

Aus der Medizinischen Klinik für Innere Medizin m.S. Hepatologie und
Gastroenterologie (einschl. Stoffwechselerkrankungen) der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Postoperatives Kurzdarmsyndrom und Komplikationen im
Langzeitverlauf: Charakterisierung von Prognosefaktoren und
Identifikation von Risikofaktoren für Darmversagen-assoziierte
Hepatopathie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Alexander Krafft

aus Bonn

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	4
1. Einleitung.....	7
1.1 Aktueller Forschungsstand.....	7
1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen.....	7
1.3 Darmversagen – Definition, Klassifikation und Pathogenese	8
1.4 Das Kurzdarmsyndrom	10
1.4.1 Definition, aktuelle Klassifikation und Pathogenese	10
1.4.2 Hypersekretionsphase, Adaptationsphase und Stabilisationsphase	12
1.4.3 Diagnostik	12
1.4.4 Therapie	13
1.5 Langzeit-Komplikationen	15
1.5.1 Darmversagen-assoziierte Hepatopathie.....	15
1.6 Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	16
2. Material und Methoden.....	18
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	21
3.1.1 Allgemeine deskriptive Epidemiologie.....	21
3.1.2 Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der Gesamtkohorte	21
3.1.3 Hauptdiagnosen (Ursachen für das Kurzdarmsyndrom).....	22
3.1.4 Beobachtungszeitraum und Gesamtüberleben des Patientenkollektivs	24
3.1.5 Todesursachen.....	26
3.2 Charakterisierung der nicht-malignen Kohorte	28
3.2.1 Allgemeine deskriptive Epidemiologie.....	28
3.2.2 Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der nicht malignen Kohorte	28
3.2.3 Hauptdiagnosen (Ursachen für das Kurzdarmsyndrom).....	29
3.2.4 Beobachtungszeitraum und Gesamtüberleben der nicht malignen Kohorte.....	30
3.2.5 Überleben in der nicht malignen Gruppe.....	31
3.2.6 Abhängigkeit von parenteraler Ernährung.....	34
3.2.7 Nebendiagnosen und Komplikationen in der nicht malignen Kohorte.....	38
3.2.7.1 Anzahl der dokumentierten Katheterinfektionen und -wechsel.....	39
3.2.7.2 Überleben der Patienten mit und ohne dokumentierte Katheterinfektionen im Langzeitverlauf	40
3.3 Charakterisierung der Darmversagen-assoziierten Hepatopathie in der nicht malignen Kohorte	41
3.3.1 Übersicht über die Datenerhebung zur Hepatopathie-Charakterisierung	41
3.3.2 Darstellung der Laborparameter im Langzeitverlauf.....	42
3.3.3 Darstellung der Laborparameter im Langzeitverlauf gruppiert nach Kurzdarm-Typ	46
3.3.4 Cox-Regressionsanalyse der Laborparameter.....	50
3.3.5 Labordiagnostischer Hepatopathie-Score	50
3.3.6 Prävalenz der labordiagnostischen Hepatopathie in der nicht malignen Kohorte	51

3.3.7 Überleben der Patienten mit und ohne laborchemische Hepatopathie	53
3.3.8 Hepatopathie-Score als Prognosefaktor - Stepwise backward Regression und multivariate Cox-Regressionsanalyse	54
4. Diskussion.....	57
4.1 Definition des Kurzdarmsyndroms und allgemeine Epidemiologie.....	57
4.2 Todesfälle und Todesursachen.....	59
4.3 Prognosefaktoren für das Überleben bei postoperativem Kurzdarmsyndrom.....	61
4.4 Abhängigkeit von parenteraler Ernährung.....	63
4.5 Katheterinfektionen.....	65
4.6 Darmversagen-assoziierte Hepatopathie und Hepatopathie-Score	65
6. Literaturverzeichnis	70
7. Abbildungsverzeichnis.....	78
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Abkürzungsverzeichnis.....	81
10. Anhang.....	82
10.1. Studienbuchseite	82
11. Lebenslauf.....	91
12. Publikationen	94
13. Danksagung.....	95
14. Eidesstattliche Versicherung.....	96

Abstrakt deutsch

Einleitung: Das Kurzdarmsyndrom (KDS), welches häufig zu chronischem Darmversagen (CDV) führt, zeichnet sich durch eine niedrige Inzidenz aus.¹ Oft ist parenterale Ernährung (PN) zur Therapie notwendig.² Die Intestinal failure-associated liver disease (IFALD) ist häufig lebensbedrohliche Langzeitkomplikation multifaktorieller Genese.^{1,3,4} Bisher sind aus Deutschland nur wenige Daten zu Epidemiologie und Prognosefaktoren veröffentlicht.

Ziel der Studie ist die Charakterisierung und Analyse einer unizentrischen, interdisziplinären Patientenkohorte hinsichtlich der Epidemiologie, Charakteristika und prognostischer Faktoren bei nicht malignem Kurzdarmsyndrom und IFALD. Hierdurch soll eine frühe Diagnostik der IFALD mit nachfolgender Anpassung der Therapie ermöglicht werden.

Methodik: Es wurden 142 Patienten (Pat.) mit CDV aufgrund eines KDS eingeschlossen. Daten zum klinischen Krankheitsverlauf sowie Laborwerte (AP, gGT, AST, ALT, Gesamtes Bilirubin, Albumin, Kreatinin) wurden retrospektiv statistisch ausgewertet. Es wurden univariate Überlebensanalysen (Kaplan-Meier) sowie multivariate Analysen (Cox-Regression) mittels SPSS 21 durchgeführt sowie ein prognostischer Score daraus abgeleitet.

Ergebnisse: Bei 88 Pat. (62%) wurde ein nicht malignes KDS dokumentiert. Alle folgenden Angaben beziehen sich auf die nicht maligne Gruppe. Die Hauptdiagnosen waren arterielle (28,4%) und venöse (11,4%) Mesenterialinfarkte, postoperative Briden oder Dünndarmvolvulus (25%), Morbus Crohn (13,6%), Strahlen-induzierte Enteropathie (2,3%) sowie andere postoperative Komplikationen, Traumata und benigne Tumoren (19,2%). Die Verteilung der KDS-Typen nach Messing et al.⁵ war wie folgt: 48,86% KDS-Typ-1, 25% KDS-Typ-2 und 26,14% KDS-Typ-3. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 35 Monate. Die geschätzte Überlebensrate lag nach 2, 5 und 10 Jahren bei 91%, 81% und 74%. Es wurde ein signifikanter Unterschied in der geschätzten Überlebensrate in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Dünndarmstomas ($p=0,009$) sowie von stattgehabten zentralen Katheterinfektionen ($p=0,022$) berechnet. Die PN-Abhängigkeit betrug 91%. Von diesen waren 68% dauerhaft PN-abhängig. Die verbliebene Dünndarmlänge bei einem Trennwert von 50cm stellte sich als signifikanter Prognosefaktor für die PN-Abhängigkeit heraus ($p=0,016$). Die folgenden Laborwerte zeigten 2 Jahre nach Erstdiagnose im multivariaten Cox-Regressionsmodell eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Überlebens: AST ($p=0,030$, HR=3,165), ALT ($p=0,011$, HR=2,177), gesamtes Bilirubin ($p=0,008$, HR=1,222). Ein aus diesen Laborwerten konstruierter dichotomer Score zeigte bei mindestens 2-facher Erhöhung (je 1 Pkt.) von 2 oder 3 der

Abstract

Parameter eine statistisch hochsignifikant ungünstigere Prognose hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Kaplan-Meier-Analyse ($p < 0,001$).

Diskussion: Der in der vorliegenden Studie ermittelte Score bietet eine klinisch-praktisch anwendbare Möglichkeit zur Einschätzung der Prognose bei Verdacht auf IFALD nach Erreichen einer Stabilisierungsphase. Eine laborchemisch nachgewiesene IFALD sollte Anlass geben die Therapie der Pat. entsprechend anzupassen, ein weiteres Fortschreiten der IFALD zu vermeiden. Teilergebnisse dieser Studie wurden bereits veröffentlicht, siehe Krafft et al. .⁶⁻¹⁰

Abstract english

Introduction: Short bowel syndrome (SBS), which often causes chronic intestinal failure (CIF), is a rare but severe condition. Usually parenteral nutrition (PN) is necessary for maintenance of nutritional status.^{1,2} Intestinal failure -associated liver disease (IFALD) is a frequent and life threatening long term complication of which a multifactorial pathogenesis is being discussed.^{1,3,4} Until today there are only few data published analyzing epidemiology and prognostic factors, especially in Germany. This study characterizes and analyzes the cohort from an interdisciplinary team at an academic referral center focusing on epidemiology and prognostic factors by CIF and IFALD.

Methods: 142 patients (pts) with documented CIF caused by SBS were included. Clinical data and laboratory values (AP, gGT, AST, ALT, Total Bilirubin, Albumin, Creatinin) were recorded and retrospectively analyzed. Univariate and multivariate Analysis were performed using SPSS 21 and a prognostic score was derived.

Results: In 88 pts a non malignant cause for SBS was documented. The following results refer to the non malignant group. The main causes for SBS were arterial (28.4%) and venous (11.4%) mesenteric ischemia, postoperative adhesions or volvulus (25%), Crohn's disease (13.6%), radiation enteritis (2.3%) and other postoperative complications, trauma or benign tumors (19.2%). The distribution of SBS-types according to Messing et al.⁵ was as follows: 48.86% SBS-type-1, 25% SBS-type-2 and 26.14% SBS-type-3. Median follow up time was 35 months. Overall survival rate was 91%, 81% and 74% at 2, 5 and 10 years. There was a significant difference in survival rate depending on presence of a small intestinal stoma (p=0.009) and catheter-related blood stream infections (p=0.022). In 91% of pts PN-dependency was documented, 68% of whom were permanently dependent. A significant prognostic factor for PN-dependency was found in the residual small bowel length of ≤ 50 cm (p=0.016). The following laboratory values more than 2 years after first diagnosis displayed prognostic relevance in multivariate Cox-regression-model: AST (p=0.030, HR=3.165), ALT (p=0.011, HR=2.177), total bilirubin (p=0.008, HR=1.222). The construction of a dichotomous score of combined laboratory parameters demonstrated a highly significant unfavorable prognosis of overall survival by Kaplan-Meier-Analysis (p=0.001) with a twofold increase of 2 of these 3 parameters (each 1 score point).

Discussion: The resulting IFALD-score provides a practical possibility to assess prognosis of suspected IFALD in the stabilization phase. The laboratory-defined IFALD should give reason to optimize patients' therapy to avoid any worsening of this condition.

The results were published in parts, see Krafft et al. .⁶⁻¹⁰

1. Einleitung

1.1 Aktueller Forschungsstand

Bisher sind epidemiologische, klinische, diagnostisch und prognostisch relevante Daten zum Kurzdarmsyndrom (KDS) und insbesondere zur Intestinal failure-associated liver disease (IFALD) als multifaktoriell bedingte Hepatopathie bei Darmversagen weltweit, besonders aber in Deutschland aufgrund der niedrigen Inzidenz der Krankheitsbilder wenig erforscht. Dies betrifft sowohl populationsbasierte, als auch zentrumsbasierte Daten. Die bisher größte zentrumsbasierte Studie mit 268 Patienten stammt von der Arbeitsgruppe um Amiot et al. aus dem Jahr 2012 aus Paris, Frankreich.¹¹ Im Jahr 2014 erschien eine populationsbasierte multizentrische Fragebogen-basierte Erhebung von von Websky et al. zur geschätzten Inzidenz und Versorgungssituation des Kurzdarmsyndroms in Deutschland. Darin wird die aktuelle Prävalenz in Deutschland mit 34/1 Mio. Einwohner/Jahr angegeben.¹²

Die vorliegende Arbeit charakterisiert eine Patientenkohorte mit postoperativem Kurzdarmsyndrom eines auf die Therapie dieses Krankheitsbildes spezialisierten Zentrums und analysiert sie hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren bei dieser Erkrankung sowie einer IFALD.

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

Der menschliche Darm umfasst anatomisch eine Länge von 275 - 850cm.¹³⁻¹⁶ Er wird von oral nach aboral in folgende Abschnitte unterteilt: Dünndarm (mit Duodenum, Jejunum, Ileum) und Dickdarm (mit Zäkum, Kolon, Rektum und Analkanal).¹⁷ Die Länge des Dünndarms wird durchschnittlich mit 500cm bemessen.¹⁸ Insbesondere die Schleimhaut des Dünndarms bietet durch den Aufbau mit Kerckring-Falten, Zotten und Bürstensaum der Enterozyten eine sehr große funktionell-relevante Resorptionsfläche.¹⁹ Die gesamte Resorptionsfläche des Darms wird in der aktuellen Literatur auf 30-40m² geschätzt.²⁰ Der Darm dient vornehmlich der Verdauung (Digestion) sowie Aufnahme (Absorption) von Wasser, Elektrolyten, Nährstoffen, Vitaminen und Spurenelementen, um dem Energie- und Nährstoffbedarf des Körpers gerecht zu werden. Im Dünndarm dienen pendelnde Bewegungen der Darmwand sowie Zottenkontraktionen der Durchmischung des Inhalts mit den aus Pankreas und Dünndarmmukosa abgegebenen Verdauungssekreten.^{19,21} Im enterohepatischen Kreislauf werden die besonders zur Fettverdauung benötigten konjugierten Gallensäuren zu einem Großteil im terminalen Ileum resorbiert.¹⁹ Zudem werden täglich bis zu 9 l Wasser zu ca. 65% durch den Dünndarm, nur ein

vergleichbar geringer Anteil mit 35% durch den Dickdarm resorbiert.¹⁷ Dabei wird der Chymus im Dickdarm weiter eingedickt und gespeichert (besonders in Zäkum und Rektum), um einerseits Kontinenz und andererseits eine gezielte und kontrollierte Defäkation zu ermöglichen.¹⁹

1.3 Darmversagen – Definition, Klassifikation und Pathogenese

Der Begriff des Darmversagens wurde im Jahr 1981 erstmalig von Fleming und Remington als nicht ausreichende Menge an funktionellem Darm zur hinreichenden Verdauung und Resorption von Nahrung beschrieben.^{15,22}

Nach Weiterentwicklung und Beschreibung durch verschiedene Arbeitsgruppen^{13,14,23-43} wurde der Begriff im Jahr 2012 durch Pironi et al und die ESPEN-Gruppe (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) erneut definiert.¹⁵ Hier wird Darmversagen als Funktionsreduktion oder -verlust der Absorptionsleistung von Hauptnährstoffen und/oder Wasser und Elektrolyten durch den Darm definiert mit der Bedingung, dass zur Aufrechterhaltung der Gesundheit und des Wachstums eine zumindest unterstützende parenterale Ernährung zwingend notwendig ist.^{2,15}

Abgegrenzt wird der Begriff durch die ESPEN-Gruppe gegen die Darminsuffizienz. Diese beschreibt eine Funktionsreduzierung der resorptiven Kapazität des Darms, die eine parenterale Ernährung zur Aufrechterhaltung der Gesundheit und des Wachstums nicht zwingend notwendig macht.¹⁵

Die deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. bezeichnet Darmversagen in ihrer S3-Leitlinie von 2014 zu Chronischem Darmversagen als „Unfähigkeit, wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darms (Obstruktion, Dysmotilität, chirurgische Resektion, kongenitale Erkrankung, krankheitsassoziierte verminderte Adsorption), die Protein-, Energie-, Flüssigkeits-, und Mikronährstoffbilanz aufrechtzuerhalten“².

Shaffer et al klassifiziert 2002 drei Untergruppen des Darmversagens.³⁵ Pironi et al greifen die Unterteilung auf und entwickeln sie weiter.¹⁵ Sie soll hier im Folgenden näher erläutert werden:

Typ 1 beschreibt einen akuten vorübergehenden und in der Regel sich selbstlimitierenden Zustand des Darmversagens.^{15,31,37} Als häufige Ursachen werden bauchchirurgische Eingriffe, Schädelhirntraumata und Erkrankungen mit weiterer systemischer Beteiligung wie Pneumonien oder akute Pankreatitis genannt.^{2,12,19}

Typ 2 wird als länger andauernder akuter Zustand des Darmversagens definiert, wobei eine ausgedehnte interdisziplinäre Therapie, sowie vorübergehende parenterale Ernährung zur Erholung des Darms notwendig werden. Betroffen sind meist schwer kranke Patienten

Einleitung

insbesondere nach akuten intraabdominalen Ereignissen mit nachfolgender Peritonitis wie mesenteriale Ischämien, Volvulus oder Darmperforationen bei abdominalen Traumata. Meist werden ausgedehnte Darmresektionen notwendig und es treten septische sowie metabolische Komplikationen auf.^{2,12,19}

Typ 3 bezeichnet das anhaltende chronische Darmversagen. Dieses liegt bei Patienten vor, die über Monate bis Jahre auf parenterale Ernährung angewiesen sind, um einen metabolisch stabilen Zustand herbeizuführen und dauerhaft aufrechtzuerhalten. Es kann einerseits aus einem Typ 2-Darmversagen hervorgehen, andererseits liegen jedoch häufig Ursachen vor, die eigenständig zu einem Typ 3-Darmversagen führen. Hier sind insbesondere multiple Darmresektionen im Rahmen von benignen Erkrankungen wie Morbus Crohn, Strahlenenteritis oder Familiärer Adenomatöser Polyposis, als auch maligne Erkrankungen, welche ausgedehnte Darmresektionen notwendig machen, zu nennen. 75% des chronischen Darmversagens sind im Erwachsenenalter mit einem Kurzdarmsyndrom assoziiert.^{15,40,44}

Pironi et al nennen auf der Grundlage vorangegangener Studien fünf Hauptursachen, welche ursächlich für Darmversagen sein können:

1. Kurzdarmsyndrom
2. Intestinale Fisteln
3. Intestinale Motilitätsstörungen
4. Mechanische Obstruktion
5. Ausgedehnte mukosale Erkrankungen des Dünndarms^{5,20,23,30,34}

Das Kurzdarmsyndrom als bedeutendste Ursache für die in dieser Arbeit analysierte Kohorte wird im nachfolgenden Abschnitt 1.2.1 gesondert erläutert. Daher sollen an dieser Stelle nur kurz die übrigen vier Hauptursachen (2. - 4.) umrissen werden.

Intestinale Fisteln stellen eine nicht natürliche Verbindung zwischen zwei Abschnitten des Gastrointestinaltraktes, zwischen dem Darm und weiteren Organen oder zwischen dem Darm und der Haut (enterokutane Fisteln) dar.¹⁵ Insbesondere enterokutane High-output Fisteln mit einem Ausfluss von über 500ml pro Tag können durch den großen Verlust an Flüssigkeit, Elektrolyten und Nährstoffen ein Darmversagen verursachen.^{15,45}

Intestinale Motilitätsstörungen beschreiben Erkrankungen, welche zu einer verminderten Propulsion des Darms führen ohne, dass eine tatsächliche Okklusion besteht. Erkrankungen mit dieser Pathologie können sowohl angeboren als auch erworben sein. Insbesondere sekundär

Einleitung

entstandene intestinale Motilitätsstörungen können zu einem vorübergehenden Typ I Darmversagen führen.^{15,46,47}

Mechanische Obstruktionen können sowohl maligner oder nicht maligner Ursache sein und zu akutem als auch chronischem Darmversagen führen.¹⁵

Ausgedehnte mukosale Erkrankungen des Dünndarms, welche eine stark verminderte Resorptionsfähigkeit der Darmmukosa verursachen können, sind die häufigsten Ursachen für ein primäres Darmversagen.^{15,26,40,48}

Die vorliegende Dissertationsarbeit behandelt hauptsächlich die Daten von Patienten, welche von einem Typ 3-Darmversagen betroffen sind. Die häufigste Ursache und für die in die nachfolgende Analyse eingeschlossenen Patienten alleinige Ursache für ein chronisches Darmversagen (Typ 3) ist das Kurzdarmsyndrom.¹⁵ Dieses Krankheitsbild wird im nachfolgenden Kapitel beschrieben.

1.4 Das Kurzdarmsyndrom

Bis zum Jahr 2014 galt das Kurzdarmsyndrom bei einer geschätzten Inzidenz von 3-4 pro 1 Millionen Einwohner in Deutschland als äußerst seltene Erkrankung.^{49,50} Nach Fragebogenbasierten Erhebung von von Websky et al. aus dem Jahr 2014 ist diese Schätzung, welche auf Zahlen der heimparenteralen Ernährungstherapie in Deutschland fußt, zu gering. Dort wird aufgrund von Umfrageergebnissen eine geschätzte Prävalenz von 34 pro 1 Millionen Einwohner in Deutschland genannt.¹²

1.4.1 Definition, aktuelle Klassifikation und Pathogenese

Die Definition des Kurzdarmsyndroms wurde von der ursprünglich rein anatomischen hin zu einer funktionell-klinischen Definition weiterentwickelt.²

Es existieren heute dennoch parallel zueinander eine anatomische sowie eine funktionell-klinische Definition des Syndroms. Pironi et al beschreiben 2012 das Kurzdarmsyndrom als eine verbliebene Restdünndarmlänge von unter 200cm.^{13,14} Lamprecht et al. empfehlen die rein anatomische Definition zugunsten der funktionellen zu verlassen.² Auch wenn eine Restdünndarmlänge von weniger als 200cm das Entstehen eines Kurzdarmsyndroms begünstigt, so vernachlässigt diese Definition jedoch die Qualität des verbliebenen Darms, noch gibt sie Auskunft darüber, ob zum Beispiel ein Kolon in Kontinuität erhalten ist.³⁴ Die prognostischen Faktoren für ein Kurzdarm-assoziiertes Darmversagen sind jedoch zusätzlich zur verbliebenen Restdünndarmlänge die Art und der Einfluss der zugrunde liegenden Erkrankung (Ursache für

Einleitung

das Kurzdarmsyndrom), das Vorhandensein oder Fehlen eines Kolons in Kontinuität und der Ileozökalklappe, die individuelle Fähigkeit zur intestinalen Rehabilitation, ebenso wie das Alter des Patienten und die Ab- oder Unabhängigkeit von parenteraler Ernährung.^{15,34}

Die funktionelle Definition nach Lamprecht et al. beschreibt das Kurzdarmsyndrom als „Darmversagen nach ausgedehnter Resektion“ wobei die Bilanz von Proteinen, Energie, Flüssigkeiten und Mikronährstoffen nicht durch eine konventionelle Diät ausreichend aufrechterhalten werden kann.² Das Kurzdarmsyndrom kann sowohl ein vorübergehendes, als auch chronisches Darmversagen verursachen.⁵ Nachteil dieser Klassifikation nach funktionellem Ergebnis ist die post hoc vorgenommene Einteilung.

Neben dieser funktionellen Definition ist somit eine weitere Unterteilung der anatomischen Kurzdarmsituation nach Messing et al etabliert, welche eine Einteilung ex ante mit nachfolgender Therapiestratifikation erlaubt.^{1,2,5,11,34} Dabei werden 3 Kurzdarm-Typen je nach chirurgischer Anastomosensituation unterschieden:

Bei **Kurzdarm-Typ 1** liegt ein ausleitendes Dünndarmstoma vor. **Kurzdarm-Typ 2** beschreibt eine jejunokolische Anastomose. Als **Kurzdarm-Typ 3** wird eine jejunoileokolische Anastomose bezeichnet.⁵ Abbildung 1 stellt diese 3 Kurzdarm-Typen bildlich dar.

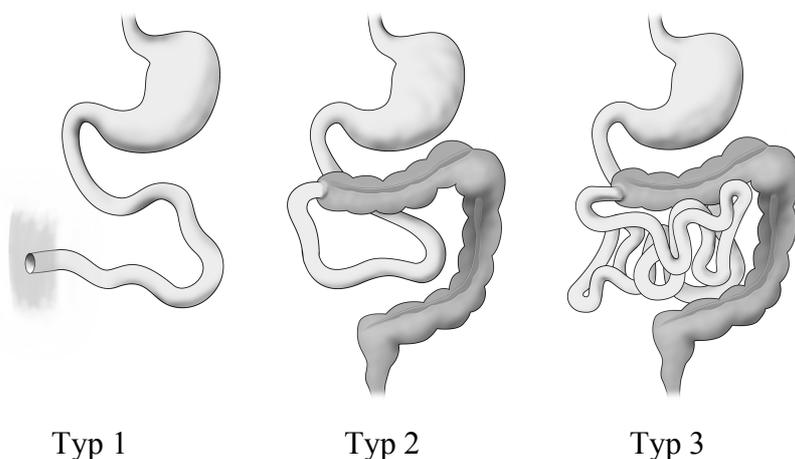


Abbildung 1: Kurzdarmtypen nach Messing et al.⁵ (Abbildung nach Pape et al.¹)

Das Kurzdarmsyndrom als Folge einer Darmresektion ist für über 95% aller Fälle von Darmversagen verantwortlich. Die Ursachen für die Resektion bei Erwachsenen können sowohl malignen als auch nicht malignen Ursprungs sein.¹ Die häufigsten nicht malignen Ursachen sind mesenteriale Infarkte, Strahlenenteritis und Morbus Crohn.⁴⁹

1.4.2 Hypersekretionsphase, Adaptationsphase und Stabilisationsphase

In der postoperativen Entwicklung des Kurzdarmsyndroms werden 3 aufeinander folgende Phasen der Darmrehabilitation unterschieden, welche der Patient bis zum Erreichen der chronischen Phase durchlaufen kann: Die Hypersekretionsphase, die Adaptationsphase und die Stabilisationsphase.^{1,51-54} Diese Unterteilung wurde auch in die S3-Leitlinie zu chronischem Darmversagen übernommen.²

1. Die **Hypersekretionsphase** beträgt meist 1–4 Wochen. Der Darm zeigt eine sehr geringe Resorptionsfähigkeit. Gleichzeitig entstehen große Stuhlvolumina mit hohem Flüssigkeitsanteil. Es werden einerseits sekretorische, nächtliche Diarrhöen, andererseits aber auch osmotische Diarrhöen unter oralem Kostaufbau beschrieben.¹

2. Die **Adaptationsphase** kann nach Pape et al. ab der 4. Woche bis zu mehr als 18 Monaten postoperativ andauern. Dabei steigert der Darm seine Resorptionsfähigkeit und das Stuhlvolumen reduziert sich unter Zunahme der Konsistenz. Die sekretorischen Diarrhöen nehmen bei weiter bestehenden osmotischen Diarrhöen ab.¹ Diese Phase ist nach Pironi et al. durch eine strukturelle und funktionelle Adaptation des Darms gekennzeichnet. Dabei nimmt die resorptionsfähige Fläche des Darms zu und es kann sich eine verlängerte Darmpassagezeit entwickeln.¹⁵

3. Die **Stabilisationsphase** ist durch die größtmögliche Anpassungsfähigkeit des Restdarms, der intestinalen Rehabilitation, an den postoperativen Zustand gekennzeichnet. Sie wird frühestens ab dem 3. Monat, meist jedoch erst nach dem 18 Monat nach der Darmresektion erreicht. Das Stuhlvolumen reduziert sich weiterhin und die Konsistenz verbessert sich. Die Diarrhöen nehmen weiter ab. In dieser Phase werden Patienten häufig unabhängig von zuvor notwendiger parenteraler Ernährung (sg. orale Autonomie).¹

1.4.3 Diagnostik

Zur Diagnostik des Kurzdarmsyndroms ist eine Dokumentation der postoperativen anatomischen Situation, als auch eine regelmäßige Erfassung des Ernährungsstatus des Patienten notwendig.²

Die Dokumentation der anatomischen Situation und die Messung des verbliebenen Dünndarms erfolgen optimaler Weise intraoperativ.² Radiologische Verfahren mittels MR Sellink oder Hydro-MRT, früher auch Enteroklyse, zur Dünndarmlängenbestimmung zeigen bei erfahrenen Untersuchern hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen intraoperativer Messungen.^{55,56} Diskutiert wird die Bedeutung von Plasmacitrullin als labordiagnostischer Marker für die verbliebene Darmlänge.^{11,57-59} In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für

Einleitung

Ernährungsmedizin zu chronischem Darmversagen wird die klinische Anwendung bisher jedoch nicht empfohlen.²

Der Ernährungsstatus, sowie der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt der Patienten sollte bei Erstdiagnose sowie regelmäßig im Langzeitverlauf zur Charakterisierung eines Malabsorptionssyndroms erhoben werden. Ein Vergleich zu präoperativen Werten wird empfohlen.^{1,2} Regelmäßig erfolgt somit eine Messung des Körpergewichts, der Stuhlfrequenz, der Stuhlkonsistenz und des spezifischen Gewichts, des quantitativen Stuhlfettgehalts, des Urinvolumens und einer Flüssigkeitsbilanz über 24 Stunden.¹ Die Serumdiagnostik umfasst Elektrolyte, Blutbild, Eisenstoffwechselfparameter, Protein, Albumin und Gerinnungsparameter.^{1,60} Weitergehend werden Vitamine sowie Spurenelemente untersucht, um Mangelerscheinungen zu erfassen und die Therapie anzupassen zu können.^{1,60}

1.4.4 Therapie

Die konservative Therapie des Kurzdarmsyndroms basiert zum einen auf einer symptomatischen, hauptsächlich antidiarrhoischen Therapie und andererseits auf der Ernährungstherapie zur Behandlung der Malnutrition im Rahmen des Darmversagens.^{32,53} Ziel dieser Therapie ist es nach Lamprecht et al. „den Ernährungszustand sowie die Homöostase von Flüssigkeit, Elektrolyten und Mikronährstoffen zu korrigieren und zu erhalten, sowie die Lebensqualität zu verbessern“.² Neben diesen konservativen Möglichkeiten, existiert an spezialisierten Zentren die Möglichkeit der Dünndarmtransplantation.^{2,61}

Bezüglich der Thematik dieser Arbeit soll hier insbesondere die Ernährungstherapie erläutert werden:

- Ernährungstherapie:

Diese ist in parenterale, enterale und orale Ernährung zu untergliedern.¹

Die parenterale Ernährung ist insbesondere in der Hypersekretionsphase des postoperativen Kurzdarmsyndroms aufgrund von Diarrhöen oder hohem Stoma-Output meist unerlässlich.^{1,2}

Die aktuelle S3 Leitlinie zu chronischem Darmversagen der DGEM empfiehlt die Einleitung einer parenteralen Ernährungs- und Flüssigkeitstherapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt, wenn die postoperative Anatomie ein Darmversagen wahrscheinlich macht. Zudem ist eine parenterale Ernährung auch immer bei einer subjektiv nicht zumutbaren Stuhlfrequenz und zu hohem Flüssigkeitsverlust zur Reduktion der osmotischen Diarrhöekomponente indiziert.²

Der Bedarf und die Zusammensetzung der parenteralen Ernährung muss individuell und dynamisch betrachtet werden, da auch die Restdarmfunktion einer dynamischen Entwicklung unterliegt (s.1.3.2).²

Einleitung

Hinsichtlich der Zusammensetzung der parenteralen Ernährung sollten die folgenden Inhaltsstoffe berücksichtigt werden:

Tabelle 1: Zusammensetzung der parenteralen Ernährung (modifiziert nach Pape et al.¹)

Klasse	Nährstoffe
Makronährstoffe	Aminosäuren, Glukose, Fette
Mikronährstoffe	
- Vitamine	Vitamin A, B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂ , Folsäure, Niacin, Biotin, Pantothensäure
- Spurenelemente	Chrom, Kupfer, Iod, Eisen, Mangan, Selen, Zink
Flüssigkeit	Wasser
Elektrolyte	Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Magnesium

Eine baldige additive orale oder ggf. enterale Ernährung (Sondennahrung) ist bei Toleranz durch den Patienten in der Adaptationsphase empfohlen, da sie zusätzlich die intestinale Adaptation unterstützt.^{2,62}

Ziel ist bestenfalls das Erreichen einer „oralen Autonomie“¹, sodass die Patienten gänzlich unabhängig von parenteraler Ernährung werden. Bei der Entwicklung eines chronischen Darmversagens, wird wenn möglich eine heimparenterale Ernährung mit meist nächtlicher Applikation (12-16h) durchgeführt.²

Neben der konservativen Therapie besteht bei geeigneten Patienten die Möglichkeit zur operativen Therapie:

- Rekonstruktive Chirurgie:

Hier inbegriffen sind operative Wiederanschlussverfahren nach Stoma-Anlage, Fistelverschluss und abdominale Infektsanierungen. Mittels dieser Eingriffe, kann über eine Verbesserung der anatomischen Situation auch eine erhöhte intestinale Resorption ermöglicht werden.² Neben diesen Verfahren ist die Darmtransplantation die einzige kausale Therapie des Kurzdarmsyndroms.¹

- Dünndarmtransplantation:

Die Indikation zur Dünndarmtransplantation sollte bei Zutreffen der folgenden Punkte erwogen werden: Vorliegen eines irreversiblen chronischen Darmversagens, Ursache für das CDV ist eine nicht maligne Grunderkrankung, lebensbedrohliche Komplikationen unter konservativer Therapie oder keine Möglichkeit zur Weiterführung derselben (Verlust von

Katheterzugangswegen).^{36,40,63} Die Entscheidung sollte immer individuell fallen.² Sind neben dem Darm weitere Organe von Komplikationen betroffen wie bei einer Intestinal failure-associated liver disease, ist ebenfalls die Möglichkeit zur kombinierten Leber- und Darmtransplantation, sowie einer Multiviszeraltransplantation bei z.B. zusätzlichen Vernarbungen oder Gefäßverschlüssen gegeben. Die transplantierten Organe im Rahmen der letztgenannten Operation sind Magen, Duodenum, Pankreas, Dünndarm und Leber.¹

1.5 Langzeit-Komplikationen

Als Langzeit-Komplikation des Darmversagens stehen einerseits die Folgen des Malabsorptionssyndroms wie Unterernährung, Vitaminmangel, Osteopenie, renale Komplikationen und andererseits die multifaktoriell bedingte Intestinal failure-associated liver disease, sowie therapiebedingte Katheterinfektionen im Vordergrund.⁶⁴

Für Patienten mit einer heimparenteralen Ernährungstherapie stellen zentralvenöse Katheterinfektionen eine lebensbedrohliche Bedrohung dar. Nach Bozetti et al. sind sie Ursache für 20-50% der mit parenteraler Ernährung assoziierten Todesfälle.⁶⁵ Hierbei sind mit 2,3 - 11% insbesondere septische Episoden zu nennen, die aufgrund einer Infektion des zentralvenösen Zugangs auftreten.⁶⁵⁻⁶⁷ Die Notwendigkeit zum Katheterwechsel und antibiotischer Therapie bei bestehender Dysfunktion oder Infektion erhöht folglich die Häufigkeit der Hospitalisierung. Die Auswirkung von rezidivierenden zentralen Katheterinfektionen auf das Langzeit-Outcome der Patienten mit vorübergehender oder dauerhafter Abhängigkeit zur parenteralen Ernährung ist bisher wenig erforscht.

Bezüglich der Thematik dieser Arbeit soll im Folgenden insbesondere die Intestinal failure-associated liver disease erläutert werden.

1.5.1 Intestinal failure-associated liver disease

Die Intestinal failure associated liver disease (IFALD) ist eine der häufigsten und bedrohlichsten Komplikationen des chronischen Darmversagens.³

Die Genese der IFALD wird heute als multifaktoriell betrachtet.⁴ Einflussfaktoren bei Erwachsenen sind nach der aktuellen S3-Leitlinie zu chronischem Darmversagen folgende Punkte: Restdünndarmlänge, Grunderkrankung, Beständigkeit intraabdomineller Infektionen, Anzahl von Katheterinfektionen, Einfluss vorbestehender Lebererkrankungen, sowie die Zusammensetzung der Ernährungstherapie.^{1,2,64} Eine verminderte Sekretion von Darmhormonen wird ebenfalls als Teil der Genese diskutiert.⁴ Die Entwicklung einer IFALD ist laut Goulet et al. bei ungefähr der Hälfte aller Patienten mit einer Langzeit-Heimparenteralen Ernährung zu

Einleitung

beobachten.⁶⁸ Nach Kelly et al. reichen die klinischen und histopathologischen Erscheinungsformen der Hepatopathie von einer Steatosis hepatis, über eine Cholelithiasis mit oder ohne laborchemische oder mechanische Cholestase bis hin zu einer Leberfibrose. Ein Fortschreiten bis hin zu einer Leberzirrhose und einem vollständigen Leberversagen ist möglich. Somit ist die IFALD als lebensbedrohliche Langzeit-Komplikation einzustufen.⁴ Zur Diagnosestellung finden sowohl invasive (Leberpunktion) als auch bildgebende Verfahren (Sonografie, Fibroscan, Computertomografie) sowie die Bestimmung labordiagnostischer Leber- und Cholestaseparameter bei Kindern und Erwachsenen in der Literatur Anwendung.^{4,68-70} Genaue einheitliche diagnostische Marker für das Vorliegen einer IFALD sind bisher jedoch nicht bekannt.² Xu et al nutzen die Leberpunktion und die einheitliche pathologische Bewertung und Klassifizierung nach Brunt zur Diagnostik der Parental nutrition-associated liver disease (PNALD). Einbezogen wurde der Grad der Fibrose, der Steatose und der Entzündungsreaktion.^{70,71} Cowles et al. nutzen zur nicht-invasiven Diagnostik das gesamte Bilirubin als Marker, Lee et al, sowie Raphael et al. orientieren sich am direkten Bilirubin.^{70,72,73} Bezüglich der bildgebenden Verfahren ist die radiologische Diagnose ausschlaggebend. Der Fibroscan, welcher als ultraschall-basierte Methode die Steifheit des Lebergewebes misst, korreliert signifikant mit dem Fibrosegrad des Gewebes.⁷⁴ Werte ab 7 kPa zeigten in einer Studie von Castera et al eine signifikante Fibrose an.⁷⁵ Bezüglich der IFALD ist das therapeutische Ziel bei Patienten mit Darmversagen diese wenn möglich präventiv zu verhindern oder frühzeitig zu diagnostizieren.⁶⁸ Der positive Effekt von Fischöl-basierter parenteraler Ernährung wird diskutiert.^{68,70,76}

Bei einer irreversiblen IFALD besteht die Therapieoption einer Multiviszeraltransplantation.⁶⁸

1.6 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Im Folgenden werden durch die Erhebung und Analyse von Patientendaten prognostische und prädiktive Faktoren charakterisiert, welche bei Patienten mit einem postoperativen Kurzdarmsyndrom das Überleben maßgeblich beeinflussen und die lebensbedrohliche Entwicklung einer Intestinal failure-associated liver disease frühzeitig anzeigen.

Bei der Analyse der Daten sollen insbesondere folgende Fragestellungen schwerpunktmäßig behandelt werden:

1. Epidemiologische Charakteristika:

- Altersverteilung, Geschlechterverteilung

Einleitung

2. Spezielle Charakteristika der Gesamtkohorte:

- Beobachtungszeitraum und geschätzte Überlebensrate der Kohorte mit weiterer Unterteilung in maligne und nicht maligne erkrankte Patienten
- Häufigkeit und Verteilung der postoperativen anatomischen Situation des Kurzdarms (Kurzdarm-Typen nach Messing⁵)
- Häufigkeit und Verteilung der Ursachen für das vorliegende Kurzdarmsyndrom (Hauptdiagnosen)
- Todesfälle und Todesursachen

3. Spezielle Charakteristika der nicht malignen Kohorte

- Häufigkeit und Verteilung der postoperativen anatomischen Situation des Kurzdarms (Kurzdarm-Typen nach Messing⁵)
- Beobachtungszeitraum und geschätzte Überlebensrate
- Geschätzte Überlebensrate in Abhängigkeit von folgenden Faktoren: Vorhandensein eines Dünndarmstomas, vorliegender Kurzdarm-Typ nach Messing⁵, verbliebene Restdünndarmlänge
- Geschätzte Abhängigkeit von PN gesamt und unter Einbezug folgender Faktoren: Vorhandensein eines Dünndarmstomas, vorliegender Kurzdarmtyp nach Messing⁵, verbliebene Restdünndarmlänge
- Häufigkeit und Verteilung von Nebendiagnosen und Komplikationen
- Geschätzte Überlebensrate in Abhängigkeit von stattgehabten Katheterinfektionen
- Dokumentation und Abbildung der Verteilung der folgenden Laborwerte über einen maximalen Zeitraum von 10 Jahren nach Erstdiagnose: Alkalische Phosphatase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutaryltransferase, gesamtes Bilirubin, Albumin und Kreatinin
- Multivariate Analyse der prognostischen Relevanz der oben genannten Laborwerten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten nach Erstdiagnose
- Kombination eines Scores aus prognostisch relevanten Faktoren zur frühzeitigen Hepatopathie-Charakterisierung
- Überprüfung der prognostischen Relevanz eines solchen Scores

2. Material und Methoden

In die vorliegende retrospektive Studie wurden 142 Patienten mit postoperativem Kurzdarmsyndrom eingeschlossen, welche zwischen den Jahren 2004 und 2012 ambulant in der Kurzdarmsprechstunde und stationär auf den Stationen der Gastroenterologie und der Allgemeinchirurgie der Charité, Campus Mitte und Virchow Klinikum behandelt sowie im Rahmen von Konsilen untersucht, beurteilt und betreut wurden.

Als Einschlusskriterium wurde dabei das zumindest vorübergehend behandlungsbedürftige Kurzdarmsyndrom mit einer postoperativ verbliebenen Darmlänge von unter 250cm benutzt.^{1,2}

Zur strukturierten Erfassung der für die Studie relevanten Patientendaten und individuellen Krankengeschichten wurde eine auf die Fragestellung zugeschnittene Studienbuchseite entworfen (siehe Anhang).

Diese diente als Vorlage, um die Daten in die Version 21 des Statistikprogramms SPSS zu übertragen, um mit diesem die statistische Analyse durchführen zu können. Fehlende Daten wurden mit der Ziffer 99 sowohl im Studienbuch als auch im Statistikprogramm SPSS gekennzeichnet.

Zur Übertragung der Patientendaten in die Studienbuchseite dienten die Akten der ambulanten Kurzdarmsprechstunde sowie digitale Patientenakten in dem Patientenmanagementprogramm SAP und Konsilscheine als Quelle. Ebenso wurden Operationsberichte, pathologische und radiologische Befunde insbesondere zur Dokumentation der verbliebenen Dünndarmlänge herangezogen. Bei weiteren offenen Fragestellungen und fehlenden Daten wurden an Hausärzte und Betreuer der Patienten kontaktiert, um einzelne Daten zu erfragen und zu vervollständigen.

Um einen zeitlichen Verlauf der Krankengeschichten nachvollziehen und im Gesamtkollektiv vergleichen zu können, wurden relevante Zeitpunkte definiert. Das Datum der Operation, bei der der Darm nachvollziehbar auf unter 250cm reseziert wurde, galt als das Datum der Erstdiagnose.

Als letzter Patientenkontakt wurde der tatsächlich letzte dokumentierte Patientenkontakt mit der Klinik zum Stichtag 01.08.2011 oder das Sterbedatum bei verstorbenen Patienten gewertet.

Die Angaben zur verbliebenen Darmlänge wurden radiologischen Kontrastmittelverfahren insbesondere Magen-Darm-Passagen, Operationsberichten, den Epikrisen oder der Dokumentation über die Patientenanamnese in der Sprechstunde entnommen. Die Dokumentationsgrundlage für die verbliebene Restdünndarmlänge ist im jeweiligen Studienbuch verzeichnet.

Als Hauptdiagnose wurde die Erkrankung bezeichnet, welche hauptsächlich Anlass zur massiven Darmresektion war. Die Hauptdiagnosen wurden im Studienbuch weiterhin in maligne und nicht

2. Methodik

maligne Diagnosen unterteilt. Ebenfalls wurden der Kurzdarm-Typ (Typ1-3) nach Messing und das Vorliegen des Kolons in Kontinuität erfasst.⁵ Patienten, welche im Verlauf ihrer Erkrankung wiederherstellend operiert wurden, wurden in Patienten mit einer Kontinuitätswiederherstellung und Patienten mit einer erfolgten Dünndarm- oder Multivszeraltransplantation unterteilt.

Zudem wurden Nebendiagnosen und Komplikationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms und im Verlauf nach Erstdiagnose, sowie Befunde der Leberdiagnostik erfasst. Dazu wurden die Befunde zu durchgeführten bildgebenden Verfahren übertragen. Hierzu zählten Sonografie, Computertomografie und Fibroscan. Die Befunde dieser Untersuchungen wurden unterteilt in nicht pathologische, pathologische und Hepatopathie-assoziierte pathologische Befunde. Hepatopathie-assoziierte pathologische Befunde waren in der Sonografie und in der Computertomografie eine Steatosis hepatis, eine Leberfibrose sowie eine Leberzirrhose, im Fibroscan ein Wert über 7,5 kPa.⁷⁵ Desweiteren wurden histologische Daten aus Leberpunktionen und Leberpräparaten nach Transplantation erfasst. Auch hier wurden eine Steatosis hepatis und eine Leberfibrose und -zirrhose als Hepatopathie-assoziierte pathologische Befunde gewertet. Aufgrund der uneinheitlichen Auswertung und Klassifizierung, sowie aufgrund von malignen Grunderkrankungen mit hepatischer Beteiligung war eine Analyse hier jedoch nicht adäquat durchführbar.

Es wurden systematisch folgende Laborwerte in einjährigen Abständen bis zu maximal 10 Jahren nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms je nach Datenlage erfasst:

Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, gesamtes Bilirubin, Albumin, Kreatinin. Die Daten zu direktem Bilirubin waren in den Datenquellen nicht ausreichend vorhanden und wurden somit vernachlässigt.

Alle erfassten Laborwerte entstammen dem Zentrallabor der Universitätsmedizin Charité Berlin.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden in IBM SPSS 21 folgende Zeitvariablen berechnet:

- Alter bei Erstdiagnose: Differenz zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Geburtsdatum
- Alter bei letztem Patientenkontakt: Differenz zwischen letztem Patientenkontakt oder dem Todesdatum und dem Geburtsdatum
- Beobachtungszeit mit Kurzdarmsyndrom: Differenz zwischen letztem Patientenkontakt oder dem Todesdatum und dem Datum der Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms

2. Methodik

- Zeitintervall mit parenteraler Ernährung: Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Beendigung der parenteralen Therapie oder dem Letzten Patientenkontakt oder dem Todesdatum und dem Zeitpunkt des Beginns der parenteralen Ernährung
- Geschätzte 2-, 5-, und 10-Jahres-Überlebensrate: Durchführung einer Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Ablesen der geschätzten Überlebensrate bei 24, 60 und 120 Monaten.
- Geschätzte 2-, 5-, und 10-Jahres-Abhängigkeitsrate von parenteraler Ernährung: Durchführung einer Kaplan-Meier-Analyse mit nachfolgendem Ablesen der geschätzten Abhängigkeitsrate bei 24, 60 und 120 Monaten

Es wurden univariate und multivariate Analysen durchgeführt, um Faktoren zu ermitteln, welche für die Überlebenszeit und für die Abhängigkeit von parenteraler Ernährung mit einem Kurzdarmsyndrom und chronischem Darmversagen von prognostisch relevanter Bedeutung sind. Für die Überlebenszeit sind folgende Variablen, die in die univariate Analyse einbezogen wurden, zu nennen: Maligne oder nicht maligne Hauptdiagnose, Vorhandensein eines Dünndarmstomas, Restdünndarmlänge größer oder kleiner als 50cm, Kurzdarm-Typ nach Messing⁵, stattgehabte Katheterinfektionen. Zur Identifizierung von Prognosefaktoren der Abhängigkeit von parenteraler Ernährung wurden folgende Faktoren univariat ausgewertet: Vorhandensein eines Dünndarmstomas, Kurzdarm-Typ nach Messing⁵, Restdünndarmlänge größer oder kleiner 50cm.

Zur Darstellung der Laborwerte im zeitlichen Verlauf nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms wurden Boxplotdiagramme zu jedem Laborwert über maximal 10 Jahre, sowie zusätzlich gruppiert nach Kurzdarm-Typ über maximal 5 Jahre erstellt.

Die multivariate Analyse wurde in Form einer Cox-Regressionsanalyse zuerst unter Einschluss von Alter und Geschlecht für die einzelnen Laborwerte durchgeführt. Hier einbezogen wurde jeweils einer der oben aufgeführten Laborwerte zu verschiedenen Zeitpunkten nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms.

Der in dieser Arbeit erstellte labordiagnostische Hepatopathie-Score wurde in eine Stepwise backward Regression unter Einbeziehung der folgenden Variablen analysiert: Alter, Geschlecht, Restdünndarmlänge größer oder kleiner als 50cm, Vorliegen eines Dünndarmstomas und stattgehabte Katheterinfektionen.

Ebenfalls in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde die Punkteverteilung des erstellten Hepatopathie-Scores unter Adjustierung von Alter, Geschlecht, Restdünndarmlänge und stattgehabten Katheterinfektionen analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Es wurden 142 Patienten mit postoperativem Kurzdarmsyndrom und chronischem Darmversagen in die Studie eingeschlossen.

3.1.1 Allgemeine deskriptive Epidemiologie

Bei Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms lag das Alter der Patienten im Median bei 51 Jahren (Range 3 – 76 Jahre). Die Geschlechterverteilung war dabei mit einem höheren Anteil an weiblichen Patienten gewichtet (w/m: 65,5% / 34,5%).

3.1.2 Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der Gesamtkohorte

In der Gesamtkohorte zeigte sich die in Abbildung 1 dargestellte Verteilung der Kurzdarmanatomie gruppiert nach den Kurzdarmtypen nach B. Messing⁵:

Typ 1: 58,45 % (n = 83)

Typ 2: 21,13 % (n = 30)

Typ 3: 20,42 % (n = 29)

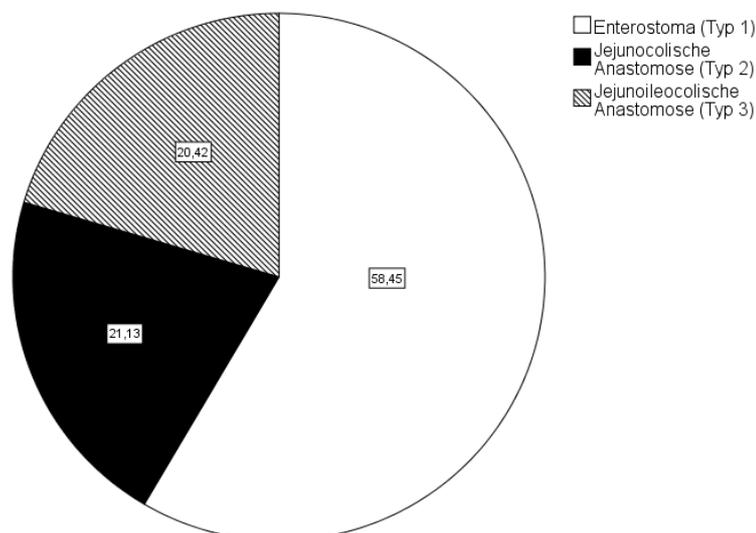


Abbildung 2: Verteilung der Kurzdarmtypen in der Gesamtkohorte in [%] (n=142)

Der Mittelwert der verbliebenen Restdünndarmlänge der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug 84,96 cm, der Median 87,0 cm (Range 9 - 240).

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte und Mediane der verbliebenen Restdünndarmlänge der Kurzdarm-Typen eins bis drei nach Messing⁵ abgebildet.

Tabelle 2: Verbliebene Restdünndarmlänge in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms

KDS-Typ	Restdünndarm [cm]		Patientenanzahl [n]
	Mittelwert	Median	
I	81,27	80,00	83
II	79,40	70,00	30
III	102,50	100,00	29

Die Quellen für die Angabe der verbliebenen Restdünndarmlänge stellten sich während der Datenerhebung unterschiedlich dar. Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über diese genannten Quellen und über die Häufigkeit in der sie als Grundlage dienten. Die häufigste Quelle für die Information zur verbliebenen Restdünndarmlänge war die Dokumentation in chirurgischen Arztbriefen basierend auf OP-Berichten sowie die Durchführung einer Magen-Darmpassage.

Tabelle 3: Datenquelle für verbliebenen Restdünndarm

Quelle	Prozent [%]	Anzahl [n]
Arztbriefdokumentation	61,2	52
Magen-Darmpassage	20,0	17
OP-Bericht	7,1	6
Patientenanamnese	11,7	10

3.1.3 Hauptdiagnosen (Ursachen für das Kurzdarmsyndrom)

Die Erkrankungen, welche ursächlich zum Kurzdarmsyndrom der Patienten führten lassen sich in maligne und nicht maligne Erkrankungen unterteilen.

Der Anteil maligner Hauptdiagnosen beträgt in der Gesamtkohorte 38,03 % (n = 54), der grössere Anteil nicht maligner Ursachen 61,97 % (n = 88). Diese Verteilung ist in Abbildung 3 dargestellt.

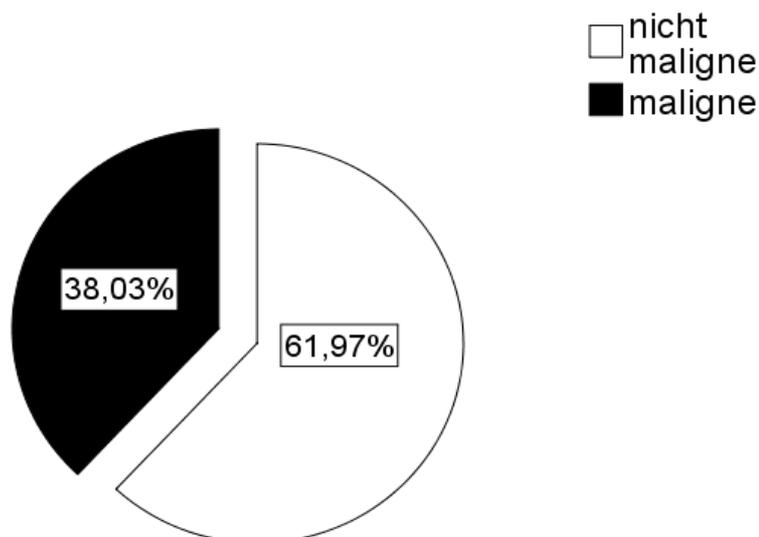


Abbildung 3: Anteil maligner und nicht maligner Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in der Gesamtkohorte

Eine Übersicht über die Hauptdiagnosen in der malignen, als auch in der nicht malignen Gruppe bietet Tabelle 4. Führend waren hier unter den maligne erkrankten Patienten Frauen mit Ovarialkarzinom und unter den nicht maligne Erkrankten Patienten mit arteriellen oder venösen mesenterialen Gefäßverschlüssen.

Tabelle 4: Verteilung der Hauptdiagnosen

Hauptdiagnose	Häufigkeit [n]	Häufigkeit [%]	Geschlechterverteilung (w:m) [n]
Maligne	54	38	45:9
Ovarialkarzinom	28	19,7	28:0
Kolorektales Karzinom	10	7	3:7
Neuroendokrine Tumoren	1	0,7	1:0
Dünndarmtumoren (kein NET)	1	0,7	0:1
Sonstige*	14	9,9	13:1

Ergebnisse

Nicht maligne	88	62	48:40
Mesenterialinfarkt arteriell	25	17,6	12:13
Mesenterialinfarkt venös	10	7	7:3
Postoperative Briden	16	11,3	10:6
Morbus Crohn	12	8,5	5:7
Dünndarmvolvulus (ohne vorbestehende OP)	6	4,2	4:2
Strahleninduzierte	2	1,4	2:0
Enteropathie	1	0,7	1:0
Benigne Tumoren postoperative			
Komplikationen (andere als Briden)	4	2,8	1:3
Abdominelle Traumata	12	8,5	6:6
Gesamt	142	100	93:49

*Aufschlüsselung maligne Sonstige: Peritonealkarzinose aufgrund anderer Tumoren, Metastasen, Dünndarmtumoren

3.1.4 Beobachtungszeitraum und Gesamtüberleben des Patientenkollektivs

Die Nachbeobachtungszeit der Gesamtkohorte betrug im Mittelwert 51,49 Monate und im Median 23 Monate (Range 1-692 Monate).

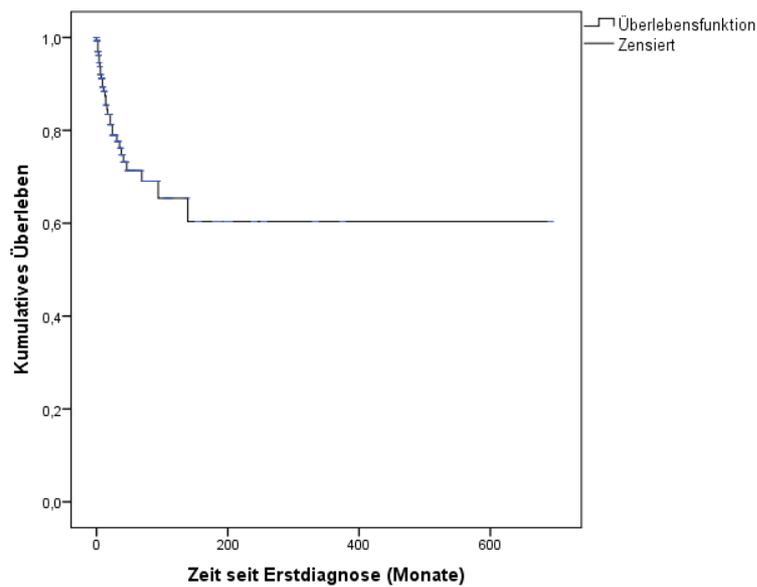
In Tabelle 5 wird die Nachbeobachtungszeit in Assoziation zu der Anatomie des Kurzdarmsyndroms aufgeschlüsselt.

Tabelle 5: Alter, Geschlechterverteilung und Nachbeobachtungszeitraum

KDS-Typ	Alter bei Erstdiagnose [Mittelwert in Jahren]	w:m [n]	Nachbeobachtungszeitraum [Monate]		Tod		Gesamt [n]
			Mittelwert	Median	[n]	[%]	
I	51,76	52:31	22	13	25	(30,1)	83
II	46,28	22: 8	94	54	2	(6,7)	30
III	50,07	19:10	95	46	4	(13,8)	29

Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse des Überlebens der Gesamtkohorte (n=142). Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate betrug hier 71,3%.

Ergebnisse

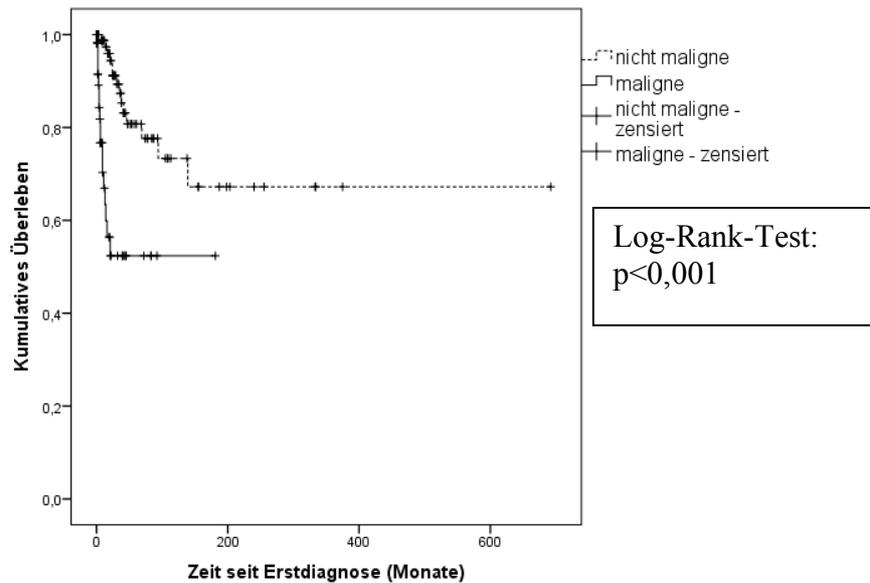


Geschätzte Überlebensrate	[%]	[n]
2. Jahr	78,9	68
5. Jahr	71,3	39
10.Jahr	69,0	30

Abbildung 4: Gesamt-Überleben der Gesamtkohorte

In Abbildung 5 ist das Überleben der Patienten mit maligner Ursache (n=56) und nicht maligner Ursache (n=88) für das Kurzdarmsyndrom abgebildet. Im Log-Rank-Test wurde eine Signifikanz von $p < 0,001$ in der geschätzten Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen ermittelt.

Ergebnisse



Geschätzte Überlebensrate	Geschätzte Überlebensrate	
	maligne [%]	nicht maligne [%]
2. Jahr	52,4	91,2
5. Jahr	52,4	80,7
10.Jahr	52,4	73,3

Abbildung 5: Gesamtüberleben der malignen und nicht malignen Gruppe

3.1.5 Todesursachen

Bei 31 dokumentierten Todesfällen in der Gesamtkohorte während des Beobachtungszeitraums konnten aufgrund der Quellen bei 27 Patienten eine Todesursache dokumentiert werden. Alle 14 dokumentierten Todesursachen (100%) in der malignen Gruppe traten in Folge der malignen Grunderkrankung auf. Somit war eine weitere Datenerhebung und Langzeitbeobachtung dieser Patienten hinsichtlich von Kurzdarm-assoziierten Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf die Sterberate nicht sinnvoll durchführbar.

Von den 13 dokumentierten Todesursachen in der nicht-malignen Gruppe wurden 11 und somit 84,6% als Kurzdarm-assoziiert klassifiziert.

Tabelle 6: Todesursachen

	Tod			Todesursache bekannt		
	[n]	[%]		[n]	[%]	
maligne	17	22,2	der malignen Kohorte	14	25,9	der malignen Kohorte
nicht maligne	14	15,9	der nicht malignen Kohorte	13	14,8	der nicht malignen Kohorte
Gesamt	31	21,8	der Gesamtkohorte	27	19	der Gesamtkohorte

Da 100 % der dokumentierten Todesursachen in der maligne erkrankten Gruppe mit der malignen Grunderkrankung assoziiert waren, wurden die Daten dieser Gruppe nicht für die weitere Analyse verwendet.

Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der dokumentierten Todesursachen in der nicht malignen Kohorte und welche als Kurzdarmsyndrom-assoziiert klassifiziert wurden.

Tabelle 7: Todesursachen von 13 dokumentierten Fällen in der nicht malignen Kohorte

Todesursache	Anzahl [n]	Prozent [%]	KDS-assoziiert
Akutes Leberversagen	3	23	ja
Sepsis /Multiorganversagen	3	23	ja
Sepsis / Multiorganversagen nach Multiviszeraltransplantation	2	15,5	ja
Sepsis /Multiorganversagen unter Immunsuppression nach Nierentransplantation	1	7,7	ja
Akutes Nierenversagen bei chronischer Niereninsuffizienz	1	7,7	ja
Blutung (OP-Folge nach Dünndarmtransplantation)	1	7,7	ja
V.a. intrazerebrale Blutung	1	7,7	nein
Suizid	1	7,7	nein

In den nachfolgenden Kapiteln des Ergebnisteils wurde ausschließlich die nicht-maligne Kohorte (n=88) wegen des mutmaßlich kausalen Zusammenhangs zwischen Kurzdarmsyndrom und Überleben charakterisiert.

3.2 Charakterisierung der nicht-malignen Kohorte

3.2.1 Allgemeine deskriptive Epidemiologie

Das Alter der Patienten in der nicht malignen Kohorte lag bei Erstdiagnose im Mittelwert bei 47,84 Jahren und im Median bei 47 Jahren (Range 3 – 76 Jahre). Somit war das Alter im Vergleich zur maligne erkrankten Kohorte im Median um 7,5 Jahre niedriger.

Die Geschlechterverteilung in der nicht malignen Gruppe von weiblich zu männlich betrug 48 zu 40.

3.2.2 Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der nicht malignen Kohorte

Das Typ-1-Kurzdarmsyndrom war mit 48,86 % führend, gefolgt von Typ-3 mit 26,14 % und Typ-2 mit 25 %. Die Aufteilung ist in Abbildung 6 dargestellt.

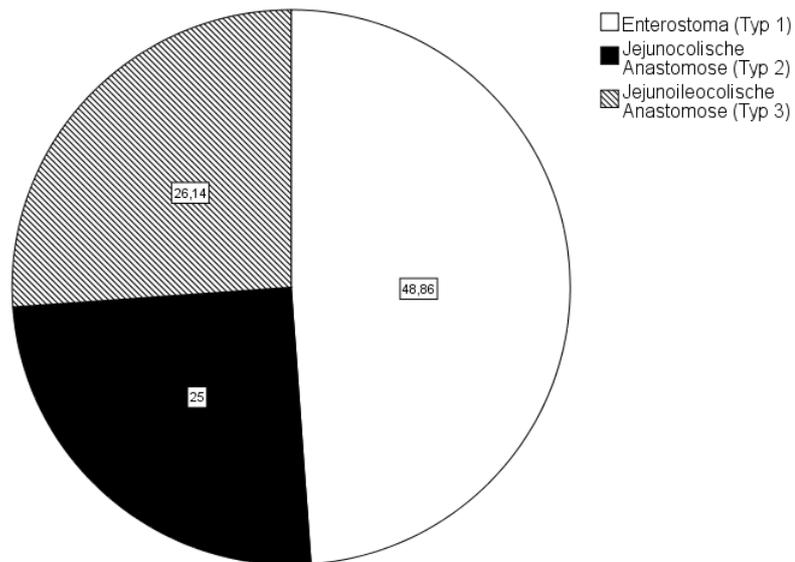


Abbildung 6: Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der nicht-malignen Kohorte

Die Restdünndarmlänge betrug zum Erhebungszeitpunkt in der nicht malignen Kohorte im Mittelwert 81,3 cm, der Median lag bei 80 cm (Range 10-240 cm). Tabelle 8 gibt eine Übersicht über Mittelwert und Median in Assoziation zu der Anatomie des Kurzdarmsyndroms.

Tabelle 8: Restdünndarmlänge in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der nicht malignen Kohorte

KDS-Typ	Restdünndarm [cm]	
	Mittelwert	Median
I	78,64	80,00
II	74,50	47,50
III	94,17	90,00

3.2.3 Hauptdiagnosen (Ursachen für das Kurzdarmsyndrom)

Die häufigsten Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in dieser Kohorte sind mit 39,8 % mesenteriale Gefäßverschlüsse (venös oder arteriell). Die Hauptdiagnosen sind in absteigender Häufigkeit in Tabelle 9 aufgezeigt. Abbildung 7 stellt die Verteilung grafisch dar.

Tabelle 9: Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in der nicht malignen Gruppe (n=88)

Ursache	Prozent [%]	Anzahl [n]
Arterielle Mesenterialinfarkte	28,4	25
Postoperative Briden	18,2	16
Morbus Crohn	13,6	12
Sonstiges (z.b. Traumata)	13,6	12
Venöse Mesenterialinfarkte	11,4	10
Dünndarmvolvulus	6,8	6
Andere postoperative Komplikationen	4,5	4
Strahleninduzierte Enteropathie	2,3	2
Benigne Tumoren	1,1	1

Ergebnisse

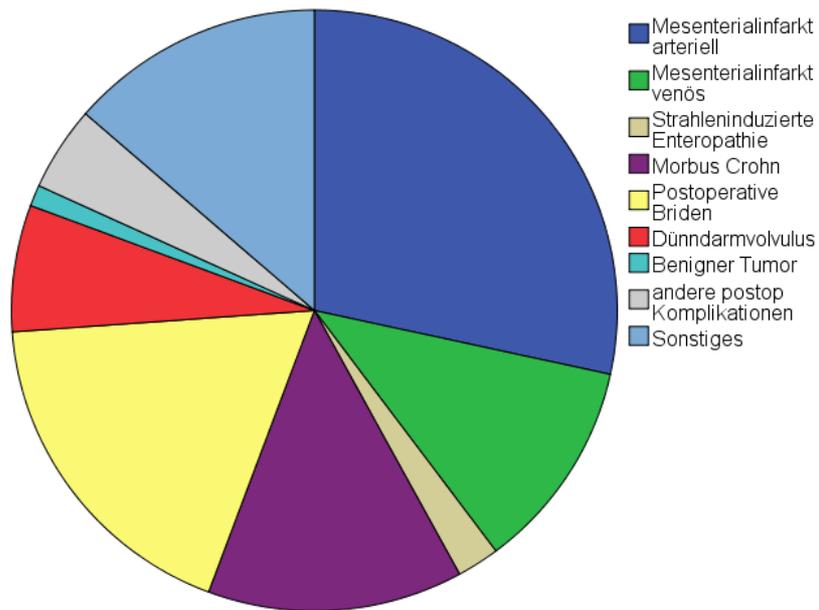


Abbildung 7: Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in der nicht-malignen Kohorte (n=88)

3.2.4 Beobachtungszeitraum und Gesamtüberleben der nicht malignen Kohorte

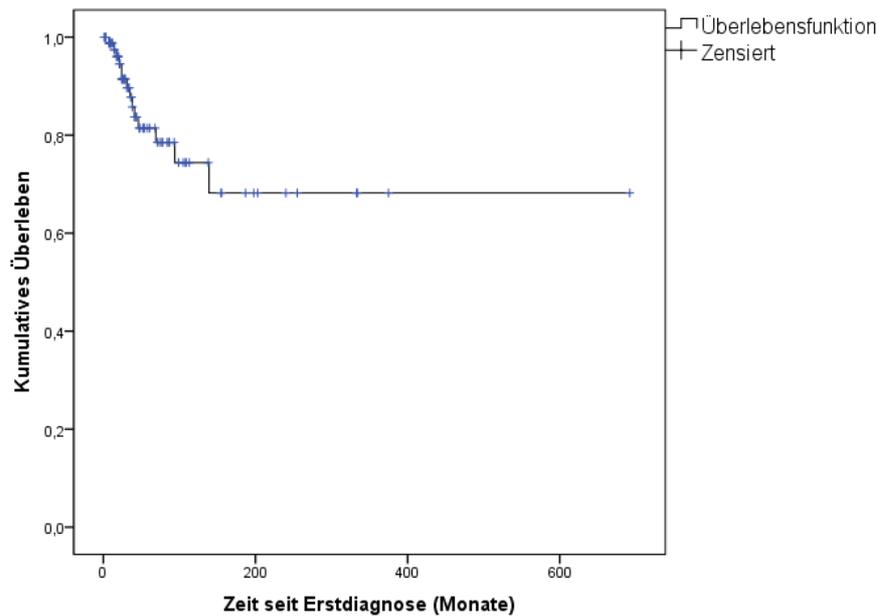
Tabelle 10 zeigt den Median und den Mittelwert der Nachbeobachtungszeit für die nicht maligne Kohorte, aufgeschlüsselt nach den Kurzdarm-Typen 1-3 nach Messing.⁵

Tabelle 10: Restdünndarmlängen und Nachbeobachtungszeitraum in der nicht-malignen Kohorte (n=88)

KDS-Typ	Alter bei ED	w:m	Nachbeobachtungszeitraum		Tod		Gesamt
			Mittelwert [Jahre]	[n]	Mittelwert [Monate]	Median [Monate]	
I	50,07	18:25	33	24	9	20,9	43
II	45,68	15:7	111	74	1	4,5	22
III	48,22	15:8	107	58	4	17,4	23

Das Gesamtüberleben der nicht malignen Kohorte wird in Abbildung 8 dargestellt. Hier zeigt sich mit 81,4 % eine höhere geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate als in der Gesamtkohorte und als in der rein malignen Kohorte.

Ergebnisse



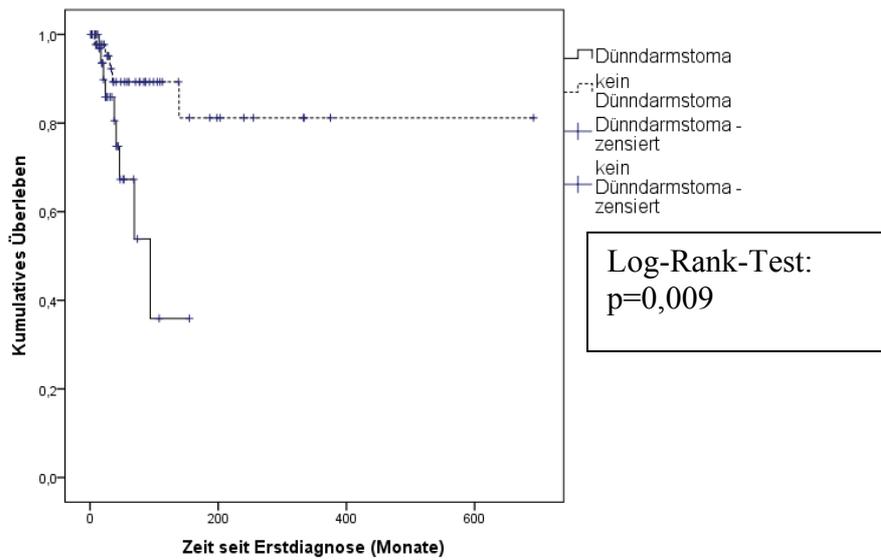
Geschätzte Überlebensrate	[%]	[n]
2. Jahr	91,4	59
5. Jahr	81,4	36
10.Jahr	74,4	18

Abbildung 8: Gesamtüberleben in der nicht-malignen Kohorte (n=88)

3.2.5 Überleben in der nicht malignen Gruppe

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in dieser Kohorte in Assoziation zum Vorhandensein eines Dünndarmstomas stellt Abbildung 9 dar. Im Log-Rank-Test wurde eine Signifikanz von $p=0,009$ berechnet.

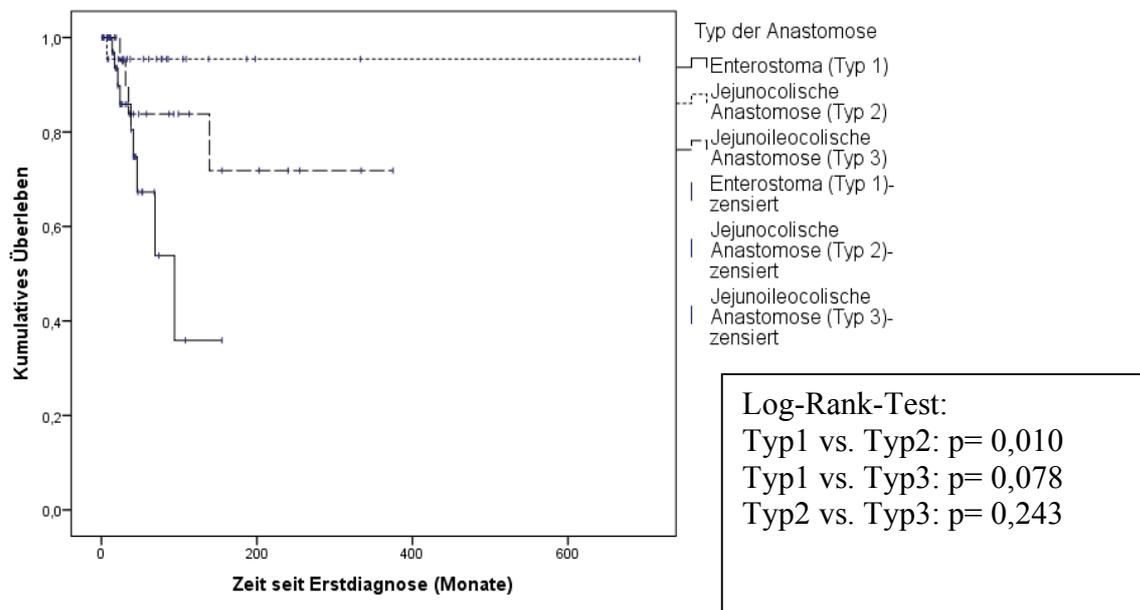
Ergebnisse



Geschätzte Überlebensrate	Kein Dünndarmstoma [%]	Dünndarmstoma [%]
2. Jahr	85,9	95,2
5. Jahr	67,3	89,3
10. Jahr	35,9	89,3

Abbildung 9: Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Dünndarmstomas

Um weitere Unterschiede in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarms darzustellen, zeigt Abbildung 10 eine Überlebensanalyse gruppiert nach Kurzdarmtyp 1-3 nach Messing.⁵

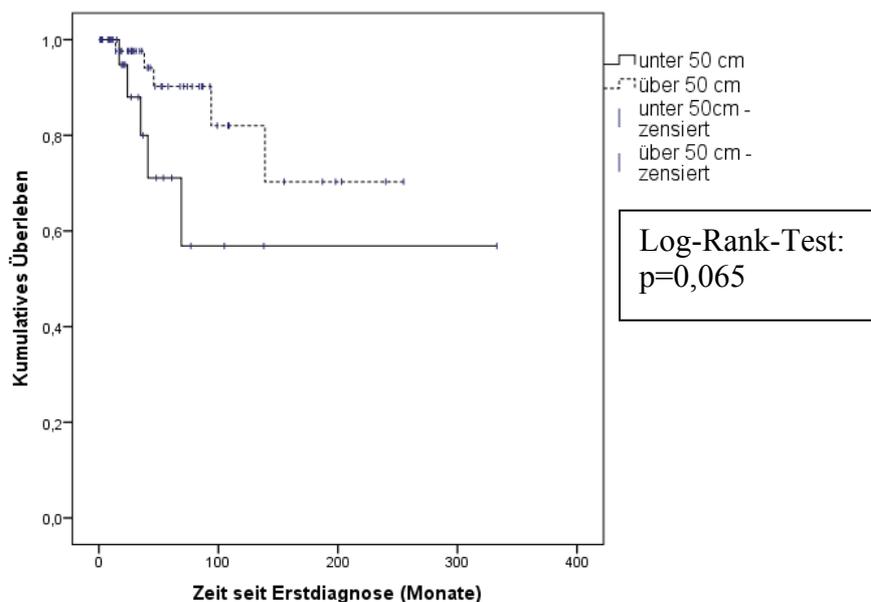


Ergebnisse

Geschätzte Überlebensrate	Typ-1-Kurzdarm [%]	Typ-2-Kurzdarm [%]	Typ-3-Kurzdarm [%]
2. Jahr	85,9	95,5	95,0
5. Jahr	67,3	95,5	83,8
10.Jahr	35,9	95,5	83,8

Abbildung 10: Überleben der verschiedenen Kurzdarmtypen in der nicht-malignen Kohorte

Werden die Patienten dieser Kohorte nach der Länge des verbliebenen Restdünndarms unterteilt, so ergibt sich bei einem Trennwert von 50cm die folgende Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abbildung 11. Bei einem Signifikanzwert von $p=0,065$ im Log-Rank-Test zeigt sich hier ein Trend zu einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit bei mehr als 50cm verbleibendem Restdünndarm.



Geschätzte Überlebensrate	> 50cm [%]	< 50cm [%]
2. Jahr	97,6	88,0
5. Jahr	90,2	71,1
10.Jahr	82,0	56,9

Abbildung 11: Überleben mit Restdünndarm von mehr und weniger als 50cm

3.2.6 Abhängigkeit von parenteraler Ernährung

In diesem Kapitel wird die Abhängigkeit von vorübergehender oder dauerhafter parenteraler Ernährung in der Kohorte der nicht-malignen Patienten beschrieben und analysiert.

Von insgesamt 88 Patienten sind 80 (90,9 %) Patienten wenigstens zu einem Zeitpunkt nach Erreichen der Stabilisationsphase abhängig von parenteraler Ernährung gewesen. Von diesen erhielten 54 Patienten dauerhaft parenterale Ernährung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. 21 Patienten erlangten im postoperativen Verlauf eine absolute orale Autonomie. Tabelle 11 stellt die Abhängigkeit von parenteraler Ernährung der Kohorte mit Unterteilung in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms dar. Tabelle 11 zeigt die zeitliche PN-Abhängigkeit der 80 Patienten, die PN erhielten.

Tabelle 11: Übersicht zu parenteraler Ernährung in der nicht malignen Gruppe

KDS-Typ	PN nach postop. Akutphase		Orale Autonomie		Dauerhafte Abhängigkeit		Unbekannter Ernährungsstatus	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
I	41	51	11	14	28	35	2	3
II	20	25	7	9	10	13	3	4
III	19	24	3	4	16	20	-	-
Gesamt	80	100	21	26	54	68	5	6

Alle Prozentangaben beziehen sich auf alle nicht malignen Patienten mit PN (n=80).

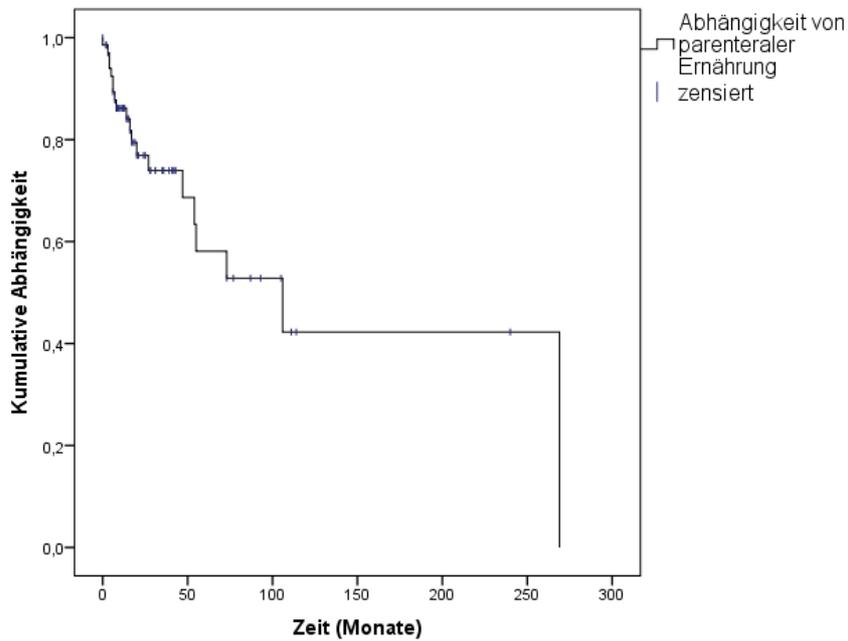
Tabelle 12: Dauer der PN-Abhängigkeit der nicht malignen Patienten (n=80)

KDS-Typ	Dauer der Abhängigkeit [Monate]	
	Mittelwert	Median (Range)
I	21,4	17 (1 - 93)
II	70,3	48 (1 - 298)
III	84,6	44 (7 - 374)
Gesamt	48,5	24 (1 - 374)

Wertet man den Übergang in die orale Autonomie als Endpunkt in der Kaplan-Meier-Analyse, so stellt Abbildung 12 den geschätzten Anteil der Patienten mit Abhängigkeit von parenteraler

Ergebnisse

Ernährung in der nicht malignen Gruppe dar. Im 5. Jahr nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms sind noch 58,1% dauerhaft abhängig von parenteraler Ernährung.



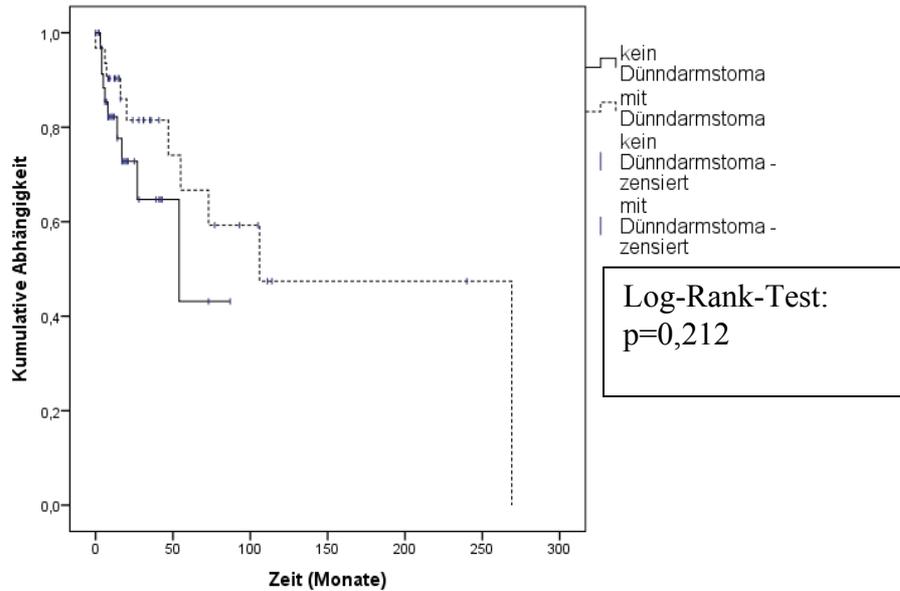
Geschätzte PN-Abhängigkeitsrate

	[%]
2. Jahr	76,9
5. Jahr	58,1
10. Jahr	42,3

Abbildung 12: Anteil der PN-abhängigen Patienten in der nicht-malignen Kohorte

Unterteilt nach dem Vorhandensein eines Dünndarmstomas, ergibt sich für die Kohorte die in Abbildung 13 gezeigte Kaplan-Meier-Analyse. Im Log-Rank-Test zeigte diese Analyse einen p-Wert von 0,212 und somit allenfalls einen Trend zu unterschiedlicher PN-Abhängigkeit hinsichtlich des Vorhandenseins eines Dünndarmstomas.

Ergebnisse

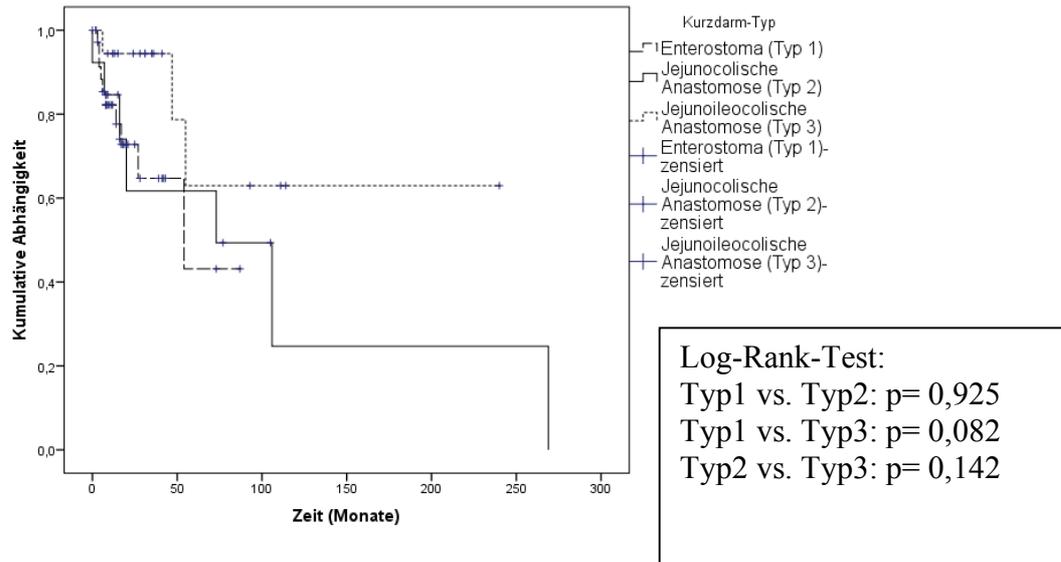


Geschätzte PN-Abhängigkeitsrate	Kein Dünndarmstoma	Dünndarmstoma
	[%]	[%]
2. Jahr	72,8	81,5
5. Jahr	43,1	66,7
10.Jahr	43,1	47,7

Abbildung 13: Anteil der geschätzten PN-Abhängigkeit unterteilt in Patienten mit und ohne Stoma

Diese Analyse wird in der folgenden Abbildung 14 in Abhängigkeit vom Kurzdarm-Typ nach Messing erneut durchgeführt.⁵ Die p-Werte des Log-Rank-Tests sind der Grafik zu entnehmen. Es zeigten sich hier keine Signifikanzen im Unterschied der geschätzten PN-Abhängigkeit.

Ergebnisse

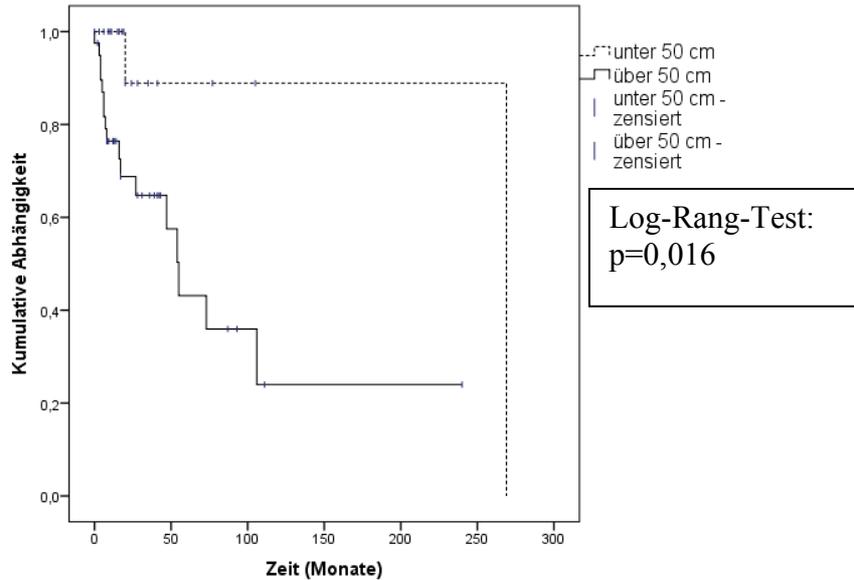


Geschätzte PN-Abhängigkeitsrate	Kurzarm-Typ 1 [%]	Kurzarm-Typ 2 [%]	Typ-3-Kurzarm [%]
2. Jahr	72,8	61,7	94,4
5. Jahr	43,1	61,7	63,0
10.Jahr	43,1	24,7	63,0

Abbildung 14: Anteil der geschätzten PN-Abhängigkeit Patienten in der nicht-malignen Kohorte unterteilt nach Kurzdarmsart

Wird die Patientenkohorte nach der verbliebenen Restdünndarmlänge in cm eingeteilt, so ergibt sich bei einem Trennwert von 50cm die in Abbildung 15 aufgezeigte Abhängigkeit von parenteraler Ernährung. Ein verbleibender Restdünndarm von über 50cm vermindert die Abhängigkeitswahrscheinlichkeit von parenteraler Ernährung im Log-Rank-Test signifikant ($p=0,016$).

Ergebnisse



Geschätzte PN- Abhängigkeitsrate	> 50cm [%]	< 50cm [%]
2. Jahr	68,8	88,9
5. Jahr	43,2	88,9
10. Jahr	24,0	88,9

Abbildung 15: Anteil der PN-Abhängigkeit in der nicht-malignen Kohorte unterteilt nach verbleibender Restdünndarmlänge von mehr und weniger als 50cm

3.2.7 Nebendiagnosen und Komplikationen in der nicht malignen Kohorte

Dieses Kapitel beschreibt und analysiert die Verteilung der Nebendiagnosen in der nicht malignen Kohorte, welche nach Erstdiagnose und während der Behandlungsperiode des chronischen Darmversagens aufgetreten sind. Zentrale Katheterinfektionen als spezifische Komplikation der parenteralen Ernährung werden in Kapitel 4.2.7.2 und 4.2.7.3 gesondert dargestellt.

Die Nebendiagnosen und Komplikationen wurden im Studienbuch (siehe Anhang) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und postoperativ im Nachbeobachtungszeitraum erhoben. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der einzelnen Nebendiagnosen und Komplikationen im postoperativen Langzeitverlauf. Führend ist hier das Chronische Nierenversagen mit 39,1%, gefolgt von Osteopenie/Osteoporose mit 31,4% und Katheterinfektionen mit 30,7%.

Tabelle 13: Übersicht zu den Nebendiagnosen in der nicht-malignen Kohorte

Komplikation/Nebendiagnose	Anzahl [n]	Prozentanteil aller Komplikationen [%]
Katheterinfektionen	23	30,7
Cholestase (intrahepatisch)	16	21,9
Cholezystolithiasis	7	10,6
Choledocholithiasis	5	7,6
Chronisches Nierenversagen	27	39,1
Akutes Nierenversagen, einmalig	18	26,5
Akutes Nierenversagen, mehrfach	9	13,8
Nephrolithiasis	13	19,1
Koronare Herzkrankheit ohne Myokardinfarkt (MI)	6	9,1
Koronare Herzkrankheit mit Myokardinfarkt	7	10,8
Vorhofflimmern /flattern	11	16,4
Lungenarterienembolie	2	3,1
Osteopenie/Osteoporose	22	31,4
Hypercholesterinämie	2	3,1
Hypertriglyceridämie	1	1,6
Hyperlipidämie	2	3,1
Diabetes mellitus Typ 2	4	6,3

3.2.7.1 Anzahl der dokumentierten Katheterinfektionen und -wechsel

Als spezifische Komplikation einer parenteralen Langzeiternährung werden in der nachfolgenden Tabelle 14 die Häufigkeit der Katheterinfektionen sowie der Katheterwechsel für die drei verschiedenen Kurzdarmtypen aufgezeigt.

Tabelle 14: Übersicht zu dokumentierten Katheterinfektionen in der nicht malignen Kohorte

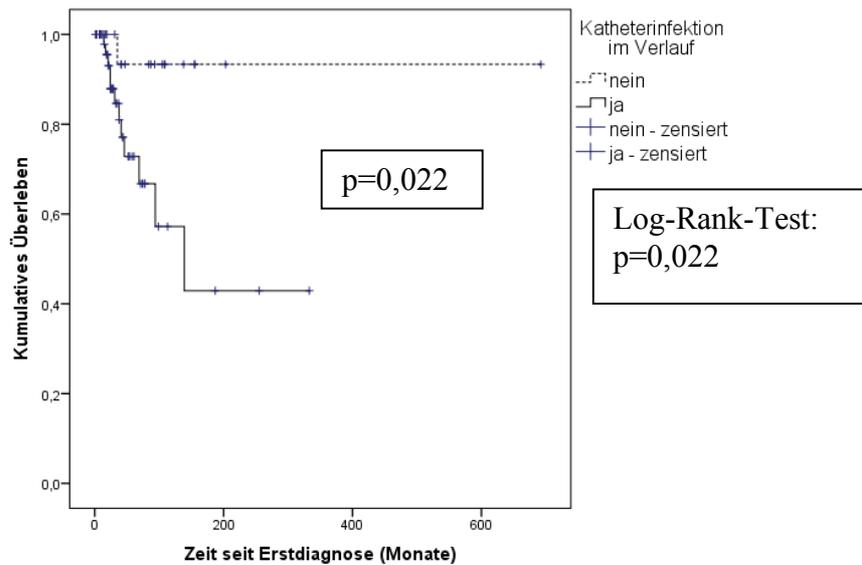
Kriterien KDS-Typ	Katheterinfektion (mind. 1x)		Katheterinfektion Mittelwert [n]	Katheterwechsel Mittelwert [n]	Gesamt Anzahl [n]
	[n]	[%]*			
I	29	74,4	2,52	2,5	39
II	14	73,7	2,54	1,67	19
III	9	52,9	3,75	2,5	17
Gesamt	52	69,3	-	-	75

*Die Prozentangabe bezieht sich auf den jeweiligen Kurzdarm-Typ.

3.2.7.2 Überleben der Patienten mit und ohne dokumentierte Katheterinfektionen im Langzeitverlauf

Das Überleben der Patienten, welche zumindest eine Katheterinfektion durchliefen wird in Abbildung 16 in Kontrast zu denjenigen, die trotz parenteraler Ernährung keine Infektion erlitten dargestellt. Im Log-Rank-Test betrug der p-Wert 0,022 und deutete somit auf einen signifikanten Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit hin.

Ergebnisse



Geschätzte Überlebensrate	Mit Katheterinfektion [%]	Ohne Katheterinfektion [%]
2. Jahr	87,9	100
5. Jahr	72,8	93,3
10. Jahr	57,2	93,3

Abbildung 16: Überleben der Patienten mit und ohne dokumentierte Katheterinfektion in der nicht-malignen Kohorte

3.3 Charakterisierung der Darmversagen-assoziierten Hepatopathie in der nicht malignen Kohorte

Dieses Kapitel stellt die Datenerhebung, -analyse und analytische Argumentation zur Charakterisierung der Darmversagen-assoziierten Hepatopathie in der nicht-malignen Kohorte dar.

Um die Darmversagen-assoziierte Hepatopathie zu charakterisieren, wurden Daten zu leberspezifischen Laborparametern, sowie zu bildgebenden und histopathologischen Verfahren erhoben.

3.3.1 Übersicht über die Datenerhebung zur Hepatopathie-Charakterisierung

Neben den erfassten Laborwerten zur Hepatopathie-Charakterisierung umfasste die Datenerhebungen als bildgebende Verfahren Sonografie, Computertomografie und Fibroscan. Bei Vorliegen einer Steatosis hepatis oder Leberzirrhose wurden die Untersuchungen als pathologisch im Sinne einer vorliegenden Hepatopathie gewertet. Im Fibroscan wurde ein Grenzwert von über 7,5 kPa als pathologisch gewertet.

Zusätzlich wurden histologische Daten erfasst. Diese beinhalteten die histologischen Untersuchungen im Rahmen von Leberpunktionen und Posttransplantationspräparaten der Leber. Als pathologische Befunde wurden auch hier das Vorliegen einer Steatosis hepatis oder einer Leberzirrhose im Befundbericht gewertet. Tabelle 15 zeigt eine Übersicht der erhobenen Befunde hinsichtlich der Bildgebung und der Histologie.

Tabelle 15: Übersicht zu Datenerhebung in Bildgebung und Histologie zur Hepatopathiecharakterisierung

	Dok. Untersuchungen		Path. Untersuchungen	
		[n]	[n]	[%]
Bildgebung				
Sonografie		57	33	57,9
Computertomografie		42	21	50,0
Fibroscan		19	12	63,2
Histologie		16	16	100
Gesamt		134	82	61,2

Aufgrund der Datenlage zu bildgebenden und histologischen Verfahren in den verwendeten Quellen war die Darstellung eines Langzeitverlaufs mittels mehrerer Befunde pro Patient nicht möglich. Anhand dieser Daten konnten somit Risikofaktoren für das Auftreten einer Darmversagen-assoziierten Hepatopathie nicht eruiert werden.

Bei der weiteren Analyse wurde die Abbildung der Laborwerte im Langzeitverlauf zur Hepatopathie-Charakterisierung fokussiert. Dies wird im folgenden Kapitel 4.3.2 dargestellt.

3.3.2 Darstellung der Laborparameter im Langzeitverlauf

In den folgenden Boxplot-Diagrammen in den Abbildungen 17 bis 23 ist der Langzeitverlauf mit einer jährlichen Abbildung der Laborwerte Alkalische Phosphatase (Abb. 17) Aspartat-Aminotransferase (Abb. 18), Alanin-Aminotransferase (Abb. 19), Gamma-Glutaryltransferase (Abb. 20), gesamtes Bilirubin (Abb. 21), Albumin (Abb. 22) und Kreatinin (Abb. 23) dargestellt. In diesen Abbildungen stellt die rote Linie den jeweiligen Normwert dar. Die Daten wurden zu einem Zeitpunkt jeweils Jahre nach der Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms (+/- 2 Monate) ausgewählt, zu dem eine akute Infektsituation ausgeschlossen und Komplikationsfreiheit bzgl. anderer Komplikationen als einer Hepatopathie der Patienten gewährleistet war.

Ergebnisse

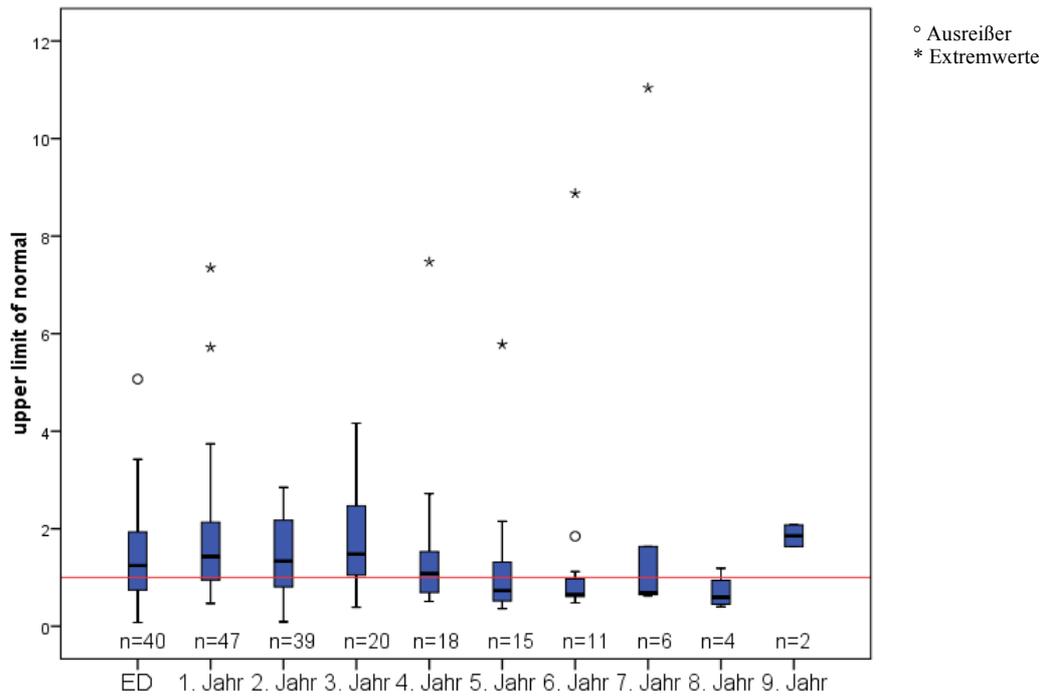


Abbildung 17: Alkalische Phosphatase im Langzeitverlauf

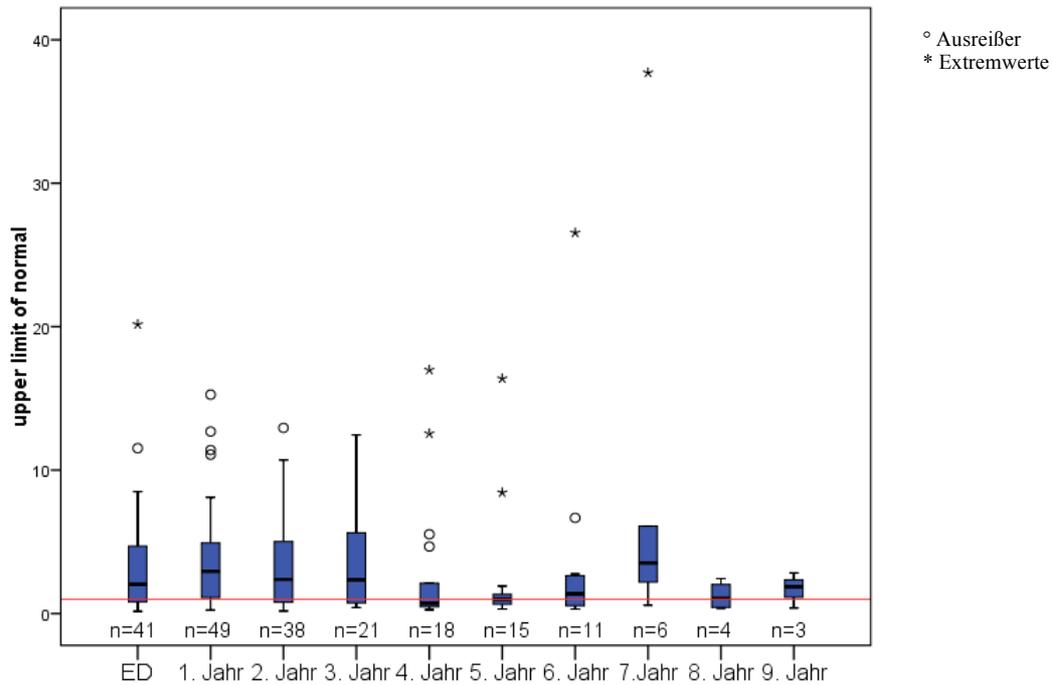


Abbildung 18: Gamma-Glutaryltransferase im Langzeitverlauf

Ergebnisse

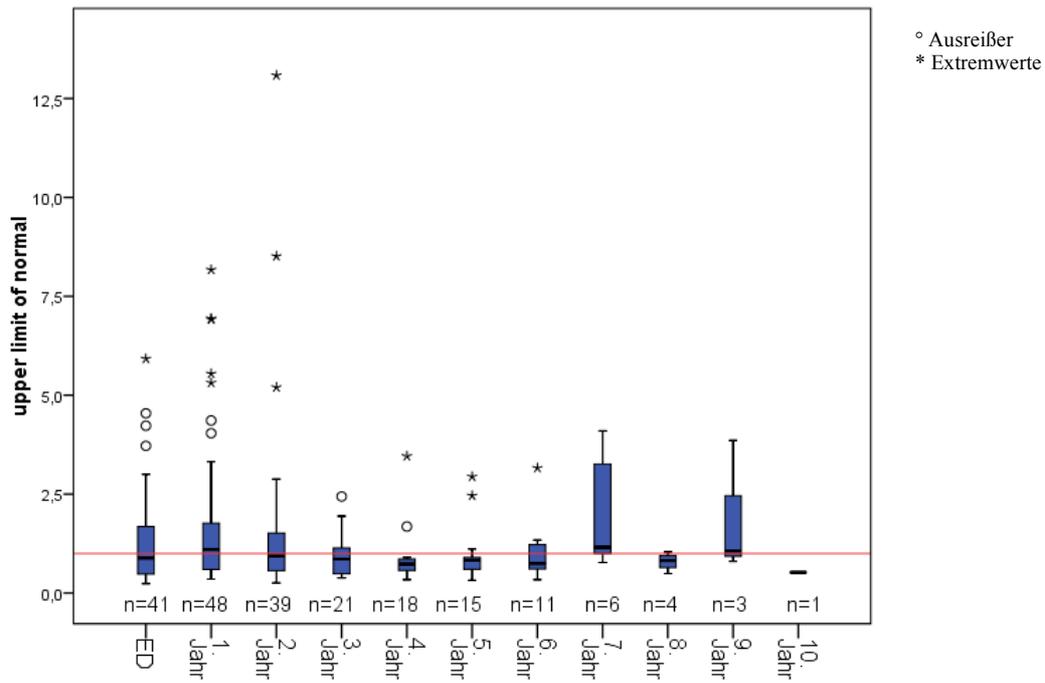


Abbildung 19: Aspartat-Aminotransferase im Langzeitverlauf

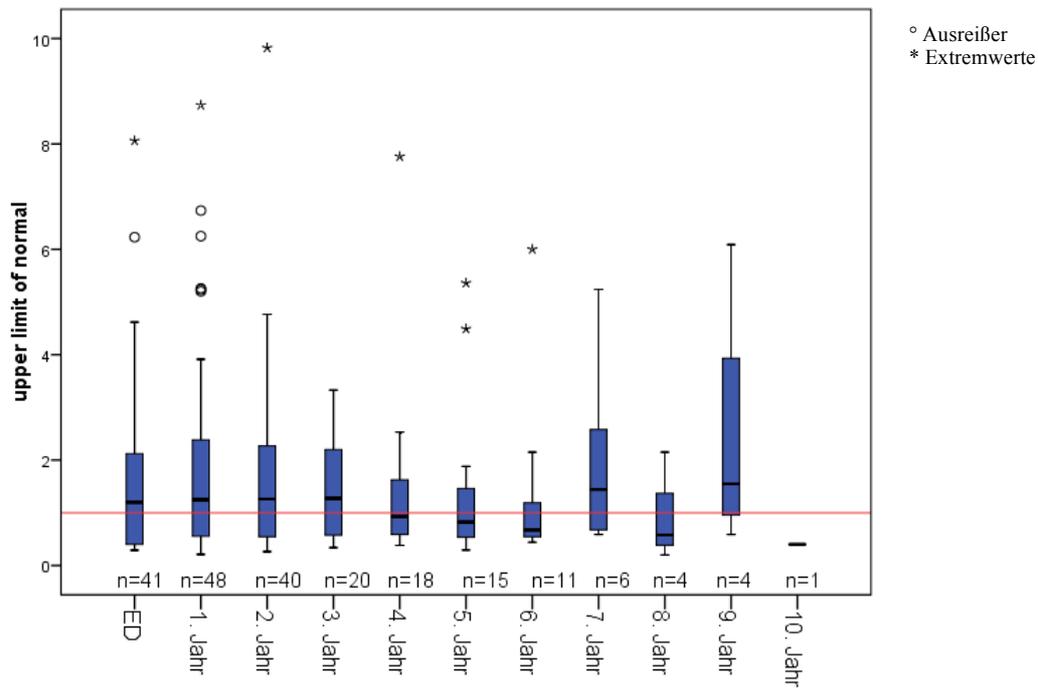


Abbildung 20: Alanin-Aminotransferase im Langzeitverlauf

Ergebnisse

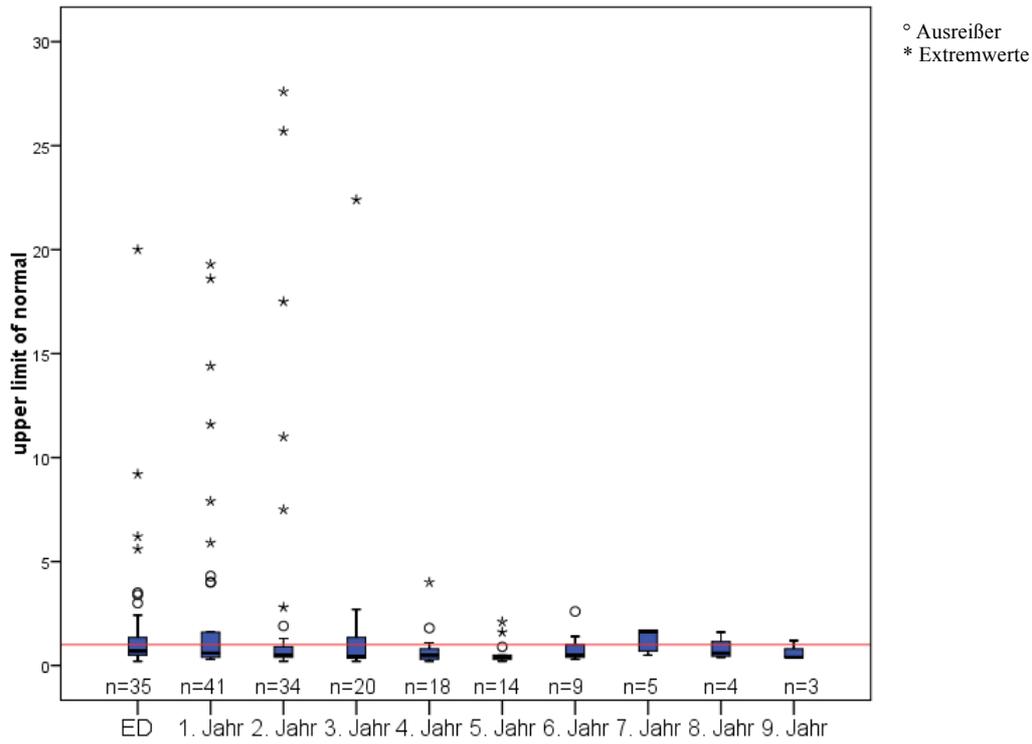


Abbildung 21: Bilirubin (gesamt) im Langzeitverlauf

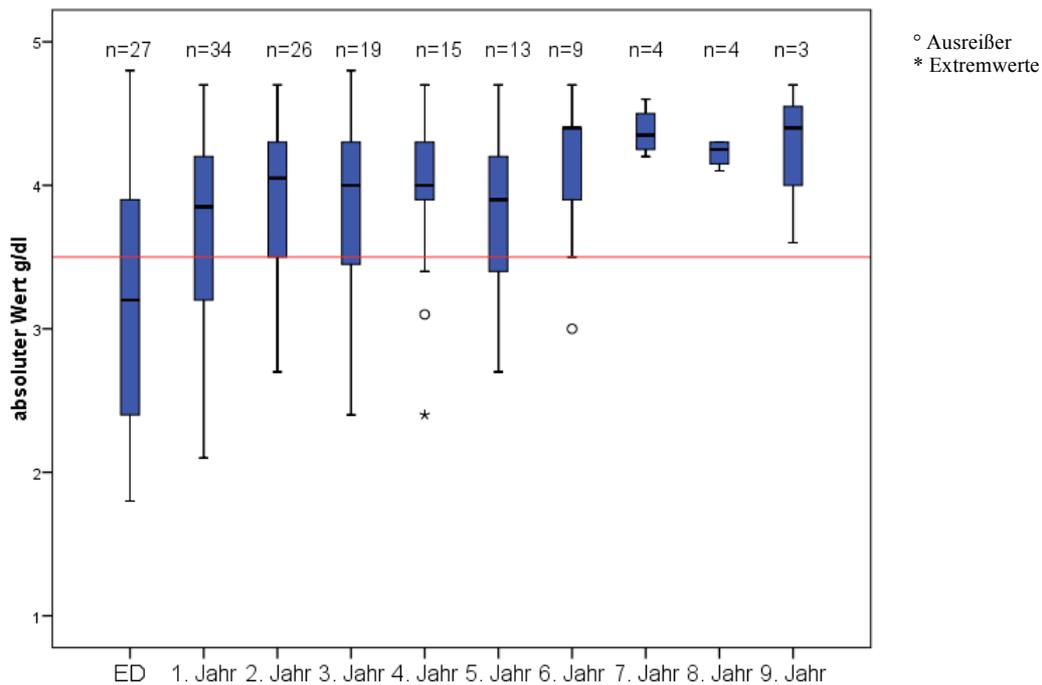


Abbildung 22: Albumin im Langzeitverlauf

Ergebnisse

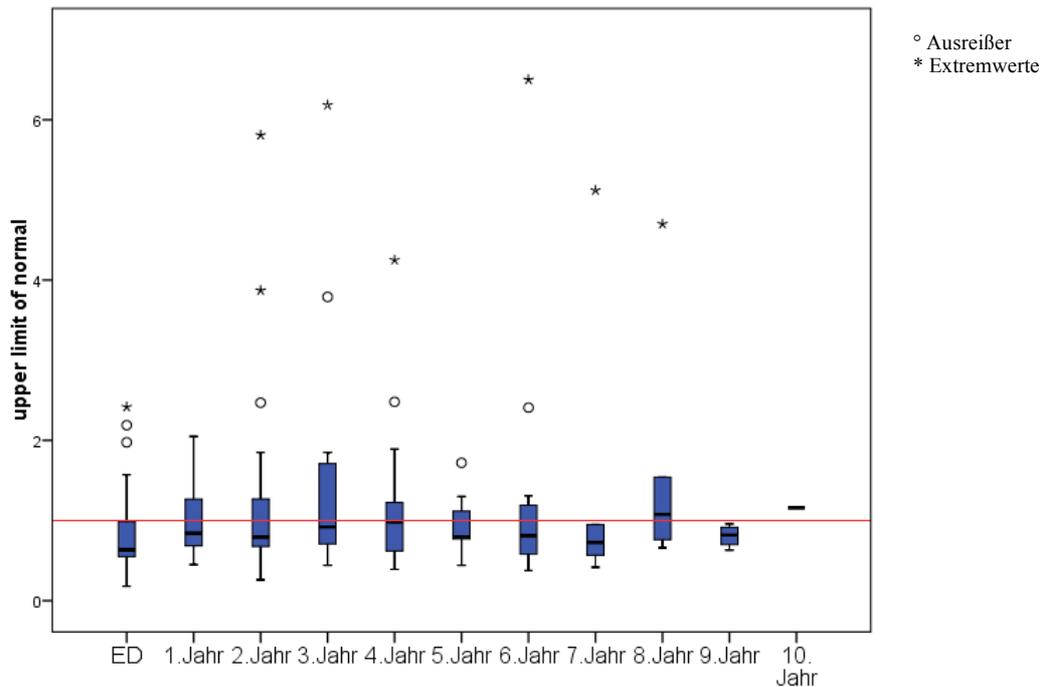


Abbildung 23: Kreatinin im Langzeitverlauf

Insbesondere in den Boxplot – Darstellungen von AST, ALT und Bilirubin (gesamt) zeigen sich innerhalb der ersten 24 Monate, also vor Erreichen der Stabilisationsphase (s. Einleitung, Kapitel 1.4.2), eine Häufung von Extremwerten und Ausreißern.

3.3.3 Darstellung der Laborparameter im Langzeitverlauf gruppiert nach Kurzdarm-Typ

Die folgenden Boxplot-Diagramme in Abbildung 24 bis 29 zeigen den Verlauf der Laborparameter über fünf Jahre gruppiert nach den drei Kurzdarm-Typen nach Messing.⁵

Ergebnisse

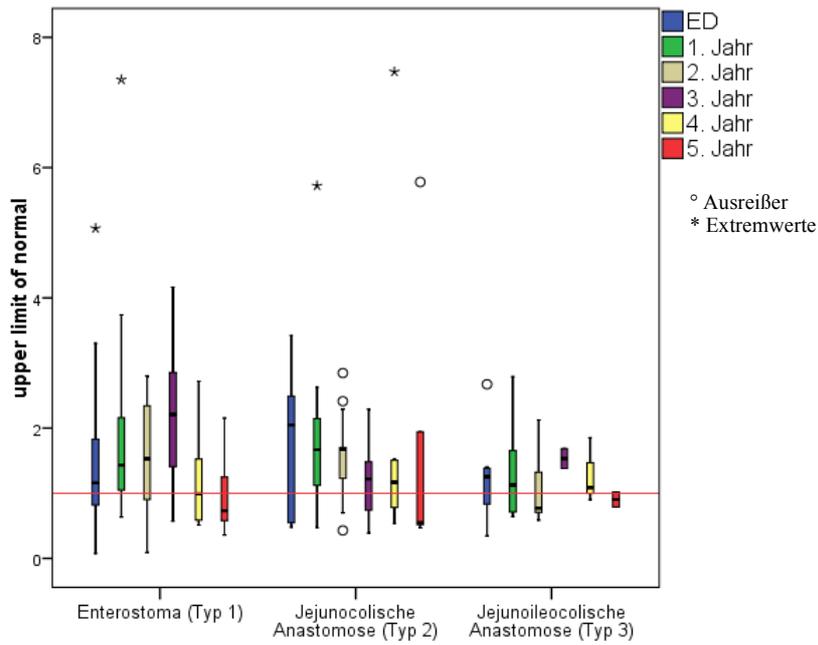


Abbildung 24: Alkalische Phosphatase gruppiert nach Kurzdarm-Typ

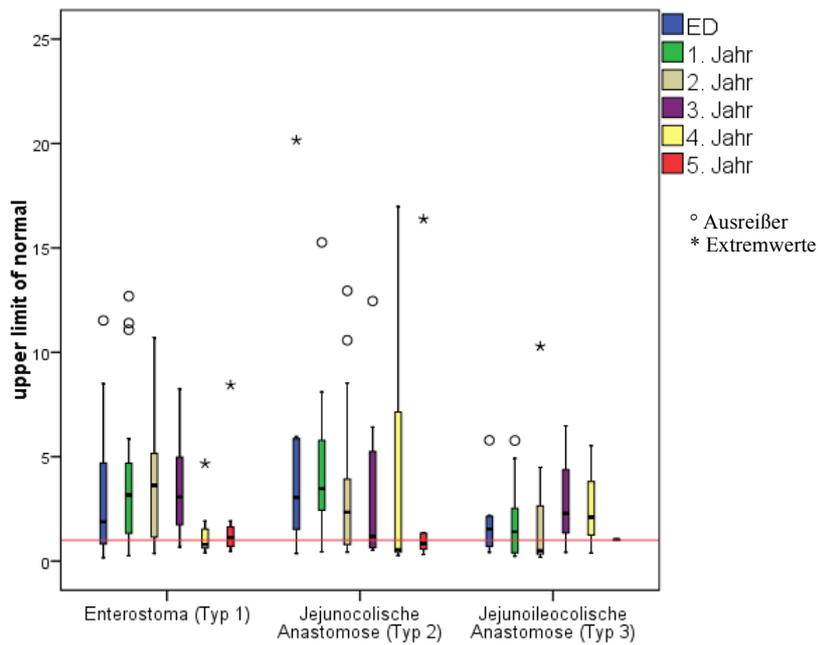


Abbildung 25: Gamma-Glutamyltransferase gruppiert nach Kurzdarm-Typ

Ergebnisse

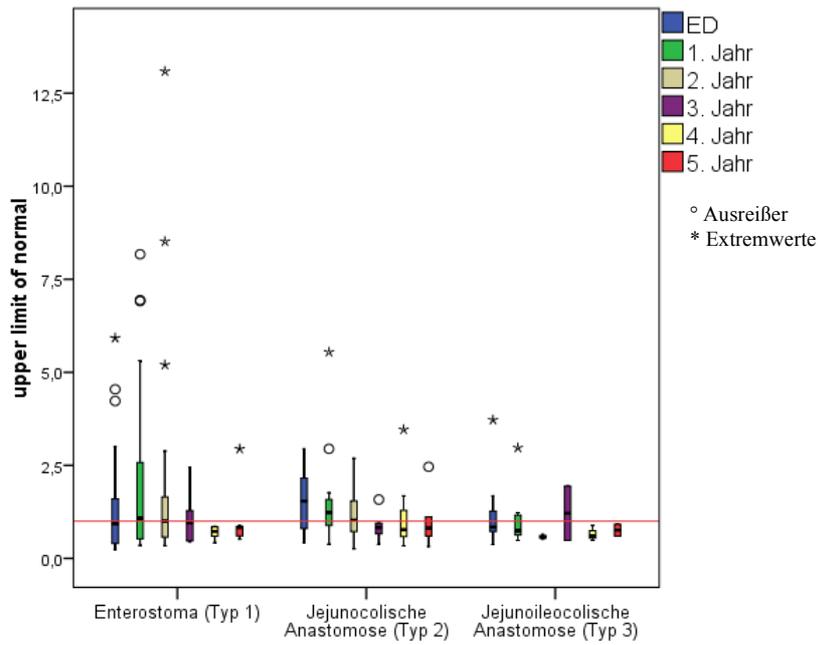


Abbildung 26: Aspartat-Aminotransferase gruppiert nach Kurzdarm-Typ

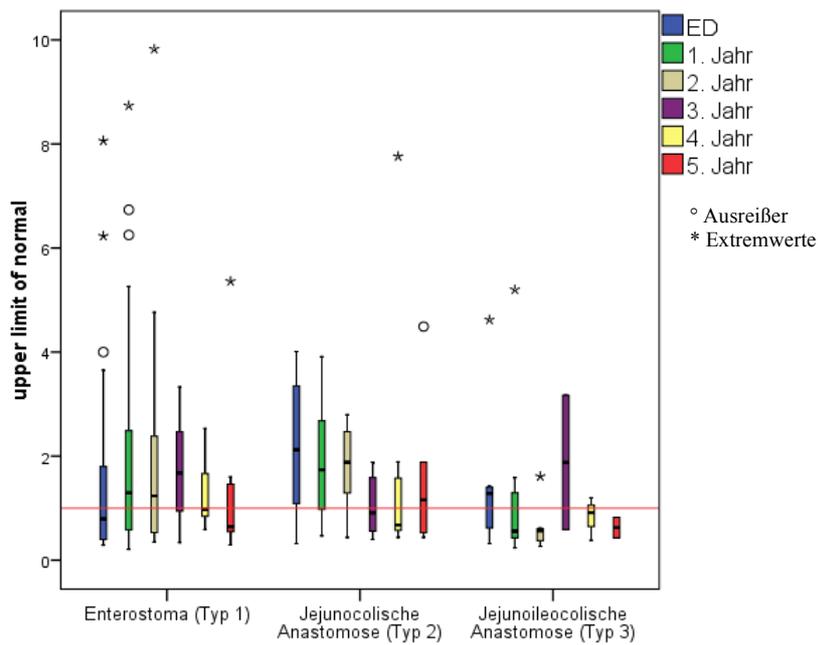


Abbildung 27: Alanin-Aminotransferase gruppiert nach Kurzdarm-Typ

Ergebnisse

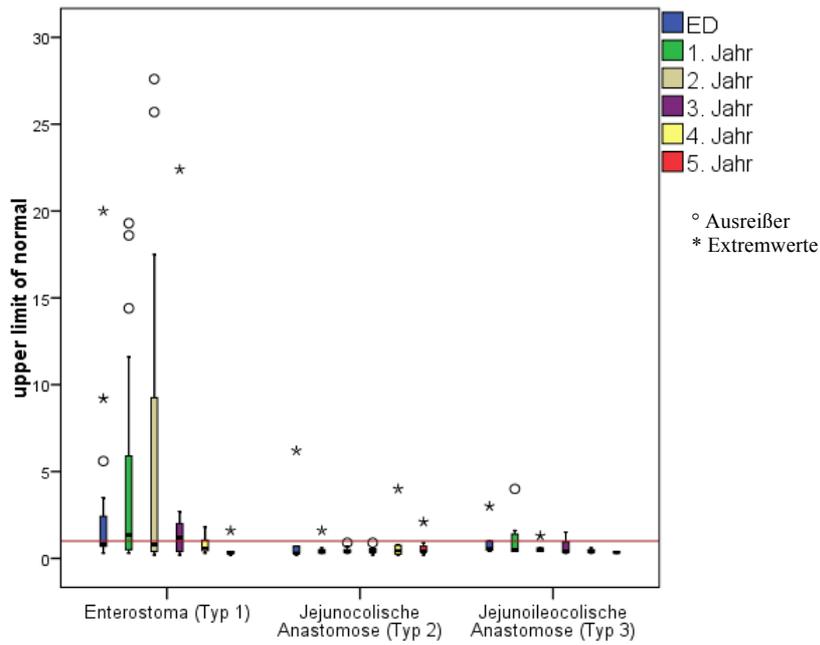


Abbildung 28: Bilirubin (gesamt) gruppiert nach Kurzdarm-Typ

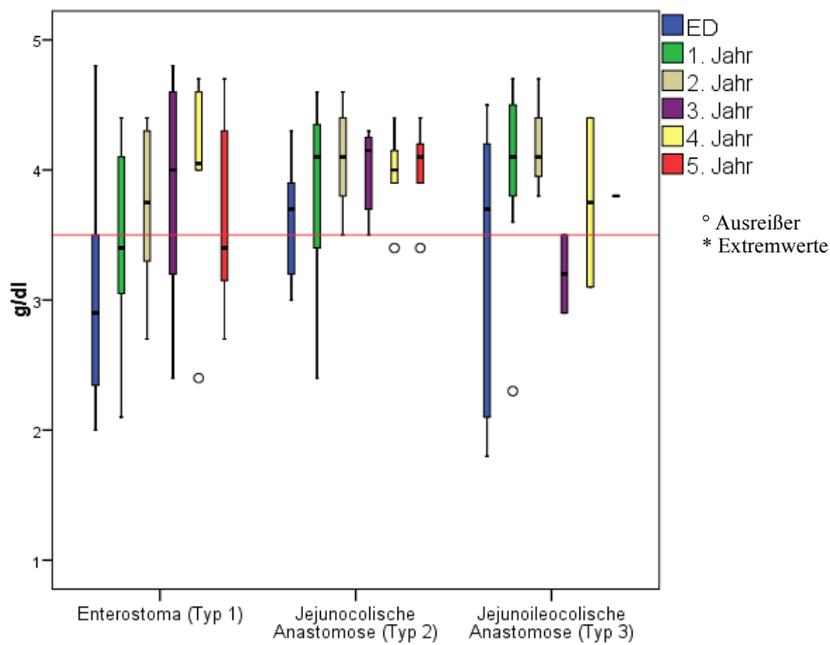


Abbildung 29: Albumin gruppiert nach Kurzdarm-Typ

3.3.4 Cox-Regressionsanalyse der Laborparameter

Für die multivariate Analyse wurden alle Patienten aus der nicht malignen Gruppe, welche zumindest zu einem Zeitpunkt während der Nachbeobachtungszeit parenterale Ernährung erhalten hatten einbezogen (n=80).

Die Cox-Regressionsanalyse der Laborparameter unter Ausschluss von Alter, Geschlecht und verbliebener Restdünndarmlänge zu den postoperativen Erhebungszeitpunkten ergab eine signifikante Hazard Ratio bei Aspartat-Aminotransferase, Alaninaminotransferase und gesamtem Bilirubin zwei Jahre nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms. Die Hazard Ratio beschreibt in dieser Analyse das relative Risiko bei einer Erhöhung um ein upper limit of normal des Laborwerts zu versterben. Eine Übersicht über die Hazard Ratio und die Signifikanz der Werte ein und zwei Jahre nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms liefert Tabelle 16.

Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse der Laborparameter unter Adjustierung von Alter, Geschlecht und Restdünndarmlänge

Laborparameter*	Hazard Ratio	Signifikanz
AST n. 1 Jahr	1,160	0,475
AST n. 2 Jahren	3,165	0,030
ALT n. 1 Jahr	1,236	0,279
ALT n. 2 Jahren	2,177	0,011
Bilirubin (gesamt) n.1 Jahr	1,096	0,110
Bilirubin (gesamt) n.2 Jahren	1,222	0,008
gGT n. 1 Jahr	1,203	0,207
gGT n. 2 Jahren	1,054	0,709
AP n. 1 Jahr	2,980	0,680
AP n. 2 Jahren	2,563	0,168
Alb n. 1 Jahr	0,890	0,880
Alb n. 2 Jahren	0,004	0,066

3.3.5 Labordiagnostischer Hepatopathie-Score

Die Laborwerte ergeben, wenn sie zu einem dichotomen Score kombiniert werden, den in Abbildung 30 dargestellten Hepatopathie-Score. Das Überschreiten des zweifachen upper limit of normal des jeweiligen Laborwerts zum Zeitpunkt zwei Jahre nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms ergibt einen Punkt.

Ergebnisse

	<u>< 2 ULN</u>	<u>> 2 ULN</u>
ASAT 2. Jahr	0	+
ALAT 2.Jahr	0	+
Bilirubin 2.Jahr	0	+

Abbildung 30: Definition des Hepatopathie-Scores

Die Klassifikation der Punkteverteilung des Scores wird in der nachfolgenden Abbildung 31 dargestellt.

<u>Hepatopathie-Score</u>	
0-1Punkt:	keine labordiagnostische Hepatopathie
2-3 Punkte:	labordiagnostische Hepatopathie

Abbildung 31: Punktwertung des Hepatopathie-Score

3.3.6 Prävalenz der labordiagnostischen Hepatopathie in der nicht malignen Kohorte

Wird der Hepatopathie-Score auf die Kohorte der nicht malignen Patienten angewendet, so ergibt sich die in Abbildung 28 aufgezeigte Verteilung von labordiagnostischer Hepatopathie in der Kohorte.

Ergebnisse

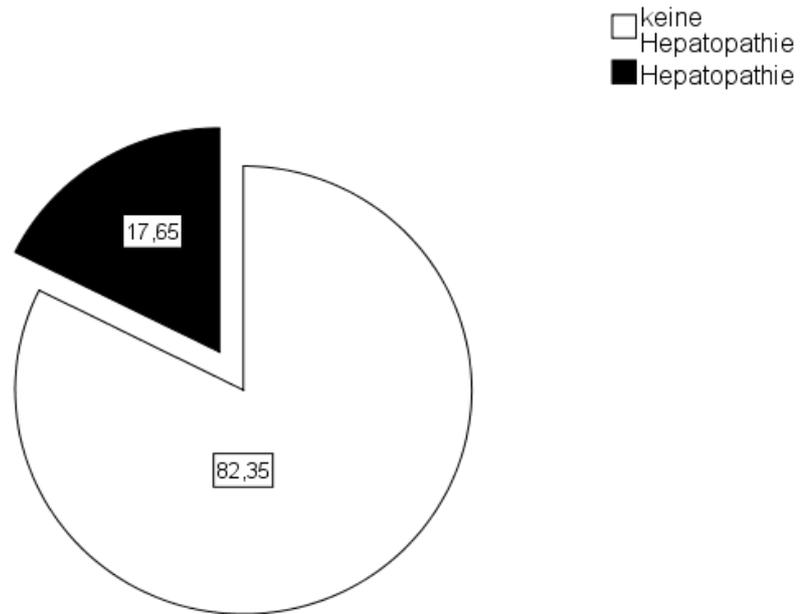


Abbildung 32: Hepatopathie in der nicht malignen Kohorte mit PN (n=80)

Unterteilt nach den drei Kurzdarmtypen findet sich mit 31,3% der größte Patientenanteil mit labordiagnostischer Hepatopathie in der Gruppe der Patienten mit Typ-1-Kurzdarm. Bei Patienten mit einem Typ-2-Kurzdarm beträgt der Hepatopathieanteil 8,3%. Die Aufteilung wird in Abbildung 29 verdeutlicht.

Ergebnisse

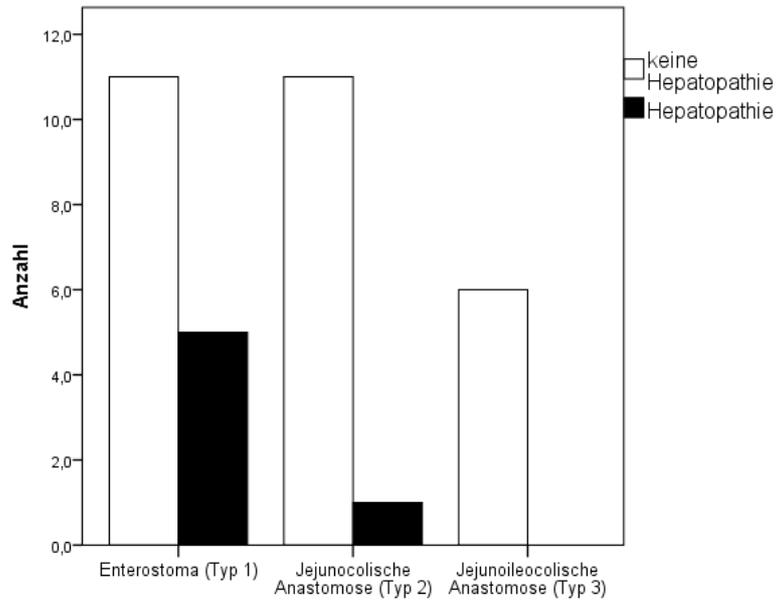


Abbildung 33: Prävalenz der laborchemischen Hepatopathie in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms (n=88)

3.3.7 Überleben der Patienten mit und ohne laborchemische Hepatopathie

Abbildung 30 zeigt das Überleben der Patienten der nicht malignen Kohorte klassifiziert nach dem Hepatopathie-Score.

Ergebnisse

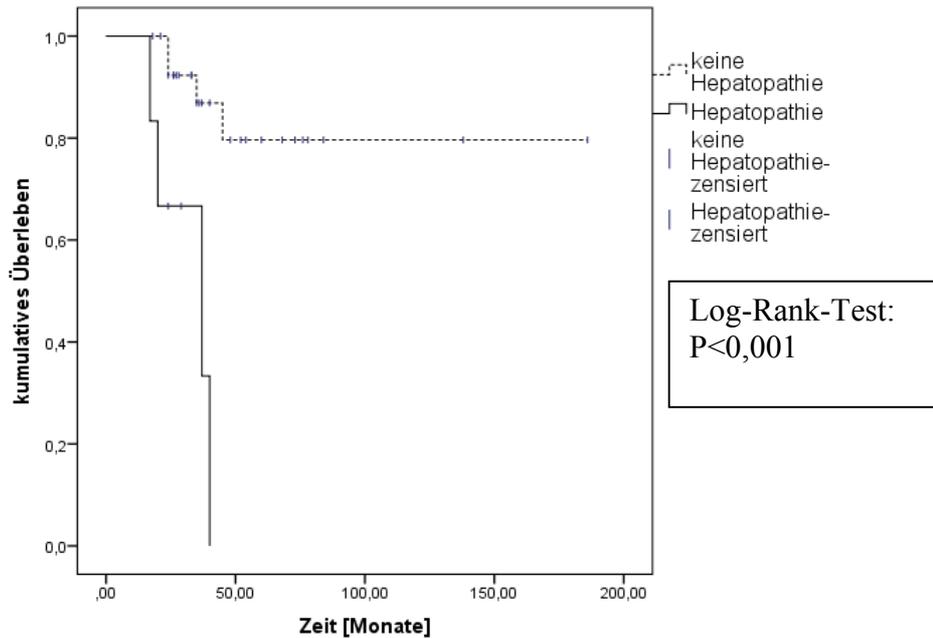


Abbildung 34: Überleben der nicht-malignen Kohorte mit PN abhängig vom Vorliegen einer labordiagnostischen Hepatopathie

3.3.8 Hepatopathie-Score als Prognosefaktor - Stepwise backward Regression und multivariate Cox-Regressionsanalyse

Der erstellte Hepatopathie-Score wurde anschließend in einer Stepwise-backward-Regression und in einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse auf Beeinflussung und Abhängigkeit von weiteren Faktoren untersucht.

Die Stepwise-backward-Analyse berechnete den laborchemischen Hepatopathie-Score mit einer Signifikanz von $p=0,011$ und einer Hazard Ratio von 10,234 als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben der Patienten. Eingeschlossen in diese Analyse waren die folgenden Variablen: Alter, Geschlecht, Restdünndarmlänge größer oder kleiner als 50cm, Vorliegen eines Dünndarmstomas und stattgehabte Katheterinfektionen. Tabelle 17 zeigt die Stepwise backward Analyse mit zugehörigen Signifikanzen und Hazard Ratios.

Tabelle 17: Stepwise backward Analyse zur Klassifikation des Hepatopathie-Scores

Variablen	Signifikanz (p<0,05)	Hazard Ratio	
Step 1	Geschlecht	,748	1,495
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	,384	,965
	Hepatopathie-Score (Klassifikation)	,059	15,440
	Dünndarmstoma (ja/nein)	,606	2,030
	Zentrale Katheterinfektion (ja/nein)	,407	3,128
	Restdünndarm (>50cm / <50cm)	,751	,718
Step 2	Geschlecht	,705	1,600
	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	,246	,959
	Hepatopathie-Score (Klassifikation)	,029	18,664
	Dünndarmstoma (ja/nein)	,626	1,918
	Zentrale Katheterinfektion (ja/nein)	,398	3,210
Step 3	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	,266	,959
	Hepatopathie-Score (Klassifikation)	,031	17,146
	Dünndarmstoma (ja/nein)	,738	1,449
	Zentrale Katheterinfektion (ja/nein)	,430	2,876
Step 4	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	,247	,959
	Hepatopathie-Score (Klassifikation)	,012	20,833
	Zentrale Katheterinfektion (ja/nein)	,446	2,735
Step 5	Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	,324	,967
	Hepatopathie-Score (Klassifikation)	,009	14,189
Step 6	Hepatopathie-Score (Klassifikation)	,011	10,234

In der multivariaten Cox-Regression wurde unter Adjustierung von Alter, Geschlecht, Restdünndarmlänge und stattgehabten Katheterinfektionen für die Punkteverteilung des Hepatopathie-Scores eine Hazard Ratio von 3,167 bei einer Signifikanz von $p=0,029$ berechnet. Das Konfidenzintervall lag bei 1,129 – 8,885. Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse sind in Tabelle 18 aufgeführt. Somit steigt das Risiko zu versterben bei Anstieg des Hepatopathie-Scores um einen Punkt um etwa das Dreifache (Hazard Ratio: 3,167). Diese Risikoerhöhung ist in der Berechnung unabhängig von Alter, Geschlecht, verbleibender Restdünndarmlänge und erfolgten zentralen Katheterinfektionen.

Tabelle 18: Überprüfung der Punkteverteilung des Hepatopathie-Scores im multivariaten Cox-Regressionsmodell

Variable	Hazard Ratio	Signifikanz
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	0,990	0,781
Geschlecht	0,531	0,528
Restdünndarmlänge (cm)	0,979	0,148
Zentrale Katheterinfektionen (ja/nein)	4,012	0,386
<i>Punkteverteilung des Hepatopathie-Scores (0-3 Punkte)</i>	<u>3,167</u>	<u>0,029</u>

4. Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen diskutiert. Hierbei werden insbesondere epidemiologische Aspekte, Daten zur Todesursachenstatistik, zur postoperativen anatomischen Situation, zur PN-Abhängigkeit, zentralen Katheterinfektionen und zu diagnostischen und prognostischen Faktoren der Intestinal failure-associated liver disease (IFALD) in den Mittelpunkt gesetzt.

Hinsichtlich der hier angeführten Studien ist zwischen Studien zum Kurzdarmsyndrom, zu parenteraler Ernährung bei Darmversagen und Studien mit IFALD im Fokus zu unterscheiden. Die Gesamtkohorte dieser Studie stellt mit 142 Patienten (davon 88 Patienten mit nicht maligner Ursache für das KDS) unseres Wissens nach die bisher größte analysierte Kohorte aus Deutschland dar und erweitert somit erheblich die Daten zentrumsbasierter Studien aus Deutschland. Die wohl umfassendste Studie zu prognostischen Faktoren bei Patienten mit nicht malignem KDS aus der internationalen Literatur stammt von der Arbeitsgruppe um Amiot et al. aus dem Jahr 2012 aus Paris, Frankreich. Darin wird eine Kohorte von 268 Patienten mit nicht malignem KDS retrospektiv charakterisiert und analysiert.¹¹ Daten zu 124 Patienten dieser Kohorte wurden im Jahr 1999 schon von Messing et al. veröffentlicht.⁵ Weitere Studien zu heimparenteraler Ernährung, die hier zum Vergleich aufgeführt werden stammen aus Großbritannien und den USA von Llyod et. al (2006) mit 188 Patienten und Scolapio et al. (1999) mit 225 Patienten, sowie von Vantini et al (2003) mit 68 Patienten aus Italien.⁷⁷⁻⁷⁹ Die drei letztgenannten Studien lassen sich jedoch nur bedingt zum Vergleich anführen, da sie erstens auch Patienten mit anderen Ursachen für heimparenterale Ernährung als ein Kurzdarm-Syndrom anführen und zudem teilweise auch Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen einschließen.^{77,78}

Da für die in der vorliegenden Studie durchgeführten Untersuchungen insbesondere die Patienten mit nicht maligner Ursache im Vordergrund stehen, werden diese in der Diskussion vorrangig behandelt.

4.1 Definition des Kurzdarmsyndroms und allgemeine Epidemiologie

Wie in Kapitel 1.3 der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, ist die Grundlage der Definition des Kurzdarmsyndroms in den Publikationen zu diesem Thema nicht einheitlich.² Eine klinisch-funktionelle Definition erscheint insbesondere für die klinische Anwendbarkeit sinnvoll, da sie sowohl die Ursache (ausgedehnte Darmresektion), als auch die Folge (Darmversagen) und die Behandlungsnotwendigkeit (beispielsweise Ernährungstherapie, antidiarrhöische Therapie)

beinhaltet. Die verbliebene Dünndarmlänge mit einem festgesetzten Cut-off-Wert als einzige Grundlage der Definition vernachlässigt sowohl die oben genannten Aspekte, als auch die individuelle intestinale Anpassungsfähigkeit des Patienten, welche die Entwicklung eines CDV maßgeblich mit beeinflusst. Die Klassifikation nach Messing et al.⁵ mit nachfolgender prospektiver Einordnung der Patienten zur Stratifizierung des Managements ist vergleichsweise weniger funktionell angelegt, jedoch aufgrund der aktuellen Studienlage klinisch pragmatisch bis eine funktionelle Einordnung durch Auswertung weiterer Daten möglich wird. Die vorliegende Arbeit orientiert sich an der von der aktuellen S3-Leitlinie zu chronischem Darmversagen empfohlenen Definition (siehe Kapitel 1.3), wobei die verbliebene Restdünndarmlänge maximal 250cm beträgt und 54 Patienten dauerhaft abhängig von parenteraler Ernährung sind.² Dennoch sind die 34 Patienten, welche außerhalb der akuten Phase keine parenterale Ernährung benötigten und diejenigen, welche im Verlauf unabhängig von parenteraler Ernährung wurden („orale Autonomie“¹) in der Kurzdarmsprechstunde über längere Zeiträume therapiebedürftig gewesen und entsprechen somit dieser Definition.

Die Gesamtkohorte dieser Studie besteht aus maligne und nicht maligne erkrankten Patienten. Um prognostische Faktoren und insbesondere eine IFALD, unabhängig von möglichen Einflüssen der malignen Grunderkrankung betrachten zu können, sind diese für die Analyse streng getrennt worden. Dies ist sinnvoll, da die Patienten mit nicht maligner Erkrankungen wesentlich längere Nachbeobachtungszeiten bieten (maligne: 5-JÜR 52,4%; nicht maligne: 5-JÜR 80,7%) und alle dokumentierten Todesursachen in der maligne erkrankten Gruppe (100%) auf eben diese maligne Erkrankung zurückzuführen sind.

So wurden auch Fälle mit maligner Erkrankung in der Vorgeschichte aber mit klinisch zum Erhebungszeitpunkt nicht aktiver maligner Erkrankung trotzdem der malignen Gruppe zugeordnet, da hier eine erneute Aktivität in Zukunft nicht ausgeschlossen werden konnte. In der Studie von Amiot et al hingegen wurden Patienten mit über einen gewissen Zeitraum nicht aktiver maligner Erkrankung auch der nicht malignen Kohorte zugeteilt.¹¹ Das Alter bei Erstdiagnose der hier analysierten Patienten von im Median 47 Jahren ist in der hier vorgestellten Kohorte niedriger (52,5 Jahre bei Amiot et al.¹¹). Die Geschlechterverteilung zeigt in der vorliegenden Studie im Vergleich mit 54,5 % einen nur marginal höheren Frauenanteil (Amiot et al.: 53%¹¹) und ist nahezu ausgeglichen. Die Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in dieser Kohorte werden mit 39,8 % durch mesenteriale Ischämien (venös und arteriell) angeführt, gefolgt von postoperativen Briden (18,2%) und Morbus Crohn (13,6%). Diese Ursachenverteilung ist durchaus vergleichbar mit der anderer Studien. Amiot et al. beschreiben ebenfalls mesenteriale Ischämien als häufigste Ursache in ihrer Kohorte (43%), ebenso bei

Vantini et al. (41%) und Lloyd et al. nennen Morbus Crohn als führend in ihrer Studie (32%) gefolgt von mesenterialen Ischämien (16%).^{11,77,79} Somit ist die hier analysierte Kohorte der Charité Berlin bezüglich der epidemiologischen Grunddaten international gesehen vergleichbar mit den oben genannten Studien.

4.2 Todesfälle und Todesursachen

Mit 15,9% zeigt sich in der nicht malignen Kohorte unserer Studie eine geringere Todesrate als in der Gesamtkohorte der französischen Studie von Amiot et al. (39%) und von Vantini et al. (32,4%).^{11,79} Insbesondere bei Vantini et al. ist dieser Anteil nicht adäquat vergleichbar, da ebenfalls Patienten mit malignen Erkrankungen darin erfasst sind, bei denen wie schon oben diskutiert eine höhere Sterberate wahrscheinlich ist (s. Kapitel 4.). Bei Amiot et al. hingegen zeigt sich eine deutlich höhere Sterberate bei adäquater Vergleichbarkeit mit der hier dargestellten Studie. Dies ist möglicherweise auf das Patientenkollektiv der hier vorgestellten Studie zurückzuführen. Bei den ambulant geführten Patienten ist eine Unterrepräsentation von tatsächlichen Todesfällen eine wahrscheinliche Erklärung.

Die Unterteilung in KDS-assoziierte und nicht-KDS-assoziierte Todesursachen, die in dieser Studie vorgenommen wird, ist im Folgenden zu diskutieren: Eingeschlossen in die KDS-assoziierten Todesursachen sind das akute Leberversagen als Folge einer IFALD, Sepsis/Multiorganversagen als multifaktorielle Folge von langfristiger parenteraler Ernährung und zentralen Katheterinfektionen, Sepsis/ Multiorganversagen unter Immunsuppression und Niereninsuffizienz, jedoch auch Folgeerkrankungen und Komplikationen nach erfolgter Transplantation. Dazu sind einerseits Sepsis/Multiorganversagen nach Multiviszeraltransplantation, sowie die Blutung nach Dünndarmtransplantation zu zählen. Diese zuletzt genannten Todesursachen sind also nur insofern KDS-assoziiert, da sie als Folge der operativen Therapie des Krankheitsbildes entstanden. Dennoch gehören sie zum Risikoprofil eines unter Auslotung aller Möglichkeiten therapierten Kurzdarmsyndroms.

In der Studie der Arbeitsgruppe um Amiot wird eine zusätzliche Klassifizierung von rein HPN-assoziierten Todesursachen durchgeführt. Als HPN-assoziiert wurde Leberversagen und Sepsis angegeben, als KDS-assoziiert Kachexie und metabolische Komplikationen.¹¹ Auch Vantini et al. führen eine ähnliche Unterteilung durch.⁷⁹ In der vorliegenden Studie ist diese Unterteilung aufgrund der anzunehmenden multifaktoriellen Genese der Todesursachen wie Leberversagen oder Sepsis (Folge von KDS und HPN, siehe Kapitel 1.5.1) bewusst nicht vorgenommen worden. Tabelle 19 gibt eine Übersicht zu den relevanten Todesursachen und ihrer Klassifikation an der Charité, sowie in der Studie von Amiot et al. und Vantini et al.

Tabelle 19: Klassifizierung der Todesursachen im Literaturvergleich [%-Anteil an allen Todesursachen)

	KDS-assoziiert	HPN-assoziiert	aufgrund mangelnder HPN-Compliance	IF-assoziiert
<i>Charité, Berlin</i>	84,6%	Nicht vorgenommene Unterteilung	Nicht vorgenommene Unterteilung	Nicht vorgenommene Unterteilung
<i>Amiot et al., Paris¹¹</i>	13%	13%	Nicht vorgenommene Unterteilung	Nicht vorgenommene Unterteilung
<i>Vantini et al., Verona⁷⁹</i>	Nicht vorgenommene Unterteilung	13,6%	13,6%	22,7%

In der Pariser Studie von Amiot et al. werden 26% aller Todesursachen als HPN- und KDS-assoziiert angegeben (13%+13%).¹¹ Dieser Anteil ist verglichen mit dem Anteil der dokumentierten KDS-assoziierten Todesursachen in der hier vorliegenden Studie (84,6%) gering. Es ist davon auszugehen, dass dieser hohe Anteil an der Charité durch den zuvor beschriebenen als sehr stark einzuschätzenden Selektionsbias beeinflusst ist. Zudem ist davon auszugehen, dass Patienten mit schwererem Krankheitsverlauf enger an die ambulante Sprechstunde und die Klinik angebunden waren und somit deren Todesursachen eher dokumentiert wurde. In einer normalen Population ist der Anteil an KDS-assoziierten Todesursachen also wahrscheinlich als geringer anzunehmen. Werden die prozentualen Anteile in Tabelle 19 von Vantini et al. addiert (13,6% + 13,6% + 22,7%) so ergibt sich auch hier letztlich ein Anteil von 49,9% an Todesursachen, deren Ursache beim Darmversagen oder bei Komplikationen der Therapie desselben liegen. Es ist hier ebenfalls von einem vorhandenen Selektionsbias auszugehen. Zusammenfassend lässt sich hier für die vorliegende Studie folgern, dass sich das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie aus Patienten mit intensiver dauerhafter Therapienotwendigkeit zusammensetzt, deren Todesursache im Verlauf aufgrund dieser intensivierten Nachsorge auch gut dokumentiert wurde, und solchen, die einen weniger gravierenden Krankheitsverlauf zeigten. Besonders bei dem zuletzt genannten Anteil ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es zu einer Unterrepräsentation von Todesfällen in der Dokumentation des hier behandelnden Kurzdarmsentrums kam, da nicht jede Hospitalisierung der Patienten durch die geringere Bindung an das Zentrum zu einer Behandlung in demselben führte.

4.3 Prognosefaktoren für das Überleben bei postoperativem Kurzdarmsyndrom

Die Ermittlung von Prognosefaktoren für das Überleben bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom ist ein wesentlicher Schwerpunkt der vorliegenden Studie. Dazu wurde insbesondere der Einfluss der postoperativen anatomischen Situation untersucht. Diese beeinflusst maßgeblich das therapeutische Management und somit mutmaßlich das Outcome.^{11,32} Die Daten zur postoperativen Anatomie der Patienten in der nicht malignen Kohorte ergeben sich hier aus dem Kurzdarm-Typ nach Messing⁵, sowie aus der verbliebenen Restdünndarmlänge. Dabei beinhaltet der Kurzdarm-Typ sowohl die verbliebenen funktionellen Darmabschnitte, als auch das mögliche Vorhandensein eines Dünndarmstomas (s. Kapitel.1.4.1) In der vorliegenden Studie werden die Quellen für die verbliebene Restdünndarmlänge genannt. Die exakte Bestimmung derselben gilt in der aktuellen Literatur als schwierig durchführbar.^{55,56} Als genaueste Art der Bestimmung wird die Messung durch den Operateur während des Eingriffs beschrieben. Von Experten durchgeführte radiologische Verfahren gelten jedoch ebenfalls als vergleichbar exakt.^{55,56} Während der Datenerhebung zu dieser Arbeit konnten 27,1% der Daten zur Restdünndarmlänge aus intraoperativen (7,1%) und radiographischen (Magen-Darmpassage 20%) erfasst werden. Der größte Teil der Informationen stammt aus der Arztbriefdokumentation (61,2%) und der direkten Patientenanamnese (11,7%). Die Informationen aus den Arztbriefdokumentationen bezogen sich größtenteils auf chirurgische Aussagen zur Darmlänge. Durch diese einerseits unterschiedlichen zu Grunde liegenden und andererseits unklaren Messverfahren ist die erhobene Restdünndarmlänge kritisch zu betrachten. Eine prospektiv geführte Studie oder eine zentrumsübergreifende standardisierte klinische Dokumentation in der Zukunft könnte diese Ungenauigkeit durch ein einheitliches und somit vergleichbareres Messprinzip aufheben.

In der nachfolgenden Tabelle 20 wird die postoperative anatomische Situation der nicht malignen Patienten dieser Studie mit der Kohorte von Amiot et al. verglichen.

Tabelle 20: Vergleich der postoperativen anatomischen Situation in Berlin und Paris

KDS-Typ	Charité Berlin	Amiot et al.¹¹ Paris
I	49 %	18 %
II	25 %	67 %
III	26 %	15 %
Restdünndarm Median [cm]		
KDS –Typ-I	80 (10-200)	84 (0-150)
KDS –Typ-II	47,5 (10-200)	65 (0-150)
KDS-Typ-III	90 (10-240)	70 (5-150)

Prozentual weist die hier analysierte nicht maligne Kohorte einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem Enterostoma (Typ 1) sowie einen höheren Anteil an Patienten mit einem Kurzdarm-Typ-3 auf. Bei Amiot et al. überwiegt hingegen der Anteil an Patienten mit einem Kurzdarm-Typ-2.¹¹ Auch hier zeigt sich der schon zuvor beschriebene Selektionsbias. Die Kohorte ist also nicht in allen Anteilen mit der von Amiot et al. vergleichbar. An der Charité erfolgte die Erfassung und Anbindung der Patienten an die gastroenterologische Sprechstunde in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der chirurgischen Klinik und dem Transplantationszentrum. Somit wurden viele frisch operierte Patienten mit einem Kurzdarm-Typ 1 frühzeitig internistisch angebunden. Dies gilt ebenfalls für Patienten mit verhältnismäßig schlechter Prognose bei Kurzdarm-Typ 1 und nur kurzer Überlebensdauer. Dies ist als Einflussfaktor hinsichtlich des hohen Prozentsatzes an Patienten mit einem Kurzdarm-Typ 1 (49%) in Berlin zu werten. Um eine adäquaten und unkomplizierte interdisziplinäre Weiterbehandlung der Patienten nach stationärem Aufenthalt zu gewährleisten und zur Erfassung von Daten dieser Patienten ist dieses Konzept einer ambulanten Betreuung zu empfehlen.

Populationsbasierte Daten zur postoperativen Anatomie existieren unseres Wissens nach bisher nicht, so dass hier ein Vergleich nicht durchgeführt werden kann. Amiot et al. schließen nur Patienten mit einer Dünndarmlänge von unter 150 cm in ihre Untersuchung ein, wohingegen sich die vorliegende Studie wie schon weiter oben diskutiert an der durch die S3-Leitlinie zu Chronischem Darmversagen empfohlenen klinisch-funktionellen Definition orientiert und somit keinen genauen cut-off-Wert bezüglich der Dünndarmlänge als Einschlusskriterium festlegt. Einbezogen wurden Patienten mit verbliebener Restdünndarmlänge von bis zu 250cm und nachfolgendem Kurzdarmsyndrom. Dies begründet die größere Spannweite der Dünndarmlänge wie oben in Tabelle 20 ersichtlich.

Hinsichtlich des Überlebens zeigt sich in dieser Kohorte besonders das Vorliegen eines Dünndarmstomas (KDS-Typ 1) als prognostisch relevantes Merkmal ($p=0,009$). Auch Amiot et al. berechnen in einer multivariaten Analyse das Vorliegen eines Dünndarmstomas als hochrelevanten negativen Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens ($p=0,006$).¹¹ Dies mag darin begründet sein, dass operativ schwerere und kompliziertere Krankheitsverläufe mit per se geringerer Lebenserwartung eher zur Anlage eines Stomas führen und klinisch einen akuterem und komplikationsbehafteten Verlauf wahrscheinlich machen. Zudem ist von einem höheren Flüssigkeitsverlust über ein Dünndarmstoma und mangelnder Resorptionskapazität durch den ausgeschalteten Darm aboral des Stomas (sofern vorhanden) und somit von einer erschwerten und komplikationsbehafteteren Ernährungssituation dieser Patientengruppe auszugehen.⁸⁰ Die verbliebene Restdünndarmlänge bietet interessanterweise allenfalls einen Trend als Prognosefaktor für das Überleben. Hier ist insbesondere eine Länge von 50cm Restdünndarm als Trennwert zu nennen ($p=0,065$). Vantini et al. berechnen eine Restdünndarmlänge von weniger als 50cm jedoch in ihrer Kohorte als signifikant ungünstigen Prognosefaktor ($p<0,05$).⁷⁹ Die Darmlänge besitzt in der hier analysierten Gruppe wiederum einen signifikant höheren Einfluss auf die Prognose zur Abhängigkeit von parenteraler Ernährung (siehe Kapitel 4.4). Grundsätzlich zeigt sich in diesen Daten die gesamte Komplexität eines Kurzdarmsyndroms mit nachfolgendem Darmversagen. Alle hier erwähnten Studien zeigen, dass die postoperative anatomische Situation deutlichen Einfluss auf die Überlebensprognose der Patienten aufweist, jedoch nicht alleine dazu ausreicht, um eine fundierte Prognoseeinschätzung für den Patienten zu geben. In den folgenden Kapiteln werden als weitere relevante Einflussfaktoren die Daten zu parenteraler Ernährung und Komplikationen diskutiert.

4.4 Abhängigkeit von parenteraler Ernährung

Im weiteren Fokus der hier durchgeführten Analyse standen die Charakterisierung sowie die Ermittlung von prognostischen Faktoren für PN-Abhängigkeit der erfassten Patienten. Die hier analysierte nicht maligne Patientenkohorte zeigte einen Anteil an permanenter PN-Abhängigkeit von 68%, die Pariser Studie von Amiot et al nur von 46%, Vantini et al. aus Verona beschreiben einen Anteil von 79,4% zum Beginn der Patientenbeobachtung.^{11,79} Tabelle 21 zeigt die durchschnittliche Darmlänge und die Verteilung auf die Kurzdarm-Typen nach Messing je nach PN-Status beim letzten Patientenkontakt im Vergleich zur französischen Studie⁵:

Tabelle 21: Darmlänge und PN-Status im Literaturvergleich

	<i>Charité, Berlin</i>	<i>Amiot et al, Paris</i>
Dauerhaft abhängig	68 % (54 pts)	46 % (124 pts)
• KDS-Typ I	35%	26 %
• KDS-Typ II	13%	67 %
• KDS-Typ III	20%	23 %
- Darmlänge (Mittelwert)	75 cm	53 cm
Nicht dauerhaft abhängig	26 % (21 pts)	54 % (144 pts)
• KDS-Typ I	14 %	8 %
• KDS-Typ II	9 %	66 %
• KDS-Typ III	4 %	23 %
- Darmlänge (Mittelwert)	80,5 cm	91 cm

Als Einflussfaktor hat auch hier die postoperative anatomische Situation der Patienten einen großen Stellenwert. Während die Unterscheidung nach den 3 Kurzdarm-Typen nach Messing keinen signifikanten Einfluss auf die PN-Abhängigkeit in der vorliegenden Kohorte hat, so zeigt das Vorhandensein eines Dünndarmstomas einen leichten Trend zu vermehrter Abhängigkeit ($p=0,212$). Einen statistisch signifikanten Einfluss übt eine verbleibende Restdünndarmlänge von unter 50cm auf die vermehrte PN-Abhängigkeit aus ($p=0,016$). Dies ist in der vorliegenden Kohorte somit die relevanteste Größe der postoperativen anatomischen Situation zur Prognoseabschätzung einer möglichen dauerhaften PN-Abhängigkeit. Amiot et al. berechnen in ihrer Kohorte einen signifikanten Einfluss zu geringerer PN-Abhängigkeit bei einer verbliebenen Restdünndarmlänge von über 75cm ($p=0,001$).¹¹ Die Restdünndarmlänge stellt hier ihre große Bedeutung für die resorptive Kapazität des Gastrointestinaltraktes unter Beweis. Sie ist dem Kurzdarm-Typen hinsichtlich der Notwendigkeit zu parenteraler Ernährung in der hier analysierten Kohorte prognostisch überlegen. Auch Messing et al. sehen hier einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen der Dünndarmlänge und der Abhängigkeit von parenteraler Ernährung.⁵ Lloyd et al. veröffentlichten im Jahr 2006 eine Studie zu 188 Patienten mit Abhängigkeit von parenteraler Ernährung. Hier zeigte sich lediglich ein statistischer Trend zu vermehrter PN-Abhängigkeit bei verminderter Restdünndarmlänge.⁷⁷ Jedoch erscheint hier der angeführte Vergleich auch nur bedingt möglich da Lloyd et al. im Gegensatz zu Messing und der hier vorliegenden Studie nicht ausschließlich Patienten mit Kurzdarmsyndrom einbezogen.^{5,77}

4.5 Katheterinfektionen

Zentrale Katheterinfektionen stellen eine häufige und lebensbedrohliche spezifische Komplikation der heimparenteralen Ernährung dar.⁶⁵ In der vorliegenden Kohorte ist bei 69,3% der Patienten mit Informationen zu Katheterinfektionen mindestens 1 Katheterinfektion zu verzeichnen gewesen. Vantini et al. berichten von 63 % ihrer Patienten, die mindestens 1 Kathetersepsis durchliefen.⁷⁹ Die hohen Zahlen belegen das hohe Risiko für diese Komplikation unter parenteraler Ernährung und weisen auf die Wichtigkeit einer fachgerechten Behandlung der zentralen Venenzugänge hin. Die hohe Relevanz dieser Aussage wird erneut bestätigt, da sich ein signifikanter Unterschied in der geschätzten Überlebensrate mit und ohne dokumentierte Katheterinfektionen ($p=0,022$) zeigt. Bemerkenswert ist hier der Vergleich zwischen Patienten mit einem Kurzdarm-Typ-1 und einem -Typ-2. In beiden Gruppen war der Anteil an Patienten mit mindestens 1 dokumentierten Katheterinfektion in etwa gleich groß (Typ1: 74,4% ; Typ 2: 73,7%). Die dauerhafte Abhängigkeitsrate von PN und das damit anzunehmende erhöhte Risikopotential⁶⁵ überwiegt jedoch bei Patienten mit einem Kurzdarm-Typ-1 (Typ 1: 35% dauerhaft PN-abhängig; Typ 2: 13%). Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die Dauer der PN-Abhängigkeit in beiden Gruppen. Sie ist bei Patienten mit einem Kurzdarm-Typ-1 im Median wesentlich niedriger als in der Vergleichsgruppe (Typ 1: 17 Monate; Typ 2: 48 Monate). Diese Fakten erklären sich wiederum durch die geringere Überlebensrate bei Patienten mit Kurzdarm-Typ-1 versus Kurzdarm-Typ-2 ($p=0,010$). Somit ist sowohl die notwendige Intensität von PN (vorübergehend vs. dauerhaft; Häufigkeit der PN/Woche) als auch die Gesamtdauer der Notwendigkeit zur parenteralen Ernährung sehr wahrscheinlich als relevanter Risikofaktor für zentrale Katheterinfektionen zu werten.

4.6 Darmversagen-assoziierte Hepatopathie und Hepatopathie-Score

Die IFALD (oft auch als Parenteral nutrition-associated liver disease, PNALD, bezeichnet) hat einen hohen Stellenwert als lebensbedrohliche Langzeitkomplikation bei CDV.^{3,70,76,81-86} Die Prävention aber auch frühzeitige Diagnostik ermöglicht es mittels einer therapeutischen Reaktion die Überlebensprognose von Patienten mit CDV nachhaltig zu verbessern. Die Marker zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung einer IFALD oder auch der oft in diesem Zusammenhang genannten PNALD variieren in der aktuellen Literatur jedoch stark. Es existieren sowohl labordiagnostische als auch bildgebende Marker und Indikatoren. Die uneinheitliche Definition einer IFALD begrenzt die Aussagekraft vieler klinischer Studien zu dieser Erkrankung. Besonders eine Erhöhung des Serum-Bilirubins wird dabei häufig als Marker genutzt.⁸⁷ Tabelle 22 zeigt eine Übersicht zu nicht-invasiven Indikatoren einer IFALD oder PNALD in bisher

durchgeführten Studien. Der Großteil dieser Studien behandelt bisher rein pädiatrische Patientenkollektive. Aufgrund der Unreife und höheren Sensitivität insbesondere der neonatalen Leber sind die Parameter vermutlich nicht unmittelbar auf Erwachsene übertragbar ⁶⁴:

Tabelle 22: Marker/Indikatoren einer Hepatopathie in der aktuellen Literatur

	Marker/ Indikator
<i>Cowles et al., 2009</i> ⁸¹	<u>IFALD bei Kindern: Gesamtes Bilirubin</u> mit Trennwert bei > 2mg/dl ,wiederholt gemessen
<i>Xu et al., 2011</i>	<u>PNALD bei Erwachsenen: Direktes Bilirubin > 2mg/dl unter parenteraler Ernährung</u>
<i>Raphael et al., 2012</i> ⁷³	<u>PNALD bei Kindern: Direktes Bilirubin > 2mg/dl</u> in 2 aufeinander folgenden Wochen ohne andere bekannte zugrunde liegende Erkrankung
<i>Lee et al., 2015</i> ⁷²	<u>IFALD bei Kindern: Direktes Bilirubin > 2mg/dl</u> in 2 aufeinander folgenden Wochen ohne andere bekannte zugrunde liegende Erkrankung
<i>Kahn et al., 2015</i> ⁸⁸	<u>IFALD bei Kindern: Direktes Bilirubin > 2mg/dl</u> in 2 aufeinander folgenden Wochen ohne andere bekannte zugrunde liegende Erkrankung

Aufgrund dieser voneinander abweichenden Nachweismediatoren, stellte sich die dringende Frage nach einem einheitlichen diagnostischen und prognostischen Score für eine IFALD, welche zusätzlich zu Bilirubin weitere Laborparameter wie z.B. Serumtransaminasen auf deren Sensitivität hinsichtlich einer IFALD überprüft. O’Conner et al. beschrieben 2011 den AST/Thrombozyten-Ratio Index als zum Nachweis einer Progression der Leberfibrose bei einer IFALD anwendbaren prädiktiven Marker.⁸⁹ Die Darstellung und Langzeitanalyse der Laborparameter in der vorliegenden Studie (AP, gGT, AST, ALT, Gesamtes Bilirubin, Albumin und Kreatinin) versucht die bisher vernachlässigten Diagnosedefinition zu spezifizieren und somit auf lange Sicht eine frühzeitige therapeutische Reaktion zu ermöglichen. In der nachfolgenden multivariaten Analyse stellten sich bei einem Zeitpunkt von 2 Jahren nach Erstdiagnose das Gesamt-Bilirubin (p=0,008, HR=1,222), aber auch AST (p=0,030, HR=3,165) und ALT (p=0,011, HR=2,177) als prognostische Marker heraus. Interessant ist hier neben der bisher unseres Wissens für Erwachsene nicht beschriebenen Bedeutung von Serum-Transaminasen der Zeitpunkt der Laborparametererhebung. Dieser liegt bei 2 Jahren nach Erstdiagnose des Kurzdarmsyndroms, also zu Beginn der Stabilisationsphase (siehe Kapitel 1.4.2).¹ Dies bedeutet, dass der Zeitpunkt zu dem eine prognostische Aussage zu einer bestehenden IFALD in der vorliegenden Kohorte getroffen werden kann mit dem Zeitpunkt des Erreichens der maximal möglichen Darmrehabilitation des Patienten nach Erstdiagnose zusammenfällt. Ursächlich sind hier möglicherweise große Schwankungen der Laborparameter in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose aufgrund von perioperativem Stress, möglichen

Diskussion

perioperativen Infektionen, Dehydratation, Malnutrition und neu angesetzter parenteraler Ernährung. Es ist also in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv davon auszugehen, dass erst nach Überstehen der Hypersekretions- und Adaptationsphase² tatsächlich dauerhafte Veränderungen der Leber labordiagnostisch demaskiert werden, die langfristigen prognostischen Wert besitzen. Neu ist die prädiktive Bedeutung der Serum-Transaminasen AST und ALT bezüglich der IFALD, die sich in dieser Kohorte bestätigt. Für AP und gGT trifft dies überraschenderweise in dieser Studie nicht zu, obwohl die IFALD als Hepatopathie mit ausgeprägtem cholestatischem Aspekt⁶⁴ beschrieben wird.

Die Konstruktion eines Hepatopathie-Scores aus den beschriebenen signifikanten Parametern sollte den hier erworbenen Erkenntnissen eine einfach durchführbare klinische Anwendungsmöglichkeit bieten. Dazu wurde in einer umfangreichen Analyse die Erhöhung des ULN der prognostisch relevanten Laborwerte in Kaplan-Meier-Analysen auf das Überleben der Patienten bezogen. Die höchste Aussagekraft wurde bei einer 2-fachen Erhöhung von mindestens 2 der 3 Laborwerte auffindig gemacht. Dies führte zur Punkteverteilung des Scores (siehe Abb. 30 und 31), welche in der Analyse ebenfalls an die Überlebensprognose gekoppelt wurde (0-1 Punkt: keine labordiagnostische IFALD / 2-3 Punkte: labordiagnostische IFALD). In dieser Analyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der geschätzten Überlebensrate zwischen Patienten mit und ohne laborchemische Hepatopathie ($p < 0,001$) (siehe Abb.34).

In der Stepwise-backward Regression und in der multivariaten Analyse bestätigte sich die prognostische Relevanz des IFALD-Scores und seiner Punkteverteilung. In der Cox-Regressionsanalyse wird deutlich, dass sich die Wahrscheinlichkeit zu Versterben bei Anstieg des Scores um einen Punkt für den Patienten in etwa verdreifacht ($p = 0,029$; Hazard Ratio = 3,167).

Die hier als prognostisch relevant untersuchten Laborwerte (AST, ALT, gesamtes Bilirubin) stellen die Folge einer (frühen) Leberschädigung dar, jedoch nicht die Ursache. Die Serum-Transaminasen (AST,ALT) und insbesondere ALT gilt als spezifischer Marker für eine hepatozelluläre Nekrose ohne dass jedoch auf die Ursache der Nekrose geschlossen werden kann.^{90,91} Somit kann der beschriebene Score keine weiteren Kenntnisse über die Genese der IFALD liefern. Dennoch ist die frühzeitige Beteiligung der Transaminasen neu und beachtenswert. In Zusammenschau der Ergebnisse zu prognostisch relevanten Faktoren in dieser Studie ist die These einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung zu unterstützen, da keiner der untersuchten Faktoren unabhängig für sich allein betrachtet werden kann.^{4,92} Die Komplexität der Erkrankung und die multifaktorielle Interaktion zeigt sich auch im oben angeführten Vergleich der postoperativen Situation und der dazu in Beziehung gesetzten PN-Abhängigkeit.

Diskussion

Die Interaktion zwischen Daten zu postoperativer Anatomie, PN-Abhängigkeit und Komplikationen wie zentralen Katheterinfektionen ist nachvollziehbar.

Die hier vorgestellte Studie ist in erster Linie mit der schon mehrfach zitierten Studie von Amiot et al. vergleichbar.¹¹ Es erfolgte eine vergleichbare retrospektive Datenauswertung mit uni- und multivariaten statistischen Analysen zu einzelnen Faktoren und deren Auswirkung auf das outcome (siehe Kap 2). Die Limitation der hier dargestellten Studie liegt in erster Linie in dieser retrospektiven Auswertung der Patientendaten. Es wurde ein umfangreicher Datenpool an bestehenden Patienten- und Krankheitsinformationen ausgewertet. Hier wurde streng auf die tatsächliche Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu den einzelnen Patienten vor der Analyse geachtet, was jedoch in der Folge bedeutete, dass vorhandene Daten teilweise nicht ausgewertet werden konnten, weil sie nicht adäquat und objektiv vergleichbar waren. Dies betrifft die Ergebnisse bildgebender Verfahren wie Computertomografien, Fibroscan und Ultraschallbefunde, jedoch genauso die pathologischen Ergebnisse von Leberpunktionen. Hier lagen zwar Befunde vor, jedoch bestand keine einheitliche Klassifikation zu Steatose, Fibrose und Zirrhose. Ein Vergleich wie bei einer prospektiven Studie wie der von Xu et al. mit Vergleich von Gewebehistologien war somit nicht möglich.⁷⁰ Weiterhin konnte retrospektiv keine Analyse zu den Laborwerten von direktem Bilirubin aufgrund von inkompletten Daten durchgeführt werden. Daten bezüglich der Kalorienaufnahme über parenterale Ernährung reichten nicht aus, um sie in die Analysen bezüglich einer Genese der IFALD einfließen zu lassen. Die Durchführung einer prospektiven klinischen Studie ist hier wünschenswert.

Diese Studie ist ebenfalls in ihrer Validität mit der oben genannten und mehrfach zitierten Studie um die Arbeitsgruppe von Vantini et al. vergleichbar.⁷⁹ Sie ist jedoch spezifischer auf ein Kollektiv von Kurzdarmpatienten und die Trennung von maligne und nicht malignen Fällen ausgerichtet. Durch diese strikte Trennung im Vergleich zu Vantini et al. war die Entwicklung des IFALD-Scores als prognostischer Faktor sinnvoll.

Die hier vorgestellte Studie nutzt die Auswertung der Daten bezüglich des Langzeitoutcomes erstmals, um mittels des IFALD-Scores eine klinische Anwendbarkeit aus retrospektiv ausgewerteten Patientendaten bezüglich der IFALD zu extrahieren. Die Aussagekraft des hier beschriebenen IFALD-Scores erreicht selbstverständlich ihre wissenschaftlichen Grenzen. Da die Studie retrospektiv durchgeführt wurde ist ein Abgleichen des Scores mit pathologischen Befunden anhand von Leberbiopsien oder Posttransplantationspräparaten bisher an unserer Klinik nicht möglich gewesen. Die prospektive Durchführung einer solchen Analyse ist geplant. So wurde der Hepatopathie-Score hier auf das Gesamt-Überleben der Patienten bezogen. Die Rate an vollständigem Leberversagen liegt hier nur bei 23% unter den dokumentierten

Diskussion

Todesursachen. Dies bedeutet nicht, dass eine IFALD bei anderen Todesursachen wie Multiorganversagen in der Pathogenese außer Acht zu lassen ist. Auch hier erscheint eine Beteiligung im Rahmen einer Multimorbidität wahrscheinlich. Weitere prospektive Studien sind hier wünschenswert. Erstmalig bietet der in dieser Studie erstellte Hepatopathie-Score jedoch eine wissenschaftlich fundierte Grundlage zur regelmäßigen Surveillance einer IFALD im Klinikalltag, dessen Aussagekraft in weiteren Studien zu gewichten und zu überprüfen sein wird. Da diese Studie monozentrisch an einem auf die Therapie des Kurzdarmsyndroms spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde, ist wie schon mehrfach aufgezeigt bei der Zusammensetzung im Gegensatz zu einer populationsbasierten Studie von einem erheblichen Selektionsbias auszugehen. Dies ist darin begründet, dass ein spezialisiertes Zentrum gezielt Zuweisungen mit dem seltenen Krankheitsbild aus der weiteren Umgebung erhält und somit nicht die durchschnittlichen Daten einer normalen Population widerspiegelt. Durch die zentralisierte Behandlung vieler Patienten mit diesem Krankheitsbild wird jedoch auch eine einheitliche und damit besser vergleichbare Datenerhebung im Rahmen einer zentrumsbasierten Studie möglich. Aufgrund des oben erwähnten Selektionsbias sind die Ergebnisse der vorliegenden Studien nur eingeschränkt auf andere Kohorten und Populationen mit diesem Krankheitsbild zu transponieren, eine multizentrische Datenerhebung und -analyse wäre zur Bestätigung sinnvoll. Eine prospektive Datenerhebung ist jedoch bei Krankheitsbildern mit nur sehr geringer Inzidenz schwierig zu gestalten.

6. Literaturverzeichnis

1. Pape UF, Weylandt K, Knappe-Drzikova B, Gerlach U, Pascher A. Kurzdarmsyndrom und Darmversagen: Diagnostik und Therapie. Aktuelle Ernährungsmedizin 2013;38:132-46.
2. Lamprecht G PU, Witte M, Pascher A. S3-Leitlinie Chronisches Darmversagen. Aktuelle Ernährungsmedizin 2014.
3. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. Gastroenterology 2006;130:S16-28.
4. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology 2006;130:S70-7.
5. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. Gastroenterology 1999;117:1043-50.
6. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Loschen K, Weylandt KH, Sturm A, Pascher A, Pape U-F. "Determinants of long-term outcome in patients with intestinal failure" [Posterpräsentation]. 35. Kongress der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism09/2013.
7. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Weylandt K, Sturm A, Pascher A, Pape U. „Determinants of long-term outcome in patients with intestinal failure“. United European Gastroenterology Week. Berlin10/2013.
8. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Weylandt K, Sturm A, Wiedenmann B, Pascher A, Pape U. „Hepatopathie bei chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung: Langzeit-Outcome und Prognosefaktoren“. 69 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten; 10/2014; Leipzig.
9. Krafft T, Muckelbauer R, Gerlach U, Karber M, Weylandt K, Wiedenmann B, Neuhaus P, Müller-Nordhorn J, Pascher A, Pape U. „Hepatopathy in chronic intestinal failure and parenteral nutrition: outcome and prognostic factors“. United European Gastroenterology Week; 10/2014; Wien.
10. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Weylandt K, Sturm A, Wiedenmann B, Pascher A, Pape U. „Postoperatives Kurzdarmsyndrom und Komplikationen im Langzeitverlauf: „Charakterisierung von Prognosefaktoren und Identifikation von Risikofaktoren für Darmversagen-assoziierte Hepatopathie“ [Posterpräsentation]. DGVS Nürnberg2013.

11. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2013;32:368-74.
12. von Websky MW, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G, Fimmers R, Kalff JC, Schafer N. [Short bowel syndrome in Germany. Estimated prevalence and standard of care]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2014;85:433-9.
13. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-34.
14. Nightingale J, Woodward JM, Small B, Nutrition Committee of the British Society of G. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006;55 Suppl 4:iv1-12.
15. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C, Forbes A, Gabe S, Gillanders L, Holst M, Jeppesen PB, Joly F, Kelly D, Klek S, Oivind I, Olde Damink S, Panisic M, Rasmussen HH, Staun M, Szczepanek K, Van Gossum A, Wanten G, Schneider SM, Shaffer J, the Home Artificial N, Chronic Intestinal F, the Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of E. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2014.
16. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991;32:1321-3.
17. Demling L. *Klinische Gastroenterologie*: in 2 Bänden. 3. Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 1996.
18. Fritsch H, Kühnel W. *Taschenatlas der Anatomie* in 3 Bänden. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag.
19. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas der Physiologie*. 6 ed. Stuttgart - New York: Thieme Verlag 2003.
20. Helander HF, Fandriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014;49:681-9.
21. Vaupel P. *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
22. Fleming C, Remington M. *Intestinal failure*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.
23. Beath S, Pironi L, Gabe S, Horslen S, Sudan D, Mazeriegos G, Steiger E, Goulet O, Fryer J. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation* 2008;85:1378-84.

24. Ding LA, Li JS. Intestinal failure: pathophysiological elements and clinical diseases. *World journal of gastroenterology* : WJG 2004;10:930-3.
25. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, Chapman-Kiddell C, Hardy G, Hope J, Smith R, Strauss B, Russell D, Australasian Society of P, Enteral N. AuSPEN clinical practice guideline for home parenteral nutrition patients in Australia and New Zealand. *Nutrition* 2008;24:998-1012.
26. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004;38:250-69.
27. Irving M. Intestinal failure. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2000;15 Suppl:G26-9.
28. Jeejeebhoy KN. The etiology and mechanisms of intestinal failure. New York: CRC Press; 2005.
29. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000;46:701-6.
30. Kocoshis SA, Beath SV, Booth IW, Garcia Oliva CA, Goulet O, Kaufman SS, Lai HS, Luque C, Ohtsuka Y, North American Society for Gastroenterology H, Nutrition. Intestinal failure and small bowel transplantation, including clinical nutrition: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004;39 Suppl 2:S655-61.
31. Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;24:19-31.
32. Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006;130:S43-51.
33. Nightingale JMD. Definition and classification of intestinal failure. London: Greenwich Medical Media Limited; 2001.
34. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clinical gastroenterology and hepatology* : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2006;4:6-10.
35. Shaffer J. Intestinal failure: definition on service development. *Clinical Nutrition* 2002.
36. Fishbein TM. Intestinal transplantation. *The New England journal of medicine* 2009;361:998-1008.
37. Gardiner KR. Management of acute intestinal failure. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2011;70:321-8.

38. Krawinkel MB, Scholz D, Busch A, Kohl M, Wessel LM, Zimmer KP. Chronic intestinal failure in children. *Deutsches Arzteblatt international* 2012;109:409-15.
39. Murray JS, Mahoney JM. An integrative review of the literature about the transition of pediatric patients with intestinal failure from hospital to home. *Journal for specialists in pediatric nursing : JSPN* 2012;17:264-74.
40. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, Bond G, Gupte G, Pertkiewicz M, Steiger E, Forbes A, Van Gossum A, Pinna AD, Home Artificial N, Chronic Intestinal Failure Working Group of E. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr* 2012;31:831-45.
41. Rudolph JA, Squires R. Current concepts in the medical management of pediatric intestinal failure. *Current opinion in organ transplantation* 2010;15:324-9.
42. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, Rhee S, Sudan D, Mercer D, Martinez JA, Carter BA, Soden J, Horslen S, Rudolph JA, Kocoshis S, Superina R, Lawlor S, Haller T, Kurs-Lasky M, Belle SH, Pediatric Intestinal Failure C. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *The Journal of pediatrics* 2012;161:723-8 e2.
43. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, Jeppesen P, Moreno J, Hebuterne X, Pertkiewicz M, Muhlebach S, Shenkin A, Van Gossum A, Espen. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009;28:467-79.
44. Scott NA, Leinhardt DJ, O'Hanrahan T, Finnegan S, Shaffer JL, Irving MH. Spectrum of intestinal failure in a specialised unit. *Lancet* 1991;337:471-3.
45. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *The British journal of surgery* 2006;93:1045-55.
46. Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. *Seminars in pediatric surgery* 2010;19:50-8.
47. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2013;28:307-16.
48. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013;56:118-26.
49. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2003;17:879-93.

50. Van Gossum A, Vahedi K, Abdel M, Staun M, Pertkiewicz M, Shaffer J, Hebuterne X, Beau P, Guedon C, Schmit A, Tjellesen L, Messing B, Forbes A, Group E-HW. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2001;20:205-10.
51. Association AG. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1105-10.
52. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:S5-S15.
53. Klein S. A primer of nutritional support for gastroenterologists. *Gastroenterology* 2002;122:1677-87.
54. Tappenden KA. Emerging therapies for intestinal failure. *Archives of surgery* 2010;145:528-32.
55. Nightingale JM, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Length of residual small bowel after partial resection: correlation between radiographic and surgical measurements. *Gastrointestinal radiology* 1991;16:305-6.
56. Shatari T, Clark MA, Lee JR, Keighley MR. Reliability of radiographic measurement of small intestinal length. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2004;6:327-9.
57. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000;119:1496-505.
58. Luo M, Fernandez-Estivariz C, Manatunga AK, Bazargan N, Gu LH, Jones DP, Klapproth JM, Sitaraman SV, Leader LM, Galloway JR, Ziegler TR. Are plasma citrulline and glutamine biomarkers of intestinal absorptive function in patients with short bowel syndrome? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2007;31:1-7.
59. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr* 2010;29:235-42.
60. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional M. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *German medical science : GMS e-journal* 2009;7:Doc17.
61. Pascher A, Klupp J, Schulz RJ, Kohler S, Junge G, Sauer IM, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Guckelberger O, Nussler NC, Dignass A, Langrehr JM, Neuhaus P. [Clinical results of

intestinal and multivisceral transplantation at the Charite, Berlin. A case series]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2005;130:387-92.

62. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal mucosal adaptation. *World journal of gastroenterology* : WJG 2006;12:4614-27.

63. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, Gabe S, Hebuterne X, Gambarara M, Gottrand F, Cuerda C, Thul P, Messing B, Goulet O, Staun M, Van Gossum A, Home Artificial N, Chronic Intestinal Failure Working Group of the European Society for Clinical N, Metabolism. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011;60:17-25.

64. Nightingale JMD. Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003;17:907-29.

65. Bozzetti F. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clinical Nutrition* 2002;21:475-85.

66. Barrera R, Schattner M, Gabovich N, Zhang J, Saeed M, Genao A, Khvatyuk O, Simon N, Sepkowitz K. Bacteremic episodes and copper/zinc ratio in patients receiving home parenteral nutrition. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2003;18:529-32.

67. Buchman AL, Moukarzel A, Goodson B, Herzog F, Pollack P, Reyen L, Alvarez M, Ament ME, Gornbein J. Catheter-related infections associated with home parenteral nutrition and predictive factors for the need for catheter removal in their treatment. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 1994;18:297-302.

68. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Current opinion in organ transplantation* 2009;14:256-61.

69. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, Hartman C, Hojsak I, Kolacek S, Puntis J, Shamir R. Intestinal Failure - Associated Liver Disease. A Position Paper By The ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014.

70. Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr* 2012;31:217-23.

71. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology* 1999;94:2467-74.

72. Lee S, Park HJ, Yoon J, Hong SH, Oh CY, Lee SK, Seo JM. Reversal of Intestinal Failure-Associated Liver Disease by Switching From a Combination Lipid Emulsion Containing Fish Oil to Fish Oil Monotherapy. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2015.
73. Raphael BP, Duggan C. Prevention and treatment of intestinal failure-associated liver disease in children. *Seminars in liver disease* 2012;32:341-7.
74. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, Yonemitsu K, Higurashi T, Takahashi H, Kobayashi N, Kirikoshi H, Abe Y, Inamori M, Kubota K, Saito S, Tamano M, Hiraishi H, Maeyama S, Yamaguchi N, Togo S, Nakajima A. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2008;40:371-8.
75. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-47.
76. Cowan E, Nandivada P, Puder M. Fish oil-based lipid emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Current opinion in pediatrics* 2013;25:193-200.
77. Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;24:1231-40.
78. Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic proceedings* 1999;74:217-22.
79. Vantini I, Benini L, Bonfante F, Talamini G, Sembenini C, Chiarioni G, Maragnoli O, Benini F, Capra F. Survival rate and prognostic factors in patients with intestinal failure. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2004;36:46-55.
80. Slater R, Gabe S. Managing high-output stomas: module 3 of 3. *Br J Nurs* 2013;22:1280, 2-5.
81. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, Lobritto SJ, Harren PA, Brodlie S, Carroll J, Jan DM. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *Journal of pediatric surgery* 2010;45:84-7; discussion 7-8.
82. Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, Zurakowski D, Duro D, Duggan C, Boctor D, Sigalet DL, Jaksic T. Relationship between biopsy-proven parenteralnutrition-associated liver

fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *Journal of pediatric surgery* 2010;45:95-9; discussion 9.

83. Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991;7:1-5; discussion -6.

84. Kaufman SS, Pehlivanova M, Fennelly EM, Rekhtman YM, Gondolesi GE, Little CA, Matsumoto CS, Fishbein TM. Predicting liver failure in parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome of infancy. *The Journal of pediatrics* 2010;156:580-5 e1.

85. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, Pierro A. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 2014;38:70-85.

86. Nandivada P, Cowan E, Carlson SJ, Chang M, Gura KM, Puder M. Mechanisms for the effects of fish oil lipid emulsions in the management of parenteral nutrition-associated liver disease. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 2013.

87. Wiles A, Woodward JM. Recent advances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2009;12:265-72.

88. Khan FA, Fisher JG, Sparks EA, Potemkin A, Duggan C, Raphael BP, Modi BP, Jaksic T. Preservation of biochemical liver function with low-dose soy-based lipids in children with intestinal failure-associated liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2015;60:375-7.

89. O'Connor M, Mangus RS, Tector AJ, Fridell JA, Vianna RM. Utility of liver function tests including aminotransferase-to-platelet ratio index in monitoring liver dysfunction in short-gut infants of varying ages and intestinal lengths. *Journal of pediatric surgery* 2011;46:1057-63.

90. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1367-84.

91. Watkins PB. Biomarkers for the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Seminars in liver disease* 2009;29:393-9.

92. Carter BA, Karpen SJ. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future. *Seminars in liver disease* 2007;27:251-8.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kurzdarmtypen nach Messing et al.⁵ (Abbildung nach Pape et al.¹) 11

Abbildung 2: Verteilung der Kurzdarmtypen in der Gesamtkohorte in [%] (n=142)21

Abbildung 3: Anteil maligner und nicht maligner Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in der Gesamtkohorte23

Abbildung 4: Gesamt-Überleben der Gesamtkohorte.....25

Abbildung 5: Gesamtüberleben der malignen und nicht malignen Gruppe26

Abbildung 6: Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der nicht-malignen Kohorte28

Abbildung 7: Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in der nicht-malignen Kohorte (n=88) 30

Abbildung 8: Gesamtüberleben in der nicht-malignen Kohorte (n=88).....31

Abbildung 9: Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Dünndarmstomas32

Abbildung 10: Überleben der verschiedenen Kurzdarmtypen in der nicht-malignen Kohorte33

Abbildung 11: Überleben mit Restdünndarm von mehr und weniger als 50cm.....33

Abbildung 12: Anteil der PN-abhängigen Patienten in der nicht-malignen Kohorte35

Abbildung 13: Anteil der geschätzten PN-Abhängigkeit unterteilt in Patienten mit und ohne Stoma36

Abbildung 14: Anteil der geschätzten PN-Abhängigkeit Patienten in der nicht-malignen Kohorte unterteilt nach Kurzdarmtyp.....37

Abbildung 15: Anteil der PN-Abhängigkeit in der nicht-malignen Kohorte unterteilt nach verbleibender Restdünndarmlänge von mehr und weniger als 50cm.....38

Abbildung 16: Überleben der Patienten mit und ohne dokumentierte Katheterinfektion in der nicht-malignen Kohorte41

Abbildung 17: Alkalische Phosphatase im Langzeitverlauf.....43

Abbildung 18: Gamma-Glutaryltransferase im Langzeitverlauf.....43

Abbildung 19: Aspartat-Aminotransferase im Langzeitverlauf44

Abbildung 20: Alanin-Aminotransferase im Langzeitverlauf.....44

Abbildung 21: Bilirubin (gesamt) im Langzeitverlauf.....45

Abbildung 22: Albumin im Langzeitverlauf45

Abbildung 23: Kreatinin im Langzeitverlauf.....46

Abbildung 24: Alkalische Phosphatase gruppiert nach Kurzdarm-Typ47

Abbildung 25: Gamma-Glutamyltransferase gruppiert nach Kurzdarm-Typ47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 26: Aspartat-Aminotransferase gruppiert nach Kurzdarm-Typ	48
Abbildung 27: Alanin-Aminotransferase gruppiert nach Kurzdarm-Typ.....	48
Abbildung 28: Bilirubin (gesamt) gruppiert nach Kurzdarm-Typ.....	49
Abbildung 29: Albumin gruppiert nach Kurzdarm-Typ	49
Abbildung 30: Definition des Hepatopathie-Scores	51
Abbildung 31: Punktwertung des Hepatopathie-Score.....	51
Abbildung 32: Hepatopathie in der nicht malignen Kohorte mit PN (n=80)	52
Abbildung 33: Prävalenz der laborchemischen Hepatopathie in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms (n=88)	53
Abbildung 34: Überleben der nicht-malignen Kohorte mit PN abhängig vom Vorliegen einer labordiagnostischen Hepatopathie	54

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der parenteralen Ernährung (modifiziert nach Pape et al. ¹).	14
Tabelle 2: Verbliebene Restdünndarmlänge in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms.....	22
Tabelle 3: Datenquelle für verbliebenen Restdünndarm	22
Tabelle 4: Verteilung der Hauptdiagnosen.....	23
Tabelle 5: Alter, Geschlechterverteilung und Nachbeobachtungszeitraum	24
Tabelle 6: Todesursachen	27
Tabelle 7: Todesursachen von 13 dokumentierten Fällen in der nicht malignen Kohorte ...	27
Tabelle 8: Restdünndarmlänge in Abhängigkeit von der Anatomie des Kurzdarmsyndroms in der nicht malignen Kohorte	29
Tabelle 9: Ursachen für das Kurzdarmsyndrom in der nicht malignen Gruppe (n=88)	29
Tabelle 10: Restdünndarmlängen und Nachbeobachtungszeitraum in der nicht-malignen Kohorte (n=88).....	30
Tabelle 11: Übersicht zu parenteraler Ernährung in der nicht malignen Gruppe	34
Tabelle 12: Dauer der PN-Abhängigkeit der nicht malignen Patienten (n=80)	34
Tabelle 13: Übersicht zu den Nebendiagnosen in der nicht-malignen Kohorte	39
Tabelle 14: Übersicht zu dokumentierten Katheterinfektionen in der nicht malignen Kohorte	40
Tabelle 15: Übersicht zu Datenerhebung in Bildgebung und Histologie zur Hepatopathiecharakterisierung	42
Tabelle 16: Cox-Regressionsanalyse der Laborparameter unter Adjustierung von Alter, Geschlecht und Restdünndarmlänge	50
Tabelle 17: Stepwise backward Analyse zur Klassifikation des Hepatopathie-Scores	55
Tabelle 18: Überprüfung der Punkteverteilung des Hepatopathie-Scores im multivariaten Cox-Regressionsmodell.....	56
Tabelle 19: Klassifizierung der Todesursachen im Literaturvergleich [%-Anteil an allen Todesursachen)	60
Tabelle 20: Vergleich der postoperativen anatomischen Situation in Berlin und Paris.....	62
Tabelle 21: Darmlänge und PN-Status im Literaturvergleich.....	64
Tabelle 22: Marker/Indikatoren einer Hepatopathie in der aktuellen Literatur	66

9. Abkürzungsverzeichnis

Alb	Albumin
ALT	Alanin-Amintransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CDV	Chronisches Darmversagen
DAH	Darmerversagen-assoziierte Hepatopathie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ESPEN	The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ggf.	gegebenenfalls
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
HPN	Heimparenterale Ernährung (Home parenteral nutrition)
HR	Hazard Ratio
CIF	Chronic intestinal failure (Chronisches Darmversagen)
IF	Intestinal failure (Darmversagen)
IFALD	Intestinal failure associated liver disease (Darmversagen-assoziierte Hepatopathie)
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
KDS	Kurzdarmsyndrom
kPa	Kilopascal
n	Anzahl
Pkt.	Punkt
PN	Parenteral nutrition (Parenterale Ernährung)
Pts.	Patients (Patienten)
s.	siehe
SBS	Short bowel syndrom
z.B.	zum Beispiel

Anhang

10. Anhang

10.1. Studienbuchseite

1	Patienten-bezogenene Daten		
1.1	Patienten-Nr.		
1.2	Name		
1.3	Vorname		
1.4	Geschlecht	o o	1= männlich 2= weiblich
1.5	Größe Gewicht - Unmittelbares präop. Gewicht - früheres Normalgewicht präop. - aktuelles Gewicht - Minimalgewicht postop.		cm: kg: kg: kg: kg:
1.6	Geburtsdatum		
2	Diagnosestellung KDS		
2.1	Erstdiagnose KDS		Datum: Alter des Patienten:
3	Betreuung		
3.1	Letzter Patientenkontakt		Datum: Alter des Patienten:
3.2	Patient verstorben	o o	0= nein 1= ja Sterbedatum:
4	Todesursache		
4.1		o o	1= bekannt 0= unbekannt
4.2	abhängig von parenteraler Ernährung	o o	1= ja 0= nein
4.3	nicht abhängig von parenteraler Ernährung	o o	1= abhängig vom KDS 2= Nicht abhängig vom KDS/ durch zugrunde liegende Krankheit

Anhang

		o	3=Nicht abhängig vom KDS/ <u>nicht</u> durch zugrunde liegende Krankheit (sonstiges): _____
--	--	---	---

5	Hauptdiagnose (Indikation für Darmresektion)		
5.1	Nicht maligne	<input type="radio"/> 1= Mesenterialinfarkt arteriell <input type="radio"/> 2= Mesenterialinfarkt venös <input type="radio"/> 3= Mesenterialinfarkt unklar <input type="radio"/> 4= Strahleninduzierte Enteropathie <input type="radio"/> 5= Morbus Crohn <input type="radio"/> 6= Postoperative Briden <input type="radio"/> 7= Dünndarmvolvulus <input type="radio"/> 8= Benigner Tumor <input type="radio"/> 9= andere postop. Komplikationen <input type="radio"/> 10= Sonstiges: _____	
5.2	Maligne	<input type="radio"/> 1= Colorektales Karzinom <input type="radio"/> 2= Ovarialkarzinom <input type="radio"/> 3= Dünndarm – Tumoren (nicht NET) <input type="radio"/> 4= Neuroendokriner Tumor <input type="radio"/> 5= Magenkarzinom <input type="radio"/> 6= Sonstiges: _____	
6	Zustand nach OP		
6.1	Verbliebene Darmlänge (cm)	<input type="radio"/> 0= nicht bekannt <input type="radio"/> 1= bekannt -----cm	
6.2	Quelle der Information über postoperative anatomische Gegebenheiten	<input type="radio"/> 0= unbekannt <input type="radio"/> 1= Op- Bericht <input type="radio"/> 2= Radiologie <input type="radio"/> 3= Arztbrief <input type="radio"/> 4= andere _____	
6.3	Typ der Anastomose	<input type="radio"/> 1= Enterostoma (Typ 1) <input type="radio"/> 2= Jejunocolische Anastomose (Typ 2) <input type="radio"/> 3= Jejunioileocolische Anastomose (Typ 3) <input type="radio"/> 4= Sonstige: _____	
6.4	Weitere Eigenschaften	<input type="radio"/> 1= Kolostoma <input type="radio"/> 2= Duodenopankreatektomie <input type="radio"/> 3= Gastrektomie <input type="radio"/> 4= Sonstige	
6.5	Radiographisch messbare Abnormalitäten des verbliebenen	<input type="radio"/> 1= Fistel <input type="radio"/> 2= andere	

Anhang

	Darms	<input type="radio"/>	3= nicht vorhanden Anmerk.:
6.6	Rekonstruktive Chirurgie	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	1= erfolgt Datum: 2= nicht erfolgt Art der Rekonstr.: a) Kontinuitätswiederherstellung b) DD Tx
7	Parenterale Ernährung		
7.1	PN- Durchführung (initial)	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	unbekannt 1 = kontinuierliche Ernährung 2a = zyklische Ernährung (nachts) 2b = zyklische Ernährung (tags) 3a = ständig 3 b= intermittierende Ernährung _____Tage/Woche Beginn: (Monat/Jahr)
7.2	PN außerhalb der Akutphase (d.h. Entl. aus KH n. OP) => HPN	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	unbekannt 1= kontinuierlich 2a = zyklisch (nachts) 2b = zyklisch (tags) 3a = ständig 3b = intermittierend _____Tage/Woche Beginn: (Monat/Jahr)
7.3	PN-Anpassungen (im Verlauf)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	1= erfolgt (siehe Beilageblatt 7.3) 2= nicht erfolgt
7.4	Vorübergehende Abhängigkeit	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1= < 1 Monat 2= < 3 Monaten 3= < 12 Monate 4= anderes Intervall: _____
7.5	Dauerhafte Abhängigkeit	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1= intermittierende Ernährung 2= täglich 3= orale Autonomie
7.6	Zusammensetzung der parenteralen Ernährung bei o = 7.1 o = 7.2	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	1= Standard Lsg. von.....bis..... (Monat/Jahr) Name: 2= Individuelle Lsg. von.....bis..... Max. Kalorienmenge: _____kcal/Woche PN-Volumen: _____l/Woche Zusätzl./VF: _____l/Woche
7.7	Zugangsarten	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	0= unbekannt 1= Port a) VCS b) VCI 2= Broviac

Anhang

		o	3= Hickman
		o	4= andere
8	Nebendiagnosen bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KDS		
8.1	Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und der Pankreas	o o o o o o o o	0= keine 1= Cholestase 2= Cholezystolithiasis 3= Choledocholithiasis 4= Hepatitis: _____ 5= NAFLD 6= bösartige Erkrankungen 7= Sonstige:
8.2	Nierenerkrankungen	o o o o o o	0= keine 1= chronisches Nierenversagen 2= Akutes Nierenversagen, prärenal, einmalig 3= Akutes Nierenversagen, prärenal, mehrfach 4= Akutes Nierenversagen, prärenal, unbek. Häufigkeit 5= Nephrolithiasis 6= andere: _____
8.3	Stoffwechselerkrankungen	o o o o o o o o o	0= keine 1= Diabetes mellitus Typ 1 2= Diabetes mellitus Typ 2 3= Hypercholesterinämie 4= Hypertriglyzeridämie 5= Hyperlipidämie 6= Adipositas/ metabol. Syndrom 7= Osteopenie/ Osteoporose 8= Sonstige:
8.4	Kardiovaskuläre Erkrankungen		
8.5	Gerinnungsstörungen		
8.6	Autoimmun-Erkrankungen/ Rheumatologische Erkrankungen/ CED		
8.7	Andere bösartige Erkrankungen		
8.8	Alkoholkonsum	o o	0= nein 1= ja g/d:
8.9	Tabakkonsum	o o	0= nein 1= ja Packyears:
9	Nebendiagnosen seit der Erstdiagnose des KDS		
9.1	Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und der Pankreas	o o o	0= keine 1= Cholestase 2= Cholezystolithiasis

Anhang

		<input type="radio"/> 3= Cholelithiasis <input type="radio"/> 4= Hepatitis: _____ <input type="radio"/> 5= NAFLD <input type="radio"/> 6= bösartige Erkrankungen <input type="radio"/> 7= Sonstige:
9.2	Nierenerkrankungen	<input type="radio"/> 0= keine <input type="radio"/> 1= chronisches Nierenversagen <input type="radio"/> 2= Akutes Nierenversagen, prärenal, einmalig <input type="radio"/> 3= Akutes Nierenversagen, prärenal, mehrfach <input type="radio"/> 4= Akutes Nierenversagen, prärenal, unbek. Häufigkeit <input type="radio"/> 5= Nephrolithiasis <input type="radio"/> 6= andere: _____
9.3	Stoffwechselerkrankungen	<input type="radio"/> 0= keine <input type="radio"/> 1= Diabetes mellitus Typ 1 <input type="radio"/> 2= Diabetes mellitus Typ 2 <input type="radio"/> 3= Hypercholesterinämie <input type="radio"/> 4= Hypertriglyzeridämie <input type="radio"/> 5= Hyperlipidämie <input type="radio"/> 6= Adipositas/ metabol. Syndrom <input type="radio"/> 7= Osteopenie/ Osteoporose <input type="radio"/> 8= Sonstige:
9.4	Kardiovaskuläre Erkrankungen	
9.5	Gerinnungsstörungen	
9.6	Autoimmun- Erkrankungen/ Rheumatologische Erkrankungen/ CED	
9.7	Andere bösartige Erkrankungen	
9.8	Catheter-Related Bloodstream Infections	<input type="radio"/> 0= nein <input type="radio"/> 1= ja dokum. Anzahl der Infekte: _____ dokum. Anzahl der Katheterwechsel: _____
9.9	Katheterverschlüsse/ - dysfunktion	<input type="radio"/> 0= nein <input type="radio"/> 1= ja
9.10	Alkoholkonsum	<input type="radio"/> 0= nein <input type="radio"/> 1= ja
9.11	Tabakkonsum	<input type="radio"/> 0= nein <input type="radio"/> 1= ja Packyears:

Anhang

10	Leberdiagnostik		
10.1	Sonographie		
10.1.1	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KDS	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: präop. Zeitpunkt/ Datum:
10.1.2	Postoperativ im Verlauf	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: postop. Zeitpunkt/ Datum:
10.2	CT		
10.2.1	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KDS	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: präop. Zeitpunkt/ Datum:
10.2.2	Postoperativ im Verlauf	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: postop. Zeitpunkt/ Datum:
10.3	Histologie		
10.3.1	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KDS	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: präop. Zeitpunkt/ Datum:
10.3.2	Postoperativ im Verlauf	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: postop. Zeitpunkt/ Datum:
10.4	Fibroscan		
10.4.1	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des KDS	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: präop. Zeitpunkt/ Datum:
10.4.2	Postoperativ im Verlauf	o o o	99 = nicht vorhanden 0 = unauffälliger Befund 1 = pathologischer Befund: postop. Zeitpunkt/ Datum:

		AP		Gamma- GT		ASAT		ALAT
Op- Zeitpunkt	o	0= Normbereich	o	0= Normbereich	o	0= Normbereich	o	0= Normbereich
	o	1= erhöht	o	1= erhöht	o	1= erhöht	o	1= erhöht
	o	2= erniedrigt	o	2= erniedrigt	o	2= erniedrigt	o	2= erniedrigt
	o	99= n. bekannt	o	99= n. bekannt	o	99= n. bekannt	o	99= n. bekannt
		Abs. Wert:		Abs. Wert:		Abs. Wert:		Abs. Wert:
		Normwert:		Normwert:		Normwert:		Normwert:

Anhang

n. 7 J.	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:
n. 8 J.	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:
n. 9 J.	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:
n. 10 J.	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:	<input type="radio"/> 0= Normbereich <input type="radio"/> 1= erhöht <input type="radio"/> 2= erniedrigt <input type="radio"/> 99= n. bekannt Abs. Wert: Normwert:

11. Lebenslauf

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

Anhang

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

Anhang

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

12. Publikationen

Publikationsliste

1. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Weylandt K, Sturm A, Wiedenmann B, Pascher A, Pape U:
„Postoperatives Kurzdarmsyndrom und Komplikationen im Langzeitverlauf: „Charakterisierung von Prognosefaktoren und Identifikation von Risikofaktoren für Darmversagen-assoziierte Hepatopathie“
Kurzvortrag auf der 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten, 9/2013 in Nürnberg
2. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Loschen K, Weylandt KH, Sturm A, Pascher A, Pape U-F:
“Determinants of long-term outcome in patients with intestinal failure”.
Posterpräsentation auf dem 35. Kongress der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 9/2013 in Leipzig
3. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Weylandt K, Sturm A, Pascher A, Pape U:
„Determinants of long-term outcome in patients with intestinal failure”.
Posterpräsentation während der United European Gastroenterology Week, 10/2013 in Berlin
4. Krafft T, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Gerlach U, Weylandt K, Sturm A, Wiedenmann B, Pascher A, Pape U:
„Hepatopathie bei chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung: Langzeit-Outcome und Prognosefaktoren“
Kurzvortrag auf der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten, 9/2014 in Leipzig
Vortragsthema
5. Krafft T, Muckelbauer R, Gerlach U, Karber M, Weylandt K, Wiedenmann B, Neuhaus P, Müller-Nordhorn J, Pascher A, Pape U:
„Hepatopathy in chronic intestinal failure and parenteral nutrition: outcome and prognostic factors”
Posterpräsentation während der United European Gastroenterology Week, 10/2014 in Wien

Unterschrift des Doktoranden

13. Danksagung

Ich danke ganz besonders meiner Frau und meiner Familie für die ständige Ermutigung und den Rückhalt beim Erstellen und Verfassen dieser Arbeit.

Ich bedanke mich sehr bei Dr. Ulrich-Frank Pape für die gute und persönliche Betreuung. Von ihm durfte ich viel über das wissenschaftliche Arbeiten sowie das Präsentieren von Ergebnissen lernen, was über das Verfassen einer Dissertation hinausgeht.

Herrn Prof. Sturm möchte ich für die gute Betreuung als Doktorvater danken. Mein besonderer Dank gilt Dr. Barbora Knappe-Drzikova, Dr. Rebecca Muckelbauer und Dr. Perschel für die Unterstützung in Fragen der statistischen Auswertung und der Laboratoriumsmedizin. Ich möchte mich bei Herrn Prof. Wiedenmann für die Unterstützung und Förderung dieser Promotionsarbeit bedanken.

Thomas Krafft

14. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Alexander Krafft, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Postoperatives Kurzdarmsyndrom und Komplikationen im Langzeitverlauf: Charakterisierung von Prognosefaktoren und Identifikation von Risikofaktoren für Darmversagen-assoziierte Hepatopathie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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 erfolgten Publikationen

Thomas Alexander Krafft hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Präsentation von Teilergebnissen dieser Studie im Rahmen eines Kurzvortrags auf der 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 9/2013 in Nürnberg
Vortragsthema „*Postoperatives Kurzdarmsyndrom und Komplikationen im Langzeitverlauf: „Charakterisierung von Prognosefaktoren und Identifikation von Risikofaktoren für Darmversagen-assoziierte Hepatopathie“.*

Thomas Alexander Krafft hatte folgenden Anteil: Vortragender, Erstautor des Abstracts

2. Präsentation von Teilergebnissen dieser Studie im Rahmen einer Posterpräsentation auf dem 35. Kongress der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 9/2013 in Leipzig
Poster: *“Determinants of long-term outcome in patients with intestinal failure”.*

Thomas Alexander Krafft hatte folgenden Anteil: Präsentation des Posters, Erstautor des Abstracts

Anhang

3. Präsentation von Teilergebnissen dieser Studie im Rahmen einer Posterpräsentation während der United European Gastroenterology Week, 10/2013 in Berlin
Poster: „*Determinants of long-term outcome in patients with intestinal failure*“.

Thomas Alexander Krafft hatte folgenden Anteil: Präsentation des Posters, Erstautor des Abstracts

4. Präsentation von Teilergebnissen dieser Studie im Rahmen eines Kurzvortrags auf der 69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 9/2014 in Leipzig
Vortragsthema „*Hepatopathie bei chronischem Darmversagen und parenteraler Ernährung: Langzeit-Outcome und Prognosefaktoren*“.

Thomas Alexander Krafft hatte folgenden Anteil: Vortragender, Erstautor des Abstracts

5. Präsentation von Teilergebnissen dieser Studie im Rahmen einer Posterpräsentation während der United European Gastroenterology Week, 10/2014 in Wien
Poster: „*Hepatopathy in chronic intestinal failure and parenteral nutrition: outcome and prognostic factors*“

Thomas Alexander Krafft hatte folgenden Anteil: Präsentation des Posters, Erstautor des Abstracts

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin