3: postoperative Komplikationen, die eine chirurgische, endoskopische oder interventionelle Therapie notwendig machen Grad 4: lebensbedrohliche Komplikationen mit Organversagen Grad 5: Tod der Patient*innen
Nikotinabusus	Fortgesetzter Nikotinabusus

	Ehemaliger Nikotinabusus Nieraucher/in
Alkoholabusus	Alkoholabusus Kein Alkoholabusus
Internistische Vorerkrankungen	Arterielle Hypertonie Chronische Nierenkrankheit Herzinsuffizienz Diabetes mellitus Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) Koronare Herzerkrankung
OP-Diagnose	Colitis ulcerosa Morbus Crohn Kolorektales Karzinom Varia (seltener zu Ileostomien führende Erkrankungen wie zum Beispiel Divertikulitis, Endometriose oder Morbus Hirschsprung)
Art der OP	Linksseitige Kolon-, Sigma- und/oder Rektumresektionen Anlagen von ileoanal Pouches Totale (Prokto-)Kolektomien Rechtsseitige Kolonresektionen einschließlich Ileozökalresektionen Separate Anlage einer Ileostomie einschließlich Kontinuitätswiederherstellungen nach Hartmann-Operationen Isolierte Dünndarmresektionen
Operationstechnik	Laparoskopisch, einschließlich roboter-assistiert Konventionell
Art Ileostoma	Protektives doppeläufiges Ileostoma Terminales Ileostoma Anastomosenileostoma
Länge Dünndarmresektat	< 20 cm 20 – 50 cm > 50 cm
Dringlichkeit der Operation	N0 = Unmittelbare, lebensrettende Operation N1 = Schnellstmögliche Operation innerhalb von 1 - 2 Stunden

	N2 = Operation innerhalb von 6 Stunden, vorher Stabilisierung der Patient*innen und Nüchternheit N3 = Operation innerhalb von 12 Stunden N4 = Operation innerhalb von 24-48 Stunden N5 = Elektive Operation, geplant Wochen bis Monate im Voraus
Dauer der OP	In Minuten
Medikamentöse immunsuppressive Therapie	Keine systemische Glukokortikoidtherapie andere Immunsuppressiva (bspw. Azathioprin, Methotrexat, Tumor-Nekrose-Faktor- α -Antikörper (TNF- α -Antikörper)) ≥ 2 verschiedene Immunsuppressiva
Medikamentöse Immunsuppression	Bestehend Nicht bestehend
Leukozyten	In Gpt/l (1. postoperative Blutentnahme)
C-reaktives Protein	In mg/l (1. Postoperative Blutentnahme)

Tabelle 1 – Erhobene Zielparameter

4.4 Statistische Methoden

Zunächst erfolgte die Anwendung der deskriptiven Statistik an allen untersuchten Parametern. Die Ergebnisse wurden als Median und Range vom minimalen bis maximalen Wert dargestellt. Um die kontinuierlichen Variablen auf Normalverteilung zu überprüfen, wurde zuerst der Kolmogorov-Smirnov Test für eine Stichprobe angewandt. Bei nicht normal verteilten Parametern wurden lediglich nicht-parametrische Tests verwendet. In der univariaten Analyse wurden zunächst für alle nominalen dichotomen Variablen der Chi-Quadrat-Test, für alle nominalen polychotomen Variablen mit einer Fallzahl von ≤ 5 in mindestens einer der Kategorien der exakte Chi-Quadrat-Test nach Pearson und für alle ordinal bis metrisch skalierten Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Differenzen in den Werten von Variablen zwischen den beiden definierten Gruppen von Patient*innen mit und solchen ohne HOI wurden nicht nur univariat sondern auch multivariat im Rahmen einer logistischen Regression geprüft. Um eine zu große Menge an zu testenden unabhängigen Variablen zu

vermeiden, wurden lediglich Variablen in die logistische Regression eingeschlossen, die bereits in der einzeln durchgeführten univariaten Analyse signifikant (p -Wert $< 0,05$) korrelierten. Es erfolgte seriell die vorwärts- und rückwärtsgerichtete binäre logistische Regression sowie die Regression mit Einschlussmethode der in der Schnittmenge jener beiden Analysen verbleibenden Variablen. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse wurden dargestellt als Exponentialwert des Regressionskoeffizienten B , benannt in Odds Ratio mit 95%-igem Konfidenzintervall und p -Wert. Als statistisch signifikant wurde in dieser Arbeit für die Nullhypothese ein zweiseitiger p -Wert von $\leq 0,05$ gewertet.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter handelt, wird an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass die Resultate (inkl. p -Wert) keinen konfirmatorischen Charakter besitzen.

Alle Berechnungen wurden mit SPSS Version 25 (Copyright: IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt.

4.4.1 Receiver Operating Characteristic (ROC-) Kurve

Zusätzlich wurde zur Erstellung eines prognostischen Tests, in dem die Werte der als unabhängige potentielle Risikofaktoren identifizierten Variablen einfließen, eine Receiver Operating Characteristic (ROC-) Kurve angelegt. Auf der ROC-Kurve bildete jedes Wertepaar aus Sensitivität (auf der y -Achse) und $1 -$ Spezifität (auf der x -Achse) einen gemeinsamen Punkt. Es wurde eine Diagonale zwischen den Punkten Sensitivität 0 % / $1 -$ Spezifität 0 % (Spezifität 100 %) und Sensitivität 100 % / $1 -$ Spezifität 100 % (Spezifität 0 %) gebildet, welche als Vergleich diente. Der zu prüfende Test war dann trennscharf, wenn sich die zugehörige ROC-Kurve signifikant von der Diagonalen abhob und im Idealfall asymptotisch an die Y -Achse, beziehungsweise an die imaginierte X -Achse bei $y = 100$ % anlegt. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (AUC = Area Under the Curve) kann zwischen 0,5 und 1 annehmen und dient als Gütemaß für den Test [54]. Je größer die Fläche unterhalb der Kurve, desto höher war die Güte des Tests [55]. Eine AUC zwischen 0,7 und 0,8 zeigte eine akzeptable Testgüte an, eine AUC zwischen 0,8 und 0,9 eine exzellente Testgüte und eine AUC $> 0,9$ eine ausgezeichnete Testgüte [55]. Der optimale Schwellenwert des Tests war durch den Punkt der maximalen Summe von Sensitivität und Spezifität definiert [56]. Ein ausreichendes Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ definiert.

5. Ergebnisse

5.1. Demographische Patient*innendaten

Insgesamt wurden 296 Fälle mit Anlage eines Ileostomas in die Analyse einbezogen. Von den 296 Fällen wurde bei 41 (13,9 %) Patient*innen ein HOI festgestellt. Das HOI wurde im Median 22 Tage nach der Anlage des Ileostomas diagnostiziert (siehe *Tabelle 3*). Die deskriptive Auswertung der Basisdaten der Patient*innen ergab 171 männliche Patienten, was einem Anteil von 57,8 % entspricht, und 125 weibliche Patientinnen (42,2 %). Das Alter der Patient*innen zeigte sich im gemeinsamen Median beider Gruppen bei 50 Jahren (Range: 15 - 83) und der BMI im Median bei 23,9 kg/m² (Range: 13,8 - 45,1 kg/m²). Als häufigste zu einer Operation führende (gastrointestinale) Grunderkrankung bei den untersuchten Fällen stellte sich die Colitis ulcerosa (n = 99; 33,4 %) dar, gefolgt von kolorektalen Karzinomen (n = 73; 24,7 %), Morbus Crohn (n = 64; 21,6 %) und anderen Diagnosen (Varia; n = 60; 20,3 %) (siehe *Tabelle 2*).

	Ileostomie (n = 296)		p-Wert
	Ohne HOI (n = 255)	Mit HOI (n = 41)	
Alter (Jahre)	48 (15 - 83)	57 (30 - 82)	> 0,001
Geschlecht			
männlich	149 (87,1)	22 (12,9)	0,566
weiblich	106 (84,8)	19 (15,2)	
divers	0	0	
BMI (kg/m²)	24,1 (13,8 - 45,1)	23,4 (14,3 - 37,4)	0,602
ASA Score			
Gruppe 1	32 (94,1)	2 (5,9)	0,039
Gruppe 2	173 (86,9)	26 (13,1)	
Gruppe 3	49 (79,0)	13 (21,0)	
Gruppe 4	1 (100,0)	0	
Diagnose			
C. ulcerosa	92 (92,9)	7 (7,1)	0,008
M. Crohn	49 (76,4)	15 (23,4)	
Karzinome	66 (90,4)	7 (9,6)	
Varia	48 (80,0)	12 (20,0)	

Tabelle 2 – Demographische/Baseline Daten mit univariater Analyse

Daten angegeben in n (Prozent) für kategoriale Variablen bzw. Median und (Range min-max) für skalare Variablen.

	Median	Mittelwert (min-max)	Standardfehler
Latenz Auftreten HOI (in Tagen)	22	35,2 (3 - 154)	5,42

Tabelle 3 – Latenz des Auftretens eines HOI nach Anlage eines Ileostomas in Tagen

5.2. Risikofaktoren für das Auftreten eines HOI (univariate Analyse)

In der univariaten Analyse aller erhobenen Parameter zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit und ohne HOI in den Variablen Alter, ASA-Score, Diagnose, Operation, Länge des resezierten Dünndarms, OP-Zugang, OP-Dringlichkeit, Art des Stomas sowie Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie. Bei allen anderen erhobenen Parametern zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer bestimmten Merkmalsausprägung und der Entwicklung eines HOI. Die nicht bereits im Rahmen der demographischen Patient*innendaten (siehe *Tabelle 2*) dargestellten Parameter werden in *Tabelle 4* und *Tabelle 5* wiedergegeben.

	Ileostomie (n = 296)		p-Wert
	Ohne HOI (n = 255)	Mit HOI (n = 41)	
OP-spezifische Parameter			
OP-Dauer (in Minuten)	246 (32 – 761)	230 (77 - 496)	0,307
Operation			0,001
Linksseitige Kolektomie	79 (31,0)	2 (4,9)	
IPAA (Prokto-) Kolektomie	37 (14,5)	7 (17,1)	
Rechtsseitige Kolektomie	47 (18,4)	2 (4,9)	
Separates Ileostoma	36 (14,1)	11 (26,8)	
	43 (16,9)	9 (21,9)	

	Dünndarm- resektion	13 (5,1)	10 (24,4)	
OP-Technik				0,001
	Laparoskopie	122 (47,8)	9 (22,0)	
	Offen	128 (50,2)	32 (78,0)	
Stoma-Art				0,001
	Protektives Stoma	202 (79,2)	26 (63,4)	
	Terminales Ileostoma	48 (18,8)	6 (14,6)	
	Anastomosens- stoma	5 (2,0)	9 (22,0)	
OP- Dringlichkeit				0,012
	Notfall (N1 – N3)	69 (27,1)	19 (46,3)	
	Elektiv (N4 – N5)	186 (72,9)	22 (53,7)	
Clavien-Dindo				0,069
	1 und 2	200 (78,7)	27 (65,9)	
	3 - 5	54 (21,3)	14 (34,1)	

Tabelle 4 – OP-spezifische Parameter mit univariater Analyse

Daten angegeben in n (Prozent) für kategoriale Variablen bzw. Median (Range; min-max) für skalare Variablen

	Ileostomie (n = 296)		p- Wert
	Ohne HOI (n = 255)	Mit HOI (n = 41)	
Patient*innen- spezifische Parameter			
CRP (in mg/l)	176,6 (2,7 - 1281)	207,9 (38,4 – 482,4)	0,119
WBC (in Gpt/l)	12,2 (1,4 – 37,9)	12,9 (4,7 – 35,3)	0,796

COPD	8 (3,1)	2 (4,9)	0,567
Art. HTN	67 (26,3)	18 (43,9)	0,021
CKD	12 (4,7)	2 (4,9)	0,962
Herzinsuffizienz	8 (3,1)	1 (2,4)	0,809
KHK	19 (7,5)	3 (7,3)	0,976
Diabetes mellitus	21 (8,2)	6 (14,6)	0,187
Immun-suppression			0,008
Keine	205 (80,4)	29 (70,7)	
Kortikosteroide	32 (12,5)	5 (12,2)	
Andere	10 (3,9)	3 (7,3)	
≥ 2 Immunsuppressiva	8 (3,1)	4 (9,8)	

Tabelle 5 – Patient*innenspezifische Parameter mit univariater Analyse

Daten angegeben in n (Prozent) für kategoriale Variablen bzw. Median (Range; min-max) für skalare Variablen

5.3. Risikofaktoren für das Auftreten eines HOI (multivariate Analyse)

In der multivariaten Analyse konnten nach serieller vor- und rückwärts gerichteter logistischer Regression mit Likelihood-Ratio in der rückwärts gerichteten logistischen Regression die Variablen Alter, Art der Operation, Art des Stomas und Diagnosegruppe als unabhängige Variablen identifiziert werden. Das Signifikanzniveau von $p = 0,074$ für die Variable Art des Stomas lag in der rückwärts gerichteten logistischen Regression über dem festgelegten Grenzwert von $p < 0,05$. In der vorwärts gerichteten logistischen Regression zeigten sich das Alter sowie die Art der Operation als unabhängige Risikofaktoren. Die vier Variablen Alter, Art der Operation, Diagnosegruppe und Stoma wurden nochmals in einer logistischen Regression mit Einschlussverfahren geprüft (siehe Tabelle 2).

In der in Tabelle 6 dargestellten Analyse zeigte sich, dass mit jedem Lebensjahr das Risiko, nach Ileostomie ein HOI zu entwickeln um 5,4 % steigt (OR: 1,054; p-Wert $< 0,001$).

In Bezug auf die als Referenzparameter gewählte linksseitige Kolektomie (einschließlich tiefer anteriorer Rektumresektion und Sigmaresektion) wiesen alle Operationen bis auf die (Prokto-) Kolektomie signifikante Unterschiede auf. Insbesondere die Anlage eines ileoanalen Pouches (OR = 74,719, $p < 0,001$) zeigte eine Assoziation mit der Entwicklung eines HOI mit hoher Signifikanz, aber auch bei der Gruppe der rechtsseitigen Kolektomien einschließlich der Ileozökalresektionen (OR = 12,619, $p = 0,03$), der Gruppe der separaten Ileostomaanlagen (OR = 8,530, $p = 0,009$) und der Gruppe der Dünndarmresektionen (OR = 24,959, $p < 0,001$) zeigten sich hoch signifikante Unterschiede zu den linksseitigen Kolektomien in Bezug auf die Entwicklung eines HOI.

Innerhalb der Diagnosegruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patient*innen mit Morbus Crohn, der bei signifikanter positiver Korrelation in der univariaten Analyse als Referenzkategorie in der Regression gewählt wurde und Patient*innen mit Colitis ulcerosa (Colitis ulcerosa: OR = 0,088; $p = 0,01$). Für Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen zeigte sich ebenso ein signifikant erniedrigtes Risiko im Vergleich zu Patient*innen mit Morbus Crohn, an einem HOI zu erkranken (KRK: OR = 0,226; $p = 0,031$). Die Colitis ulcerosa als auch das kolorektale Karzinom waren im Vergleich zu Morbus Crohn signifikant weniger häufig mit einem HOI assoziiert. Nicht in *Tabelle 6* enthalten ist, dass das Risiko für Patient*innen mit Morbus Crohn ein HOI zu entwickeln mit Colitis ulcerosa als Referenzkategorie ebenfalls signifikant erhöht ist (OR = 10,617, $p = 0,013$). Patient*innen mit anderen Diagnosen (Varia; unter anderem Divertikulitis, Endometriose, Morbus Hirschsprung und weitere) haben nicht signifikant weniger HOI als Patient*innen mit Morbus Crohn (Varia: OR = 0,355; $p = 0,096$).

Im Hinblick auf die Art des Ileostomas lässt sich in der vorliegenden Analyse feststellen, dass es nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines HOI identifiziert werden konnte. Es stellte sich innerhalb der verschiedenen Arten von Ileostomata jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen dem als Referenzkategorie gewählten protektiven, doppelläufigen Ileostoma und dem Anastomosenstoma (OR = 6,161, $p = 0,021$), nicht jedoch zwischen doppelläufigem protektiven Ileostoma und terminalem Ileostoma.

Parameter	Reg.KoE	Standardfehler	p-Wert	OR (CI 95%)
	B			
Alter	0,053	0,014	< 0,001	1,054 (1,025 - 1,084)
Operation			0,001	
Linksseitige Kolektomie, Sigma-/Rektumresektion (Referenz)				1,00 (Referenz)
Ileoanaler Pouch	4,314	1,143	< 0,001	74,719 (7,958 – 701,548)
(Prokto-)kolektomie	2,354	1,224	0,054	10,525 (0,957 – 115,799)
Rechtsseitige Kolektomie, Ileozökalresektion	2,535	0,867	0,03	12,619 (2,307 – 69,020)
Separate Anlage Ileostoma	2,144	0,822	0,009	8,530 (1,702 – 42,749)
Dünndarmresektionen	3,217	0,883	< 0,001	24,959 (4,421 – 140,892)
Diagnose			0,035	
Morbus Crohn (Referenz)				1,00 (Referenz)
Colitis ulcerosa	-2,427	0,939	0,01	0,088 (0,014 – 0,556)
Kolorektale Karzinome	-1,489	0,690	0,031	0,226 (0,058 – 0,872)
Varia	-1,034	0,622	0,096	0,355 (0,105 – 1,203)
Stoma			0,063	
Doppelläufiges Ileostoma (Referenz)				1,00 (Referenz)
Terminales Ileostoma	-0,140	0,642	0,827	0,869 (0,247 – 3,057)
Anastomosenstoma	1,659	0,759	0,029	5,255

Tabelle 6 – Logistische Regression Einschlussmethode nach Backward/Forward (LR)
 Daten angegeben mittels Regressionskoeffizient B (Reg.KoE B), Standardfehler,
 Signifikanzlevel mit p-Wert (Sign. (p)) sowie Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervall (OR
 (CI 95 %)).

5.4. Mikrobiologische Untersuchungen

In der vorliegenden Studie wurde die Untergruppe der Patient*innen, die ein High-Output-Ileostoma entwickelten, auf das Vorliegen einer infektiösen Durchfallerkrankung untersucht. Hierbei wurde retrospektiv analysiert, ob bei den genannten Patient*innen im Zeitraum des betreffenden stationären Aufenthalts mit HOI eine mikrobiologische Untersuchung des Stuhls und/oder die Anlage einer Blutkultur erfolgte. In der absoluten Mehrzahl der Fälle (26/41; 63,4 %) wurde keine mikrobiologische Untersuchung angefordert. In 13/41 Fällen (31,7 %) konnte in den angeforderten mikrobiologischen Untersuchungen (Stuhlprobe und/oder Blutkultur) kein Erregernachweis erbracht werden. Zu einem Erregernachweis kam es in 2 Fällen (4,9 %): In einem Fall zeigte die Stuhlprobe eines Patienten mit HOI den Nachweis von *Acinetobacter baumannii*. Bei einer weiteren Patientin konnten in der Blutkultur *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecium* und *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse übersichtlich dargestellt:

Mikrobiologische Untersuchung	
Nicht durchgeführt	26 (63,4)
Positiv	2 (4,9)
Negativ	13 (31,7)

Tabelle 7 – Mikrobiologische Untersuchungen. Daten angegeben in n (Prozent).

5.5. Entwicklung eines klinischen Risiko-Scores

Nach Ermittlung der Werte zur Vorhersagewahrscheinlichkeit anhand der drei zuvor als unabhängige Risikofaktoren identifizierten Variablen Alter, Diagnosegruppe und Art der Operation konnte eine ROC-Kurve konstruiert werden (siehe Diagramm 2). Diese zeigte mit einer AUC von 0,831 und einem 95%-igen Konfidenzintervall von 0,772 - 0,891 eine exzellente Testgüte an (siehe Tabelle 7) [55]. Der Punkt der maximalen Summe aus Sensitivität und Spezifität wurde definiert bei einer Sensitivität von 87,8 % und einer Spezifität von 62,7 %. Somit konnte anhand der Faktoren Alter, Diagnose und Operation mit einer guten Sensitivität und akzeptablen Spezifität präoperativ eine Vorhersage getroffen werden zum individuellen Risiko der Patient*innen, postoperativ ein HOI zu entwickeln.

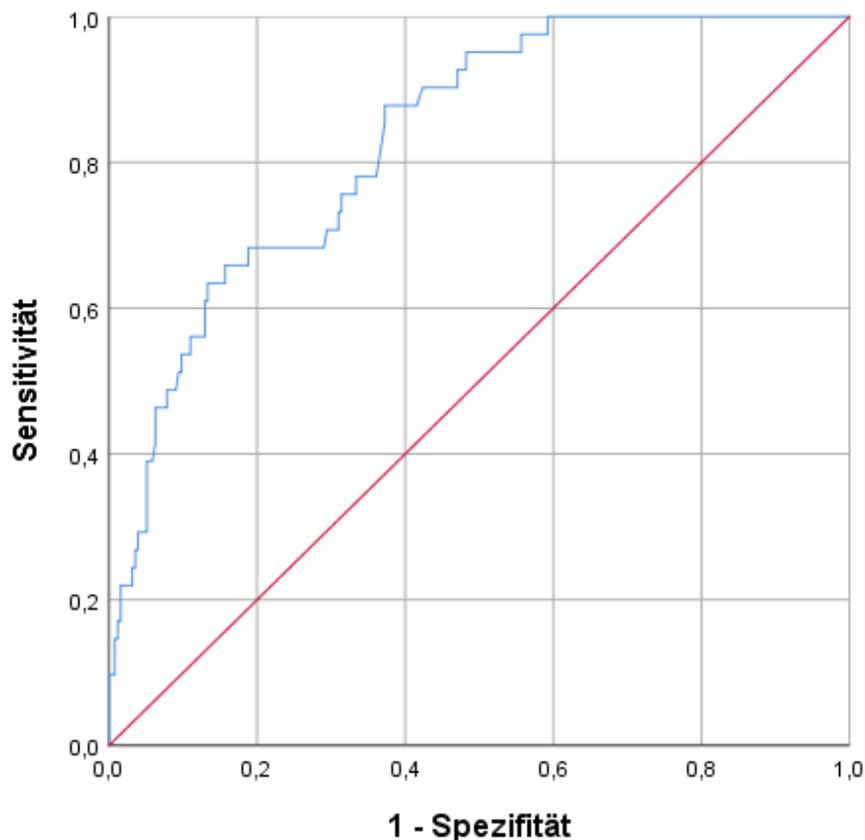


Diagramm 2 – ROC Kurve

AUC	Std.-Fehler	Asympt. Signifikanz	Konfidenzintervall 95% (untere/obere Grenze)
0,831	0,030	<0,001	0,772 – 0,891

Tabelle 7– Daten der ROC-Kurve

AUC = Area under the curve, Fläche unter der Kurve; Std.-Fehler = Standardfehler; Asympt. Signifikanz = Asymptotische Signifikanz

6. Diskussion

6.1. Vergleich der Inzidenz des High-Output-Ileostomas

Die Inzidenz von High-Output-Ileostomata (HOI) lag in der vorliegenden Arbeit bei 13,9 %. Die wenigen vorherigen Studien, in denen ausschließlich Ileostomata in Bezug auf ein High-Output-Syndrom untersucht worden sind, ergaben höhere Inzidenzen. Takeda et al. konnten in ihrem Kollektiv von 164 Patient*innen, bei denen bei Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms elektiv ein Ileostoma angelegt worden war, eine Inzidenz von 23,8 % für das Auftreten eines HOI feststellen [9]. Baker et al. gaben eine Inzidenz von 16 % an, jedoch ohne zwischen Ileo- und Jejunostomata (> 200 cm, bzw. < 200 cm Dünndarm oral vom Stoma) zu differenzieren [4]. Erwiesen ist, dass sich das Auftreten von High-Output-Syndromen antiproportional zur Länge des oral vom Stoma liegenden Dünndarmabschnittes verhält [14]. Somit ist ein direkter Vergleich der vorliegenden Arbeit mit Studien, die nicht zwischen Ileo- und Jejunostomata differenzieren oder gar Kolostomata in die Analyse miteinbeziehen, nicht sinnvoll. Weiterhin wurden in der vorliegenden Arbeit alle in einem definierten Zeitraum angelegten Ileostomata erfasst, unabhängig von der Operationsdiagnose, wohingegen sich andere Arbeiten wie die Studie von Takeda et al. lediglich auf Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen beziehen [9]. In einer Studie von Hara et al. aus dem Jahr 2020 wurde eine Inzidenz von 31 % für das High-Output-Syndrom angegeben [8]. In jener Studie wurden ausschließlich Patient*innen mit Ileostomata und verschiedenen Operationsdiagnosen eingeschlossen. Die absolute Mehrheit der Patient*innen (81,2 %) in der Studie von Hara war an kolorektalen Karzinomen erkrankt, was den direkten Vergleich zu der vorliegenden Arbeit erschwert. Eine etwas geringere Inzidenz

von 18 % beschrieben Park et al. in ihrer Studie zum Auftreten von postoperativen Komplikationen nach Ileostomaanlage bei 74 Patient*innen mit Colitis ulcerosa [6]. Eine niederländische Studie von Bakx et al. zeigte eine Inzidenz von lediglich 4,3 % bei 69 Patient*innen. Hier wurden jedoch nur temporäre doppelläufige Ileostomata eingeschlossen und Patient*innen mit Anastomoseninsuffizienzen sowie Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ausgeschlossen [29]. Eine ähnliche Studie von Law et al. verzeichnete bei einem Vergleich zwischen doppelläufigen protektiven Ileostomata und Kolostomata bei Patient*innen, die einer Rektumresektion mit totaler mesorektaler Exzision unterzogen wurden, eine Inzidenz von lediglich 2,6 % für HOI [31]. Allerdings wurden in der Studie lediglich Patient*innen mit Rektumkarzinomen als Grunderkrankung sowie mit tiefen anterioren Resektionen und totaler mesorektaler Exzision eingeschlossen. Dies zeigt sich letztlich kongruent mit der vorliegenden Arbeit, in der eine vergleichbare Untergruppe von Patient*innen, die einer linksseitigen Kolektomie (einschließlich tiefer anteriorer Rektumresektion) unterzogen wurden, eine Inzidenz von 2,5 % für das Auftreten von HOI aufwies. In der Arbeit von Rullier et al., die ebenso ausschließlich Patient*innen mit Rektumkarzinomen und tiefer anteriorer Rektumresektion einschlossen, wird eine leicht höhere Inzidenz von 3,7 % angegeben [32].

6.2. Risikofaktoren für die Entwicklung eines HOI

In der vorliegenden Arbeit wurden zahlreiche Parameter untersucht im Hinblick auf eine potentielle Rolle als Risikofaktoren bei der Entstehung eines HOI. In der Datenanalyse zeigten sich ein höheres Patient*innenalter, das Vorliegen von Morbus Crohn sowie rechtsseitige Kolonoperationen und Dünndarmresektionen als Faktoren, die das Risiko der Entwicklung eines HOI statistisch signifikant steigerten.

6.2.1. Alter als Risikofaktor

Ein höheres Patient*innenalter ist einer der in dieser Arbeit als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines HOI identifizierten Parameter. Bereits in vorangegangenen Arbeiten wurde das Patient*innenalter in die Risikofaktorenanalyse einbezogen. Interessanterweise kam es dabei jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen: Fujino et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass nicht ein höheres, sondern ein niedrigeres Patient*innenalter signifikant mit dem Auftreten von

HOI assoziiert war [7]. Zu einem ähnlichen Ergebnis, wenn auch nicht mit ausreichendem Signifikanzniveau, kamen auch Takeda et al. sowie Hiramoto et al. und Hara et al. [8,9,11] In allen Arbeiten handelte es sich jedoch bei den Patient*innenkollektiven ausschließlich um Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen. Ein Grund für die divergenten Ergebnisse könnte darin liegen, dass in der vorliegenden Arbeit nicht nach Operationsdiagnose vorselektiert wurde, sondern sämtliche Operationsdiagnosen, die zur Anlage eines Ileostomas führten, in die Analyse miteinbezogen wurden. Chun et al. konnten in ihrer Studie bei Patient*innen mit doppelläufigen Ileostomata bei Anastomosen, die im kleinen Becken lokalisiert waren, keinen signifikanten Einfluss des Patient*innenalters auf die Entwicklung von HOI feststellen [57]. In dieser Arbeit wurde nicht hinsichtlich der Operationsdiagnosen differenziert und zusätzlich wurden sämtliche Notfall-Operationen sowie ungeplante Ileostomien ausgeschlossen. Justiniano et al. konnten schließlich unabhängig von der Operationsdiagnose nachweisen, dass ein höheres Alter signifikant mit einer höheren Re-Hospitalisierungsrate aufgrund von Dehydratation korrelierte [35]. Die Ursache der Dehydratation wurde jedoch nicht spezifiziert, sodass jene Aussage nicht sicher für Patient*innen mit HOI gelten kann. Zusammenfassend konnte in den bisherigen Studien ein höheres Patient*innenalter weder eindeutig als günstiger noch als ungünstiger Faktor ermittelt werden. Die vorliegende Arbeit leistet insofern einen wichtigen Beitrag zur Diskussion, als dass eine vergleichsweise hohe Fallzahl eingeschlossen und keine Vorselektion bestimmter Untergruppen vorgenommen wurde. Ein höheres Alter zeigte sich hier trotz des Einschlusses von den zumeist eher jüngeren Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in die Untersuchung als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines HOI. Ein Grund hierfür könnte in einer im höheren Alter langsameren postoperativen intestinalen Adaptation liegen. In diesem Fall würden die bereits beschriebenen Kompensationsmechanismen wie zum Beispiel die vermehrte Expression von Transportern oder die Erhöhung der Absorptionsfläche durch Hyperplasie der Enterozyten nur unzureichend oder mit zeitlicher Verzögerung umgesetzt, sodass es zumindest temporär zu einem erhöhten Stoma-Output kommt [58]. Weiterhin ist bereits bekannt, dass sich ein höheres Alter negativ auf die Geschwindigkeit der mukosalen Wundheilung auswirkt [59]. Die durch ein höheres Lebensalter bedingten zahlreichen Veränderungen in der humoralen und zellulären Immunantwort im Sinne der Entstehung eines insgesamt proinflammatorischen Profils (auch als Immunoseneszenz bezeichnet), eine altersbedingte Hyporegenerabilität des absorptiven Epithels durch eine verminderte Fähigkeit von multipotenten Stammzellen des Knochenmarks sowie eine verminderte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und altersbedingte Methylierung von für die Regeneration von intestinaler Mukosa essentiellen Genen sind nur

einige der bereits beschriebenen Mechanismen, wie ein höheres Lebensalter vermehrt zur Entwicklung von HOI führen könnte [60].

6.2.2. Operationsdiagnose als Risikofaktor

Als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung eines HOI konnte in dieser Arbeit die Operationsdiagnose ermittelt werden. Es konnte gezeigt werden, dass Patient*innen mit Morbus Crohn signifikant häufiger ein HOI entwickelten als Patient*innen mit Colitis ulcerosa oder kolorektalen Karzinomen. Patient*innen mit anderen Diagnosen zeigten keine signifikante Reduktion von HOI im Vergleich zu solchen mit Morbus Crohn. Da sich die Mehrheit der bisher publizierten Arbeiten speziell mit der Frage nach Risikofaktoren für HOI innerhalb der Gruppe der kolorektalen Karzinome auseinandersetzen, gab es bisher nur wenige Erkenntnisse zum Vergleich der verschiedenen zur Operation führenden Grunderkrankungen und einer Rolle als potentielle Risikofaktoren. Es ist aus Fallberichten bekannt, dass High-Output-Stomata bei Patient*innen mit Morbus Crohn auftreten können [61], insbesondere bei Patient*innen mit extensiven Dünndarmresektionen und Jejunostomata, beziehungsweise in der Folge funktionellem Kurzdarmsyndrom. In der vorliegenden Arbeit sind Patient*innen mit Jejunostomata jedoch ausgeschlossen worden. Eine mögliche Erklärung für die höhere Rate von HOI in der vorliegenden Arbeit ist die bei Morbus Crohn häufig durchgeführte Resektion von Abschnitten des Ileums, insbesondere des terminalen Ileums. Bei Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen oder Patient*innen mit Colitis ulcerosa werden hingegen in der Regel Ileostomata angelegt, die eine kolorektale Anastomose oder einen ileoanalen Pouch schützen, ohne dass eine relevante Ileumresektion erfolgt. Dies könnte die Rolle der bereits beschriebenen hormonellen Darm-Hirn-Achse mit Expression von Peptid YY (PYY) im terminalen Ileum unterstreichen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gehen unweigerlich mit einer Störung der intestinalen Permeabilität oder Barriere einher [62]. Die Mechanismen und Lokalisationen sind dabei jedoch unterschiedlich. Bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa ist mit Ausnahme des Phänomens der „back-wash-Ileitis“ lediglich das Colon betroffen, wohingegen bei Patient*innen mit Morbus Crohn häufig Manifestationen im Dünndarm auftreten. Bei Patient*innen mit Morbus Crohn werden unter anderem Tight-junction-Proteine reduziert, was die parazelluläre Permeabilität steigert, auch wenn keine makroskopische Läsion der intestinalen Schleimhaut vorliegt [63]. Weiterhin wirken sich die

bei Patient*innen mit Morbus Crohn verändert zusammengesetzten Darmmikrobiota in der komplexen Interaktion mit den intestinalen Epithelzellen permeabilitätssteigernd aus [64]. Die grundlegenden Pathomechanismen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind in der Vergangenheit ausführlich diskutiert worden [62,64,65]. Ein traumatischer Gewebeschaden allein führt bereits zu erhöhten TNF- α -Spiegeln im Serum [66,67]. Darüber hinaus ist bekannt, dass Bakteriämien die vermehrte Freisetzung von TNF- α und weiteren proinflammatorischen Zytokinen fördern [68]. Durch die vermehrte postoperative Ausschüttung von Zytokinen wie TNF- α kann möglicherweise auf dem Boden einer erhöhten Suszeptibilität bei Patient*innen mit Morbus Crohn die intestinale Permeabilität/Barriere weiter kompromittiert werden, zum Beispiel durch die induzierte Apoptose von Enterozyten oder die verminderte Expression von Tight-junction-Proteinen, und auf diese Weise die Entstehung eines High-Output-Syndroms begünstigen [63].

In der vorliegenden Arbeit wurden Patient*innen mit Morbus Crohn in mehr als der Hälfte der Fälle (51,6 %) einer rechtsseitigen Kolektomie unterzogen, in der Regel als Ileozökalresektion. Somit gibt es einen beträchtlichen Anteil an Patient*innen, für die sowohl der Risikofaktor Morbus Crohn als auch der Risikofaktor Operation gilt.

Patient*innen mit Colitis ulcerosa sind in der vorliegenden Arbeit signifikant weniger häufig von HOI betroffen als Patient*innen mit Morbus Crohn. Da der häufigste Ort einer Manifestation der Colitis ulcerosa das linksseitige Colon ist und es bis auf eine „back-wash“-Ileitis keinen makroskopischen Befall des Dünndarms bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa gibt, wird die Mukosa des Dünndarms nicht oder zumindest weniger als bei Patient*innen mit Morbus Crohn durch lokale Entzündungsmechanismen geschädigt. Veränderungen im Bereich des Dünndarms bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa sind nicht ausreichend erforscht. Es ist jedoch bereits in vitro und in vivo nachgewiesen worden, dass die intestinale Permeabilität des Dünndarms über systemisch wirkende Zytokine auch bei Colitis ulcerosa gesteigert sein kann [69]. Zudem scheint eine durch proinflammatorische Zytokine vermittelte Dysmotilität des Dünndarms eine erhöhte gastrointestinale Transitzeit zu bedingen, auch bei Patient*innen ohne Krankheitsaktivität [70]. Dies kann eine Erklärung für die weniger ausgeprägte Assoziation von HOI bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa sein.

6.2.3. Art der Operation als Risikofaktor

Alle Patient*innen der vorliegenden Arbeit wurden in verschiedene Gruppen hinsichtlich der Art der Operation, bei der es zu einer Ileostomie kam (linksseitige Kolonresektion, Anlage eines ileoanal Pouches, totale Kolektomie, rechtsseitige Kolektomie einschließlich Ileozökalresektion, separate Anlage eines Ileostomas sowie isolierte Dünndarmresektion) eingeteilt. In der logistischen Regression zeigte sich die Art der Operation als Risikofaktor für die Entstehung eines HOI. Insbesondere rechtsseitige Kolektomien (einschließlich Ileozökalresektionen) und isolierte Ileumsegmentresektionen, die mit der Anlage von protektiven Ileostomata oder Anastomosentomata einhergingen, wurden als Faktoren identifiziert, die ein High-Output-Syndrom begünstigen. Da bei Ileozökalresektionen das Ileostoma oral von der Anastomose liegt, ist der strukturell verkürzte Darmanteil auch Teil des funktionell ausgeschalteten Darmabschnitts. Die Länge des funktionell residualen Dünndarms oral des Stomas, bzw. die Lokalisation des protektiven Ileostomas variiert unabhängig von der Lokalisation der Anastomose. Ausnahme hiervon sind Dünndarmresektionen mit Ileoileostomie, bei denen der funktionell residuale Dünndarm entsprechend verkürzt wird. Es ist bekannt, dass die strukturelle und funktionelle Verkürzung des Dünndarms mit Anlage eines weiter proximal/oral gelegenen Ileostomas zu einem High-Output-Syndrom führen kann bis hin zu dem Extremfall eines Kurzdarmsyndroms bei Jejunostomata [14,15]. In der vorliegenden Arbeit war eine Zunahme der geschätzten Länge des Ileumresektats jedoch nicht mit dem Auftreten eines HOI assoziiert. In der Literatur sind Mechanismen beschrieben, die bei Resektion eines distal vom Ileostoma gelegenen Dünndarmabschnitts zu einem High-Output-Syndrom führen können. Ein zugrundeliegender pathophysiologischer Ansatz ist möglicherweise eine Störung der intestinalen Permeabilität, die nach abdominalen Operationen auftreten kann [71]. Hierbei spielen Zytokine wie beispielsweise TNF- α eine zentrale Rolle. Diese werden unter anderem bei Gewebeschäden vermehrt ausgeschüttet. Insbesondere bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist eine Störung der intestinalen Permeabilität bereits im Anfangsstadium der Erkrankung pathognomonisch [63]. Bei Patient*innen mit Ileozökalresektionen kommt es im Bereich des terminalen Ileums durch die Resektion zu einem größeren Gewebeschaden, als bei Patient*innen, bei denen sich der Gewebeschaden im Ileum auf die Anlage eines alleinigen protektiven Stomas beschränkt. Möglicherweise trägt dies, insbesondere bei Patient*innen, deren intestinale Permeabilität / Barriere bereits im Vorhinein durch ihre Grunderkrankung kompromittiert ist, zur Entstehung eines High-Output-Syndroms bei. Als weiterer potentieller

kausaler Faktor ist die fehlende Absorption von Gallensäuren im terminalen Ileum nach Resektion diskutiert worden [17]. Diese wirken über verschiedene Mechanismen diarrhogen [17]. Da die für die Absorption von Gallensäuren relevantesten Abschnitte des terminalen Ileums jedoch auch nach Anlage von protektiven Ileostomata im Rahmen anderer Operationen, beispielsweise linksseitigen Kolektomien, nicht vollständig für die Absorption von Gallensäuren zur Verfügung stehen dürften, ist dies als Erklärungsansatz für das häufigere Auftreten von HOI bei Patient*innen mit rechtsseitigen Kolektomien nicht ausreichend plausibel.

Ein weiterer Ansatz für die Entstehung eines High-Output-Syndroms nach Resektion des terminalen Ileums ergibt sich aus der Betrachtung der hormonellen Darm-Hirn-Achse. Neben Neuropeptid Y und Pankreaspolypeptid spielt PYY eine entscheidende Rolle bei der Regulation verschiedener neuro-/enterohumoraler Prozesse. Ausgeschüttet wird PYY postprandial von den sogenannten „L-Zellen“, die vor allem im terminalen Ileum und Kolon liegen. PYY wirkt appetitreduzierend, indem es die gastrointestinale Motilität inhibiert und die Elektrolytsekretion [72]. Bei einer Ileozökalresektion wird ein großer Anteil der PYY-produzierenden L-Zellen im terminalen Ileum chirurgisch entfernt, sodass die Darm-Hirn-Achse zunächst in Dysbalance gerät. Die postprandiale Rückkopplung entfällt und es kommt zur Hypermotilität des Darms sowie zur Hypersekretion von Elektrolyten, beides weithin bekannte Auslöser von Diarrhoen. Bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom ist die Rolle von PYY in der Pathogenese bereits diskutiert worden [22]. Zur Klärung der Frage, ob eine Dysregulation der Darm-Hirn-Achse oder der intestinalen Permeabilität bzw. der intestinalen Barriere entscheidend an der Pathogenese von HOI beteiligt sind, sind prospektiv und experimentell angelegte Studien vonnöten.

In der vorliegenden Analyse zeigte sich auch die Anlage von protektiven Ileostomata im Rahmen der ileoanalen Pouchanlage als Risikofaktor für die Entwicklung von HOI. Dies ließ sich mit einer noch deutlich stärkeren Assoziation nachweisen als bei denjenigen Patient*innen nach Ileozökalresektion oder rechtsseitiger Kolektomie. Paradox scheint zunächst die hohe Überschneidung von Patient*innen mit Colitis ulcerosa, die in der vorliegenden Arbeit nicht als Risikofaktor identifiziert wurde, und jenen nach ileoanaler Pouchanlage. Letzteres ist bei der zweizeitigen Operationsstrategie bei therapierefraktärer Colitis ulcerosa typischerweise Teil des ersten Schritts zusammen mit der subtotalen Kolektomie oder bei der dreizeitigen Strategie der zweite Schritt als isolierte Pouchanlage.

Bisher gibt es in der Literatur wenige Angaben zur Inzidenz von HOI nach ileoanaler Pouchanlage oder zu potentiellen pathophysiologischen Prozessen oder Risikofaktoren bei der Entstehung von HOI nach Pouchanlage. In einer retrospektiven Fallstudie von Gunnarsson et al. wurden Komplikationen bei Patient*innen mit Colitis ulcerosa oder familiärer adenomatöser Polyposis untersucht, die sich der Anlage eines Pouches und eines protektiven Ileostomas unterzogen [73]. Die Hospitalisierungsrate aufgrund eines erhöhten Ileostoma-Outputs betrug in der Studie 14 % (n = 20) [73]. Dies führte häufiger zu einer frühzeitigen Rückverlagerung des Ileostomas mit einer postoperativen Morbidität von bis zu 30 % [74]. Als mögliche Ursachen für die Assoziation von ileoanal Pouches und der Entwicklung von High-Output-Ileostomata könnten andere nach Pouchanlage typische postoperative Komplikationen eine Rolle spielen, wie zum Beispiel Anastomoseninsuffizienz, Pouchitis, bakterielle Fehlbesiedlung und Sepsis [75]. Eine Sepsis nach ileoanaler Pouchanlage wird mit einer Häufigkeit von bis zu 15 % angegeben [76].

Wie bereits beschrieben ist ein (Wund-)Infekt im Operationsgebiet (Organ/Space SSI) als Risikofaktor für die Entwicklung von HOI bereits bekannt. Die Mechanismen der Entstehung von HOI sind in diesen Fällen mutmaßlich unter anderem im Rahmen einer Steigerung der Permeabilität der Darmwand zu werten, wie sie auch für Patient*innen mit Sepsis erwiesen ist [77].

Eine akute Pouchitis ist mit bis zu 46% eine sehr häufige Komplikation nach Pouchanlagen [78]. Ursachen für Pouchitiden können bakterielle Infektionen sein (vor allem jedoch nach Kontinuitätswiederherstellung), aber auch Manifestationen einer (rezidierten) chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder eine Diversionpouchitis, die ausschließlich bei Patient*innen mit Ileostomata auftritt und deren Pathomechanismus nicht ausreichend geklärt ist. Eine Entzündung des Pouches könnte über die beschriebenen Pfade mit Bakteriämie und veränderter Freisetzung von Zytokinen die intestinale Permeabilität lokal und im gesamten Intestinaltrakt steigern. Als potentielle Ursache der lokalen intestinalen Barrierestörung bei Patient*innen mit Pouchitis wurde in einer jüngeren Studie von Hoffman et al. eine Veränderung der lokalen Mikrobiota (insbesondere des Genus *Haemophilus*) mit vermehrter bakterieller Produktion von Proteasen und konsekutiver Aktivierung von protease activating receptor 2 (PAR2) in epithelialen Zellen nachgewiesen [79].

6.2.4. Art des Stomas als Risikofaktor

Die Art des angelegten Ileostomas wurde in der vorliegenden Arbeit als potentieller Risikofaktor für die Entwicklung von High-Output-Ileostomata untersucht. Hierbei wurde unterschieden in protektive (doppelläufige) Ileostomata, terminale Ileostomata sowie Anastomosenileostomata. In der multivariaten Analyse zeigte die Anlage eines Anastomosenstomas im Vergleich zu den anderen Stomaformen eine statistisch signifikante Assoziation mit der Entwicklung eines HOI unter der Einschränkung einer vergleichsweise geringen Anzahl an Fällen mit Anastomosenstomata ($n = 14$). Anastomosenileostomata werden häufig im Rahmen von Notfalloperationen angelegt, beziehungsweise, wenn ein zweiter Eingriff zur Kontinuitätswiederherstellung vermieden werden soll [80]. Weiterhin kommen Anastomosenstomata zum Einsatz bei (elektiven) Dünndarmsegmentresektionen [80,81]. Angelegt werden solche Stomata durch die Naht der Anastomosenhinterwand und gleichzeitige Ausleitung der Vorderwand als Stoma [81]. Auch in der vorliegenden Arbeit kam es häufiger im Rahmen von dringlichen bis notfallmäßigen Operationen zur Anlage von Anastomosenstomata (Anteil von Operationen mit einer Dringlichkeit N1-3 in der Gruppe mit Anastomosenstomata: 68,2 % (9/14); protektive Ileostomata: 28,8 % (51/177); terminale Ileostomata 51,9 % (28/54)). In der Folge werden potentiell zugrundeliegende Zusammenhänge erläutert.

Ein möglicher Erklärungsansatz ergibt sich aus der genaueren Betrachtung der Indikationen für die Anlage eines Anastomosenileostomas. Dünndarmsegmentresektionen wie sie beispielsweise bei Morbus Crohn oder Mesenterialischämien durchgeführt werden, sind eine häufige Indikation [80]. In dieser Arbeit entfielen 64,3 % (9/14) der angelegten Anastomosenstomata auf Dünndarmsegmentresektionen, die restlichen 35,7 % (5/14) auf Ileozökalresektionen. Ein Anteil von 35,7 % der Patient*innen mit Anastomosenstomata hatte als Grunderkrankung Morbus Crohn und 21,4 % kolorektale Karzinome, der größte Anteil der Patient*innen (6/14; 42,8 %) war jedoch in der Diagnosegruppe Varia. Somit liegt ein Zusammenhang zur statistischen Assoziation der Diagnosegruppen und hier insbesondere von Morbus Crohn und Varia mit der Entwicklung eines HOI nahe.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Anlagen von Anastomosenstomata im Rahmen einer offenen Operation durchgeführt. Die offene Operation als Operationstechnik wurde in der univariaten Analyse als potentieller Risikofaktor postuliert, konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend lässt die im Vergleich zur Gesamtfallzahl geringe Fallzahl von Patient*innen mit Anlage eines Anastomosenstomas jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf eine potentielle Rolle als eigenständiger Risikofaktor zu.

6.2.5. Rauchen als Risikofaktor

In der vorliegenden Studie konnte Tabakrauchen in der univariaten Analyse trotz positiver Assoziation nicht als Risikofaktor mit dem entsprechenden Signifikanzniveau ermittelt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Hara et al. [8] und Takeda et al [82]. Im scheinbaren Widerspruch dazu stehen jedoch Arbeiten wie die von Nastro et a. [83], die eine signifikante Assoziation zwischen dem Raucherstatus der Patient*innen und dem Auftreten von schwerwiegenden Stoma-Komplikationen feststellten. Allerdings ist das High-Output-Stoma in der Studie nicht explizit genannt unter den schwerwiegenden Stoma-Komplikationen.

Das Rauchen von Zigaretten wirkt sich auf verschiedene Weisen auf den Gastrointestinaltrakt aus. Insbesondere durch die Induktion von proinflammatorischen Zytokinen, die direkt durch freie Radikale im Zigarettenrauch vermittelte Apoptose von Zellen sowie durch die Störung der Angiogenese und wiederum Begünstigungen von Ischämien werden die oben beschriebenen postoperativen Adaptationsmechanismen geschwächt [84]. Während das Rauchen von Zigaretten in der Pathogenese von Morbus Crohn eine wichtige Rolle spielt [85] und auch prädisponiert zur Entwicklung von kolorektalen Karzinomen [86], ist zumindest für Nikotin eine temporär protektive Funktion gegen die Entwicklung einer Colitis ulcerosa bekannt [84]. Eine primäre Störung der intestinalen Permeabilität durch Zigarettenrauch wird kontrovers diskutiert, es scheint jedoch im Tiermodell zumindest im Dünndarm eine u.a. durch TNF- α vermittelte Dysfunktion der epithelialen Barriere zu geben [87]. In derselben Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei Mäusen, die Zigarettenrauch ausgesetzt waren, zu einer vermehrten Translokation von intestinalen Bakterien kam.

Die plausiblen Überlegungen einer tragenden Rolle des Zigarettenrauchs in der Pathogenese der Entwicklung eines HOI konnten bisher nicht einheitlich mit statistisch signifikanten Assoziationen belegt werden. Allerdings ist hierbei auch die geringe Fallzahl der zitierten Studien zu berücksichtigen. Weitere Studien mit hoher Fallzahl und prospektiver Ausrichtung sind vonnöten, um die Rolle des Zigarettenrauchens bei der Entstehung von HOI endgültig zu klären.

6.2.6. Immunsuppression als Risikofaktor

In der vorliegenden Arbeit wurde die medikamentöse Immunsuppression der Patient*innen erfasst, konnte jedoch in der univariaten Analyse nicht als Risikofaktor für das Auftreten von HOI identifiziert werden. Patient*innen mit medikamentöser Immunsuppression wurden in verschiedene Gruppen unterteilt: Patient*innen mit systemisch wirkenden Glukokortikoiden, Patient*innen mit anderen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, TNF- α -Antikörper etc.) und Patient*innen mit mindestens zwei verschiedenen Immunsuppressiva. Als potentieller Risikofaktor für die Entwicklung eines HOI ist die medikamentöse Immunsuppression bereits in vorangegangenen Studien untersucht worden. In der Studie von Takeda et al. entwickelten 25 % der Patient*innen ($n = 4$), in der Studie von Hara et al. sogar 67% der Patient*innen ($n = 6$) mit täglicher Einnahme von Glukokortikoiden ein HOI, jedoch ohne statistische Signifikanz bei sehr geringen Fallzahlen.

In der vorliegenden Arbeit hatten insgesamt 62 von 296 Patient*innen (21 %) eine medikamentöse Immunsuppression. Von diesen Patient*innen entwickelten 12 (19 %) ein HOI. In der univariaten Analyse zeigte sich lediglich das Bestehen einer immunsuppressiven Therapie mit mindestens zwei verschiedenen Immunsuppressiva als potentieller Risikofaktor mit einer grenzwertigen Signifikanz ($p = 0,05$). In dieser Untergruppe entwickelten 4 von 8 Patient*innen ein HOI.

Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen erhalten häufig eine medikamentöse Immunsuppression. Eine solche Immunsuppression kann einen hohen Stoma-Output verursachen durch die Prädisposition zu Infektionen und Sepsis [61]. Für Azathioprin ist auch ein gelegentlicher direkter diarrhoegener Effekt vermutlich durch Villusatrophie beschrieben worden [88]. Für Kortikosteroide ist ein solch direkter Effekt nicht bekannt. Ein Kompensationsmechanismus, um erhöhte Flüssigkeits- und Elektrolytverluste bei Patient*innen mit hoher Stuhlfrequenz nach Pouchanlage auszugleichen, scheint in der Wirkung von vermehrt ausgeschütteten mineralokortikoid wirkenden Hormonen zu liegen [89]. Ein mineralokortikoider Effekt kann abhängig von der angewandten Substanz zumindest teilweise auch unter einer exogenen Glukokortikoidtherapie erwartet werden [90]. Ob eine medikamentöse Immunsuppression oder zumindest einzelne Immunsuppressiva eine Rolle bei der Entstehung eines HOI haben könnten, bleibt somit weiterhin unklar. Zur Klärung dieser Fragestellung sind Studien mit höheren Fallzahlen vonnöten, insbesondere mit Einschluss von Patient*innen mit bestehender Immunsuppression.

6.3. Mikrobiologische Untersuchungen

Bei allen Patient*innen in dieser Studie, die ein HOI entwickelt haben, wurde eine potentielle infektiöse Komponente untersucht mittels retrospektiver Erhebung von Ergebnissen mikrobiologischer Untersuchungen. Bei der Mehrzahl der Patient*innen wurde bei Auftreten von HOI keine mikrobiologische Untersuchung veranlasst. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Es lässt sich jedoch vermuten, dass in diesen Fällen kein klinischer Verdacht auf eine infektiöse Enteritis als potentielle Ursache eines HOI bestand. In 15 Fällen (36,6 %) forderten die behandelnden Ärzt*innen mikrobiologische Untersuchungen (Stuhlprobe und/oder Blutkulturen) an. In beiden Fällen, in denen die Untersuchung einen positiven Befund ergab, besteht jedoch Zweifel, ob der Erregernachweis im Kontext des HOI gleichbedeutend ist mit dem Nachweis einer infektiösen Enteritis. In einem Fall wurde im ilealen Effluat eines Patienten der Nachweis von *Acinetobacter baumannii* erbracht. Dieses gram-negative Bakterium stellt ein häufiges nosokomiales Pathogen dar, ist jedoch vor allem assoziiert mit Infektionen der Atemwege, der ableitenden Harnwege, mit Wundinfektionen, Sepsis und Meningitis [91]. Infektiöse Enteritiden als Manifestation einer Infektion mit *Acinetobacter baumannii* sind in der Literatur nicht beschrieben worden. Es ist bekannt, dass *A. baumannii* den menschlichen Darm als Reservoir nutzt und somit auch die Kolonisation des Darms in einer Stuhlkultur nachgewiesen werden kann [92]. Bei einer weiteren Patientin in dieser Studie wurden im Rahmen des HOI in den Blutkulturen *Proteus vulgaris*, *Enterococcus faecium* und *Staphylococcus epidermidis* isoliert. Die betreffende Patientin zeigte klinisch zum Zeitpunkt des Auftretens des HOI eine septische Konstellation mit unklarem Fokus nach offenkonventioneller Anlage eines protektiven Ileostomas nach Zökumperforation. Während *P. vulgaris* zwar in seltenen Fällen, vor allem bei immunsupprimiertem Wirt, auch eine Gastroenteritis auslösen kann, tritt es im Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen im Rahmen einer Kolonisation auf [93]. *E. faecium* ist ebenso typischerweise Teil der gesunden Darmflora und kann durch fäkale oder transmurale Übertragung Sepsis, Harnwegs- oder Wundinfektionen verursachen. Der Nachweis von *P. vulgaris* und *E. faecium* in der Blutbahn bei der Patientin spricht somit eher für einen extragastrointestinalen Infektfokus, ebenso wie der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis*, einem typischen Bakterium der gesunden Hautflora mit Assoziation vor allem zu Katheterinfektionen [94].

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass in dieser Studie in keinem der erfassten Fälle mit High-Output-Ileostoma eindeutig eine gastrointestinale Infektion als Ursache für den erhöhten Stoma-Output nachgewiesen werden konnte. Gleichmaßen kann aufgrund der

fehlenden mikrobiologischen Untersuchungen in der Mehrzahl der Fälle eine infektiöse Komponente nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Zumindest für die Clostridium-difficile-Enteritis nach Kolektomie ist in vorangegangenen Studien eine relevante Inzidenz von bis zu 16 % der Patient*innen nach Kolektomie mit Fieber, Leukozytose oder HOI beschrieben worden [27].

6.4. Klinische Anwendung der Ergebnisse

Das Ziel der Arbeit war die Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines HOI nach Ileostoma-Anlage. Eine High-Output-Symptomatik nach Ileostoma-Anlage ist nicht selten und kann teils mit gravierenden Komplikationen einhergehen [41–43]. Aus diesem Grund ist es wichtig, Hochrisikopatient*innen nach Möglichkeit bereits präoperativ zu identifizieren und postoperativ möglichst engmaschig zu betreuen. Ein präoperativ erhobener Risikoscore stellt ein quantitatives Mittel dar, ein solches Risiko bereits präoperativ einzuschätzen. Einen vergleichbaren Ansatz verfolgten Fujino et al. in ihrer Studie [7]: Bei 68 Patient*innen mit kolorektalem Karzinom konnten Alter, Geschlecht und die Höhe der Leukozyten im Blut am ersten postoperativen Tag als Risikofaktoren identifiziert werden. Durch Einschluss dieser drei Faktoren in eine rekursive Partitionierung konnte ein prädiktives Modell mit einer exzellenten Testgüte (AUC = 0,838) errechnet werden [7]. Als Schwäche der Studie von Fujino et al. ist die geringe Anzahl an Patient*innen hervorzuheben, was eine klinische Anwendung als Risikoscore erschwert.

In der vorliegenden Arbeit wurden Alter, Operation und Diagnose ebenso mittels der rekursiven Partitionierung in ein prädiktives Modell umgewandelt. In der Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurve zeigte sich eine AUC von 0,831 als Diskriminationsindex. Dieser Wert bedeutet eine gute prädiktive Diskrimination in Patient*innen mit und Patient*innen ohne HOI [95]. Allerdings bietet auch die vorliegende Arbeit eine zu geringe Anzahl an untersuchten Patient*innen, als dass sich daraus ein sinnvoller klinischer Score ableiten ließe. Sie eröffnet jedoch die Perspektive, dass mit Hilfe einer größer angelegten Studie mit anschließender Validation des prädiktiven Modells ein Risikoscore entwickelt werden kann, der klinische Anwendung finden und somit dazu beitragen kann, Risikopatient*innen zu identifizieren und deren postoperative Betreuung zu verbessern.

6.5. Limitationen der Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive single-center Kohortenstudie unter Verwendung von Patient*innendaten der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Aufgrund des retrospektiven Designs kam es zu einer unvollständigen Datenerhebung einzelner Parameter. Diese Parameter wurden bei der uni- und multivariaten Analyse entsprechend ausgeschlossen. Als single-center Studie sind die Ergebnisse der Arbeit wegen der mangelnden externen Validität möglicherweise nicht in vollem Umfang übertragbar.

Abschließend kann durch die retrospektive Ausrichtung der Studie diese zwar einen statistischen Zusammenhang, jedoch keine Kausalität beweisen. Hierfür sind weitere prospektive Studien vonnöten.

7. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden die Inzidenz eines High-Output-Ileostomas (HOI) sowie potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung von HOI untersucht. Es erfolgte die statistische Auswertung von Datensätzen aus dem Patient*innendatenverwaltungssystem der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Es fand sich bei 13,9 % der eingeschlossenen Fälle ein HOI, definiert als Ileostoma-Output von über 1000 ml / Tag über mehr als 3 Tage. Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines HOI wurden ein höheres Alter der Patient*innen, die zur Operation führende Diagnose (Morbus Crohn) und die Art der Operation (rechtsseitige Kolektomien, ileoanale Pouchanlagen, separate Stomaanlagen, Dünndarmresektionen) identifiziert.

Die frühe Identifikation von Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von HOI anhand einer Risikostratifikation mittels eines Score-Systems kann möglicherweise dazu beitragen, die Morbidität dieser Komplikation und die krankheitsbezogene Re-Hospitalisierungsrate durch engmaschige postoperative Kontrollen und gegebenenfalls prophylaktische Maßnahmen zu senken. Letzteres schließt insbesondere eine geeignete Ernährung ein, aber auch neuere präventive Ansätze wie beispielsweise die Gabe von Omega-3-Fettsäuren, die möglicherweise entzündungshemmend wirken [7]. Zur Prävention des HOI bedarf es weiterer Studien. Auch eine frühere therapeutische Intervention oder eine Anpassung der zur therapeutischen Intervention führenden Grenzwerte kann diskutiert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Seifarth C, Augustin LN, Lehmann KS, Stroux A, Lauscher JC, Kreis ME, Holmer C. Assessment of Risk Factors for the Occurrence of a High-Output Ileostomy. *Front Surg*. 21. Mai 2021;8:642288.
2. Delrio P, Conzo G. Complications of Ileostomy. *Semin Colon Rectal Surg*. September 2008;19(3):140–5.
3. Jehle EC. High-output-Stoma: Definition, Prävention und Therapie. *coloproctology*. Oktober 2019;41(5):344–8.
4. Baker ML, Williams RN, Nightingale JMD. Causes and management of a high-output stoma: Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis*. Februar 2011;13(2):191–7.
5. Hayden DM, Pinzon MCM, Francescatti AB, Edquist SC, Malczewski MR, Jolley JM, Brand MI, Saclarides TJ. Hospital Readmission for Fluid and Electrolyte Abnormalities Following Ileostomy Construction: Preventable or Unpredictable? *J Gastrointest Surg*. Februar 2013;17(2):298–303.
6. Park J, Gessler B, Block M, Angenete E. Complications and Morbidity associated with Loop Ileostomies in Patients with Ulcerative Colitis. *Scand J Surg*. März 2018;107(1):38–42.
7. Fujino S, Miyoshi N, Ohue M, Takahashi Y, Yasui M, Sugimura K, Akita H, Takahashi H, Kobayashi S, Yano M, Sakon M. Prediction model and treatment of high-output ileostomy in colorectal cancer surgery. *Mol Clin Oncol*. September 2017;7(3):468–72.
8. Hara Y, Miura T, Sakamoto Y, Morohashi H, Nagase H, Hakamada K. Organ/space infection is a common cause of high output stoma and outlet obstruction in diverting ileostomy. *BMC Surg*. Dezember 2020;20(1):83.
9. Takeda M, Takahashi H, Haraguchi N, Miyoshi N, Hata T, Yamamoto H, Matsuda C, Mizushima T, Doki Y, Mori M. Factors predictive of high-output ileostomy: a retrospective single-center comparative study. *Surg Today*. Juni 2019;49(6):482–7.
10. Formijne Jonkers HA, Draaisma WA, Roskott AM, van Overbeeke AJ, Broeders IAMJ, Consten ECJ. Early complications after stoma formation: a prospective cohort study in 100 patients with 1-year follow-up. *Int J Colorectal Dis*. August 2012;27(8):1095–9.
11. Hiramoto Y, Kawahara H, Matsumoto T, Takeda M, Misawa T, Yanaga K. Preoperative Neutrophil–lymphocyte Ratio Is a Predictor of High-output Ileostomy After Colorectal Surgery. *Anticancer Res*. Juni 2019;39(6):3265–8.
12. Mountford CG, Manas DM, Thompson NP. A practical approach to the management of high-output stoma. *Frontline Gastroenterol*. Juli 2014;5(3):203–7.
13. Paquette IM, Solan P, Rafferty JF, Ferguson MA, Davis BR. Readmission for Dehydration or Renal Failure After Ileostomy Creation. *Dis Colon Rectum*. August 2013;56(8):974–9.

14. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 1. August 2006;55(suppl 4):iv1.
15. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing M. Jejunal efflux in short bowel syndrome. *The Lancet*. September 1990;336(8718):765–8.
16. Liu C, Bhat S, Sharma P, Yuan L, O’Grady G, Bissett I. Risk factors for readmission with dehydration after ileostomy formation: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 24. Februar 2021;codi.15566.
17. Hofmann AF. The Continuing Importance of Bile Acids in Liver and Intestinal Disease. *Arch Intern Med*. 13. Dezember 1999;159(22):2647.
18. Bayless TM, Hanauer SB, Herausgeber. Advanced therapy of inflammatory bowel disease. 2nd ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, Inc; 2001. 670 S.
19. Rowe KM, Schiller LR. Ileostomy diarrhea: Pathophysiology and management. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2. April 2020;33(2):218–26.
20. Nissinen MJ, Gylling H, Järvinen HJ, Miettinen TA. Ileal Pouch–Anal Anastomosis, Conventional Ileostomy and Ileorectal Anastomosis Modify Cholesterol Metabolism. *Dig Dis Sci*. September 2004;49(9):1444–53.
21. Tappenden KA. Intestinal Adaptation Following Resection. *J Parenter Enter Nutr*. Mai 2014;38(1_suppl):23S-31S.
22. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR, Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the „colonic brake“ to gastric emptying. *Gut*. 1. August 1996;39(2):267–72.
23. Ogbonnaya KI. Diabetic diarrhea. Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch Intern Med*. 1. Februar 1990;150(2):262–7.
24. Nakanishi R, Konishi T, Nakaya E, Zaitu Y, Mukai T, Yamaguchi T, Nagasaki T, Akiyoshi T, Nagayama S, Fukunaga Y. Predisposing factors and clinical impact of high-output syndrome after sphincter-preserving surgery with covering ileostomy for rectal cancer: a retrospective single-center cohort study. *Int J Clin Oncol*. Januar 2021;26(1):118–25.
25. Klimko A, Tieranu CG, Curte AM, Preda CM, Tieranu I, Olteanu AO, Ionescu EM. Clostridioides Difficile Enteritis: Case Report and Literature Review. *Antibiotics*. 6. Februar 2022;11(2):206.
26. Tsiouris A, Neale JA, Reickert CA, Times M. Clostridium Difficile of the Ileum Following Total Abdominal Colectomy, With or Without Proctectomy: Who Is at Risk? *Dis Colon Rectum*. April 2012;55(4):424–8.
27. Seril DN, Shen B. Clostridium difficile Infection in the Postcolectomy Patient: Inflamm Bowel Dis. Dezember 2014;20(12):2450–69.
28. Tsutaoka B, Hansen J, Johnson D, Holodniy M. Antibiotic-Associated Pseudomembranous Enteritis Due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis*. 1. Juni 1994;18(6):982–4.

29. Bakx R, Busch ORC, Bemelman WA, Veldink GJ, Slors JFM, van Lanschot JJB. Morbidity of Temporary Loop Ileostomies. *Dig Surg.* 2004;21(4):277–81.
30. Edwards DP, Leppington-Clarke A, Sexton R, Heald RJ, Moran BJ. Stoma-related complications are more frequent after transverse colostomy than loop ileostomy: a prospective randomized clinical trial: Transverse colostomy *versus* loop ileostomy. *Br J Surg.* März 2001;88(3):360–3.
31. Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision: Faecal diversion after total mesorectal excision. *Br J Surg.* Juni 2002;89(6):704–8.
32. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon JL, Parneix M, Saric J. Loop Ileostomy versus Loop Colostomy for Defunctioning Low Anastomoses during Rectal Cancer Surgery. *World J Surg.* März 2001;25(3):274–8.
33. Kwiatt M, Kawata M. Avoidance and management of stomal complications. *Clin Colon Rectal Surg.* Juni 2013;26(2):112–21.
34. Fujii T, Morita H, Sutoh T, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Outlet Obstruction of Temporary Loop Diverting Ileostomy. *Hepatogastroenterology.* Mai 2015;62(139):602–5.
35. Justiniano CF, Temple LK, Swanger AA, Xu Z, Speranza JR, Cellini C, Salloum RM, Fleming FJ. Readmissions With Dehydration After Ileostomy Creation: Rethinking Risk Factors. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1297–305.
36. Messaris E, Sehgal R, Deiling S, Koltun WA, Stewart D, McKenna K, Poritz LS. Dehydration Is the Most Common Indication for Readmission After Diverting Ileostomy Creation. *Dis Colon Rectum.* Februar 2012;55(2):175–80.
37. Fielding A, Woods R, Moosvi SR, Wharton RQ, Speakman CTM, Kapur S, Shaikh I, Hernon JM, Lines SW, Stearns AT. Renal impairment after ileostomy formation: a frequent event with long-term consequences. *Colorectal Dis.* 17. Oktober 2019;codi.14866.
38. Lee N, Lee SY, Kim CH, Kwak HD, Ju JK, Kim HR. The Relationship Between High-Output Stomas, Postoperative Ileus, and Readmission After Rectal Cancer Surgery With Diverting Ileostomy. *Ann Coloproctology.* 28. Februar 2021;37(1):44–50.
39. Li L, Lau KS, Ramanathan V, Orcutt ST, Sansgiry S, Albo D, Berger DH, Anaya DA. Ileostomy creation in colorectal cancer surgery: risk of acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Surg Res.* April 2017;210:204–12.
40. Phatak UR, Kao LS, You YN, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Feig BW, Nguyen S, Cantor SB, Chang GJ. Impact of Ileostomy-Related Complications on the Multidisciplinary Treatment of Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* Februar 2014;21(2):507–12.
41. Scarpa M, Barollo M, Polese L, Keighley MRB. Quality of life in patients with an ileostomy. *Minerva Chir.* Februar 2004;59(1):23–9.

42. Nugent KP, Daniels P, Stewart B, Patankar R, Johnson CD. Quality of life in stoma patients: Dis Colon Rectum. Dezember 1999;42(12):1569–74.
43. Gooszen AW, Geelkerken RH, Hermans J, Lagaay MB, Gooszen HG. Quality of life with a temporary stoma: Ileostomy vs. colostomy. Dis Colon Rectum. Mai 2000;43(5):650–5.
44. Lee YJ, Kweon M, Park M. Nutritional Management of a Patient with a High-Output Stoma after Extensive Small Bowel Resection to Treat Crohn’s Disease. Clin Nutr Res. 2019;8(3):247.
45. Arenas Villafranca JJ, López-Rodríguez C, Abilés J, Rivera R, Gándara Adán N, Utrilla Navarro P. Protocol for the detection and nutritional management of high-output stomas. Nutr J. Dezember 2015;14(1):45.
46. Migdanis A, Koukoulis G, Mamaloudis I, Baloyiannis I, Migdanis I, Kanaki M, Malissiova E, Tzovaras G. Administration of an Oral Hydration Solution Prevents Electrolyte and Fluid Disturbances and Reduces Readmissions in Patients With a Diverting Ileostomy After Colorectal Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. Dis Colon Rectum. Juli 2018;61(7):840–6.
47. Keane C, Park J, Öberg S, Wedin A, Bock D, O’Grady G, Bissett I, Rosenberg J, Angenete E. Functional outcomes from a randomized trial of early closure of temporary ileostomy after rectal excision for cancer. Br J Surg. 25. März 2019;106(5):645–52.
48. Clausen FB, Dohrn N, Hölmich ER, Klein M, Gögenur I. Safety of early ileostomy closure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Colorectal Dis. Februar 2021;36(2):203–12.
49. Danielsen AK, Park J, Jansen JE, Bock D, Skullman S, Wedin A, Marinez AC, Haglund E, Angenete E, Rosenberg J. Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Ann Surg. Februar 2017;265(2):284–90.
50. Wang L, Chen X, Liao C, Wu Q, Luo H, Yi F, Wei Y, Zhang W. Early versus late closure of temporary ileostomy after rectal cancer surgery: a meta-analysis. Surg Today. April 2021;51(4):463–71.
51. Bausys A, Kuliavas J, Dulskas A, Kryzauskas M, Pauza K, Kilius A, Rudinskaite G, Sangaila E, Bausys R, Stratilatovas E. Early versus standard closure of temporary ileostomy in patients with rectal cancer: A randomized controlled trial. J Surg Oncol. August 2019;120(2):294–9.
52. Bianchi A. Intestinal loop lengthening—A technique for increasing small intestinal length. J Pediatr Surg. April 1980;15(2):145–51.
53. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. J Pediatr Surg. März 2003;38(3):425–9.
54. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology. April 1982;143(1):29–36.

55. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *J Thorac Oncol*. September 2010;5(9):1315–6.
56. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation*. 6. Februar 2007;115(5):654–7.
57. Chun LJ, Haigh PI, Tam MS, Abbas MA. Defunctioning Loop Ileostomy for Pelvic Anastomoses: Predictors of Morbidity and Nonclosure. *Dis Colon Rectum*. Februar 2012;55(2):167–74.
58. Adaba F, Vaizey C, Warusavitarne J. Management of Intestinal Failure: The High-Output Enterostomy and Enterocutaneous Fistula. *Clin Colon Rectal Surg*. Juli 2017;30(03):215–22.
59. Engeland CG. Mucosal Wound Healing: The Roles of Age and Sex. *Arch Surg*. 1. Dezember 2006;141(12):1193.
60. Sipos F. Effect of ageing on colonic mucosal regeneration. *World J Gastroenterol*. 2011;17(25):2981.
61. Tsao SK, Baker M, Nightingale JM. High-output stoma after small-bowel resections for Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. Dezember 2005;2(12):604–8.
62. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases: *Inflamm Bowel Dis*. Januar 2011;17(1):362–81.
63. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1–10.
64. Dong LN, Wang M, Guo J, Wang JP. Role of intestinal microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease: *Chin Med J (Engl)*. Juli 2019;132(13):1610–4.
65. Sartor RB. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. Juli 2006;3(7):390–407.
66. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. März 2015;53(1):23–8.
67. Ksontini R. Revisiting the Role of Tumor Necrosis Factor α and the Response to Surgical Injury and Inflammation. *Arch Surg*. 1. Mai 1998;133(5):558.
68. Spyropoulos V, Chalkias A, Georgiou G, Papalois A, Kouskouni E, Baka S, Xanthos T. Initial Immune Response in Escherichia coli, Staphylococcus aureus, and Candida albicans Bacteremia. *Inflammation*. Februar 2020;43(1):179–90.
69. Mourad FH, Barada KA, Saade NE. Impairment of Small Intestinal Function in Ulcerative Colitis: Role of Enteric Innervation. *J Crohns Colitis*. 21. September 2016;jjw162.
70. Rao SSC, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. November 1987;93(5):934–40.

71. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, Tilg H, Watson A, Wells JM. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* Dezember 2014;14(1):189.
72. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut–brain axis. *Neuropeptides.* Dezember 2012;46(6):261–74.
73. Gunnarsson U, Karlbom U, Docker M, Raab Y, Pählman L. Proctocolectomy and pelvic pouch ? Is a diverting stoma dangerous for the patient? *Colorectal Dis.* Januar 2004;6(1):23–7.
74. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World J Gastroenterol.* 21. August 2019;25(31):4320–42.
75. Gawad N, El Demellawy D, Wayne C, Bass J, Nasr A. Histologic inflammatory activity of the rectal margin as a predictor of postoperative complication in ileoanal anastomosis (J-pouch) procedure in children with refractory ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* Mai 2016;51(5):783–5.
76. Worley GHT, Segal JP, Warusavitarne J, Clark SK, Faiz OD. Management of early pouch-related septic complications in ulcerative colitis: a systematic review. *Colorectal Dis.* August 2018;20(8):O181–9.
77. Hersch M, Skorochod I, Kanter L, Gurevitz M, Goldstein R. Increased intestinal permeability accompanies the development of sepsis in ICU patients. *Crit Care.* 2000;4(Suppl 1):P140.
78. Batista D, Raffals L. Role of Intestinal Bacteria in the Pathogenesis of Pouchitis: *Inflamm Bowel Dis.* August 2014;20(8):1481–6.
79. Hoffman S, Aviv Cohen N, Carroll IM, Tulchinsky H, Borovok I, Dotan I, Maharshak N. Faecal Proteases from Pouchitis Patients Activate Protease Activating Receptor-2 to Disrupt the Epithelial Barrier. *J Crohns Colitis.* 10. Dezember 2019;13(12):1558–68.
80. Lange R, Fernandez E. 25 Jahre Erfahrung mit dem Anastomosienstoma. *Zentralblatt Für Chir.* 24. August 2006;131(04):304–8.
81. Ambe PC, Kurz NR, Nitschke C, Odeh SF, Möslein G, Zirngibl H. Intestinal Ostomy: Classification, Indications, Ostomy Care and Complication Management. *Dtsch Arzteblatt Online [Internet].* 16. März 2018 [zitiert 12. Juni 2020]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0182>
82. Takeda M, Takahashi H, Haraguchi N, Miyoshi N, Hata T, Yamamoto H, Matsuda C, Mizushima T, Doki Y, Mori M. Factors predictive of high-output ileostomy: a retrospective single-center comparative study. *Surg Today.* Juni 2019;49(6):482–7.
83. Nastro P, Knowles CH, McGrath A, Heyman B, Porrett TRC, Lunniss PJ. Complications of intestinal stomas. *Br J Surg.* Dezember 2010;97(12):1885–9.
84. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM, Bueno SM. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *Front Immunol.* 30. Januar 2018;9:74.

85. Aldhous MC, Satsangi J. The impact of smoking in Crohn's disease: no smoke without fire. *Frontline Gastroenterol.* 1. Oktober 2010;1(3):156–64.
86. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA.* 17. Dezember 2008;300(23):2765.
87. Zuo L, Li Y, Wang H, Wu R, Zhu W, Zhang W, Cao L, Gu L, Gong J, Li N, Li J. Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J Crohns Colitis.* Dezember 2014;8(12):1710–22.
88. Tielemans MM, van Boekel GAJ, van Gelder T, Tjwa ET, Hilbrands LB. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. *Transplant Rev.* April 2019;33(2):55–63.
89. Huber FX, Hinz U, Haack D, Lucas M, Heuschen U, Herfarth Ch, Stern J. „High-Pouch-Output“-Syndrom Stellenwert der Mineralocorticoiddiagnostik nach restaurativer Proktocolektomie: Stellenwert der Mineralocorticoiddiagnostik nach restaurativer Proktocolektomie. *Chir.* Dezember 2001;72(12):1446–52.
90. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* Dezember 2013;9(1):30.
91. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics.* 12. März 2020;9(3):119.
92. Ketter PM, Yu JJ, Guentzel MN, May HC, Gupta R, Eppinger M, Klose KE, Seshu J, Chambers JP, Cap AP, Arulanandam BP. *Acinetobacter baumannii* Gastrointestinal Colonization Is Facilitated by Secretory IgA Which Is Reductively Dissociated by Bacterial Thioredoxin A. Ballard JD, Herausgeber. *mBio.* 5. September 2018;9(4):e01298-18.
93. Hamilton AL, Kamm MA, Ng SC, Morrison M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* Juli 2018;31(3):e00085-17.
94. Sabaté Brescó M, Harris LG, Thompson K, Stanic B, Morgenstern M, O'Mahony L, Richards RG, Moriarty TF. Pathogenic Mechanisms and Host Interactions in *Staphylococcus epidermidis* Device-Related Infection. *Front Microbiol.* 2. August 2017;8:1401.
95. Zhang Z, Zhang H, Khanal MK. Development of scoring system for risk stratification in clinical medicine: a step-by-step tutorial. *Ann Transl Med.* November 2017;5(21):436–436.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leonard Augustin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines High-Output-Ileostomas / Evaluation of risk factors for high output ileostomy after ileostomy 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum, Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Leonard Augustin hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Seifarth C, Augustin LN, Lehmann KS, Stroux A, Lauscher JC, Kreis ME, Holmer C, Assessment of Risk Factors for the Occurrence of a High-Output Ileostomy, Frontiers in Surgery, 2021

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

- Erhebung aller verwendeten Daten sowie Aufbau der Datenbank
- Interpretation der Daten
- aus der Datenanalyse von Leonard Augustin sind auch die Tabellen 1-4 entstanden
- Gemeinsam mit allen Autor*innen: Konzeption der Studie
- Gemeinsam mit AS: Erstellung und Durchführung der statistischen Auswertung der erhobenen Daten

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

10. Lebenslauf - Leonard Augustin

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

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

11. Publikationsliste

1) Seifarth C, **Augustin LN**, Lehmann KS, Stroux A, Lauscher JC, Kreis ME, Holmer C. Assessment of Risk Factors for the Occurrence of a High-Output Ileostomy. Front Surg. 21. Mai 2021;8:642288.

12. Danksagung

Ich danke:

PD Dr. Christoph Holmer (Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am St. Joseph Krankenhauses Berlin, vormals Oberarzt und Leiter der kolorektalen Chirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin) für die Auswahl des Dissertationsthemas, die Gestaltung der Arbeit sowie die exzellente Betreuung über den gesamten Verlauf.

PD Dr. Claudia Seifarth (Oberärztin der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin) für die kontinuierliche wissenschaftliche und fachliche Unterstützung und die große Geduld.

Frau Dipl. Math. Andrea Stroux (Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie, Charité Campus Benjamin Franklin) für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Den Mitarbeitern der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Gefäßchirurgie am Campus Benjamin Franklin, die mich bei Fragen und Problemen stets unterstützt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden für die unermüdliche Motivation.

13. Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Augustin, Leonard

Emailadresse: leonard.augustin@charite.de

Matrikelnummer: 216482

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Christoph Holmer, Dr. Claudia Seifarth

Promotionsinstitution/ Klinik: Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Campus Benjamin Franklin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Leonard Augustin innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu seinem Promotionsvorhaben „Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines High-Output-Ileostomas“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 06.05.2020
- Termin 2: 15.09.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der beiden Patientengruppen je nach Art und Verteilung der Variablen
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen
- Hinweise zur korrekten Anwendung einer logistischen Regression zur Identifikation potenzieller unabhängiger Prädiktoren
- Hinweise zur Analyse diagnostischer Trennschärfe mittels ROC-Kurven und zur Ermittlung geeigneter Cut-offs nach unterschiedlichen Kriterien
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Bitte explizit erwähnen, dass dies eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter ist und die p-Werte entsprechend keinen confirmatorischen Charakter haben und dass keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen wird.

- Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/ der Beraterin: A. Stroux

15.09.2021



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel