

**Aus der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin I

**(Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie,
Infektionskrankheiten)**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gregor

**Das Tübinger Patientenkollektiv mit einem Kurzdarm-
syndrom benigner Ätiologie - eine Betrachtung über
26.278 Tage unter parenteraler Ernährung -**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Sebastian Michael Roggenbrod
aus
Schwäbisch Hall**

2010

**Aus der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin I

**(Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie,
Infektionskrankheiten)**

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gregor

**Das Tübinger Patientenkollektiv mit einem Kurzdarm-
syndrom benigner Ätiologie - eine Betrachtung über
26.278 Tage unter parenteraler Ernährung -**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Sebastian Michael Roggenbrod
aus
Schwäbisch Hall**

2010

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. G. Lamprecht

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Glatzle

Widmung

Diese Dissertation widme ich meiner Frau Celeste, die mich stets mit ihrer präzisen Auffassungsgabe, ihrem kritischen Verstand und ihrem aufmunternden Wesen hervorragend beraten, motiviert und dazu angehalten hat, auch in anstrengenden Arbeitsphasen nie die Contenance zu verlieren.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	- 1 -
<i>Physiologie des Dünndarms</i>	- 1 -
<i>Definition und Charakteristika des Kurzdarmsyndroms</i>	- 2 -
<i>Epidemiologie</i>	- 5 -
<i>Pathophysiologie</i>	- 5 -
<i>Diagnostik und Evaluation</i>	- 9 -
<i>Therapie des Kurzdarmsyndroms</i>	- 10 -
Pharmakologische Therapie	- 11 -
Supportive chirurgische Therapie	- 12 -
Transplantation	- 12 -
Parenterale Ernährung	- 14 -
Praktische Aspekte bezüglich der parenteralen Ernährung	- 15 -
Zusammensetzung der PN-Lösung	- 16 -
Effizienz parenteraler Ernährung	- 17 -
Komplikationen parenteraler Ernährung	- 18 -
Katheterassoziierte Komplikationen	- 18 -
Katheterassoziierte Infektionen	- 18 -
Katheterverschluss/katheterassoziierte Thrombosen/„Loss of venous access“	- 20 -
Hepatische Komplikationen	- 20 -
Renale Komplikationen	- 21 -
Störungen des Knochenstoffwechsels (Metabolic Bone Disease, MBD)	- 22 -
Fragestellungen	- 24 -
Material und Methoden	- 26 -
<i>Patientengut</i>	- 26 -
<i>Methodik</i>	- 27 -
Quellen	- 28 -
Struktur der Datenbank	- 29 -
Tabellen	- 29 -
Beziehungen	- 32 -
Abfragen	- 33 -
Formulare	- 34 -
Untersuchte Parameter	- 34 -
BMI, anatomische Verhältnisse	- 34 -
Zusammensetzung der parenteralen Ernährung	- 35 -
Laborchemische Parameter	- 36 -
Kreatinin-clearance und glomeruläre Filtrationsrate	- 36 -
Septitiden, Erregerspektrum, Angaben zur Portverweil- und Ernährungsdauer	- 38 -
Auswertung	- 39 -

Ergebnisse	- 40 -
<i>Ätiologie des Kurzdarmsyndroms im Patientenkollektiv</i>	- 40 -
<i>Anatomische Verhältnisse nach Resektion</i>	- 40 -
<i>BMI, zeitliche Angaben zur PN</i>	- 41 -
<i>Ernährungsregime: Standardbeutel oder Compounding</i>	- 42 -
<i>Katheterassoziierte Septitiden</i>	- 45 -
<i>Keimspektrum bei katheterassoziierten Septitiden</i>	- 46 -
<i>Zahl, Infektionshäufigkeit und Verweildauer verwendeter Portsysteme</i>	- 48 -
<i>Vergleich Crohn vs. Non-Crohn</i>	- 50 -
<i>Einfluss langfristiger parenteraler Ernährung auf die Nierenfunktion</i>	- 52 -
<i>Verlauf der Nieren- und Leberfunktionsparameter</i>	- 54 -
<i>Erfüllte Indikation(en) zur Transplantationslistung</i>	- 71 -
<i>2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate bei KDS bzw. unter PN</i>	- 71 -
Diskussion	- 72 -
<i>Bewertung der Methoden</i>	- 73 -
<i>Konzeption und Aufbau der Datenbank</i>	- 75 -
<i>Grunderkrankungen und Epidemiologie</i>	- 76 -
<i>Anatomische Verhältnisse</i>	- 76 -
<i>Ernährungszustand des Patientenkollektivs</i>	- 77 -
<i>Statistische Angaben zur parenteralen Ernährung</i>	- 78 -
<i>Individuell zusammengestellte PN vs. Standardbeutel</i>	- 79 -
<i>Infektionshäufigkeit und Keimspektrum</i>	- 81 -
<i>Portkomplikationen, Portverweildauer und Portsicherheit</i>	- 84 -
<i>Bedeutung der Grunderkrankung in Bezug auf Komplikationen der PN</i>	- 85 -
<i>Dynamik der Nierenfunktion und deren Einflussgrößen im Verlauf der PN</i>	- 89 -
<i>Indikation zur Dünndarmtransplantation im untersuchten Kollektiv</i>	- 93 -
<i>5-Jahres-Überleben im untersuchten Kollektiv</i>	- 94 -
Schlussfolgerung	- 95 -
Zusammenfassung	- 98 -
Anhang	- 102 -
Literaturverzeichnis	- 105 -

Einleitung

Das Kurzdarmsyndrom ist ein seltenes Krankheitsbild, das aus der chirurgischen Resektion großer Dünndarmabschnitte, kongenitalen Darmanomalien oder krankheitsspezifischem Verlust an Resorptionsfläche resultiert und gekennzeichnet ist durch eine Unfähigkeit, auf Grundlage einer konventionellen oralen Diät dem Organismus ausreichend Energie in Form von Kohlenhydraten und Fetten zuzuführen, ihn mit den Strukturbausteinen Aminosäuren zu versorgen, genügend Spurenelemente und Vitamine zur Verfügung zu stellen sowie den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ausgeglichen zu halten (103). Folge dieser Unfähigkeit, die auch als Darmversagen (intestinal failure) bezeichnet wird, ist die temporäre oder kontinuierliche Abhängigkeit von teilweiser bzw. totaler parenteraler Ernährung (TPN = total parenteral nutrition) über einen venösen Zugang. Grundlage des Darmversagens ist die Unterschreitung einer bestimmten Masse resorbierenden Dünndarmepithels, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase notwendig ist. Der Abschätzung dieser verbliebenen Enterozytenmasse kommt für die Therapie und Prognosestellung wesentliche Bedeutung zu (75). Die Therapie des Kurzdarmsyndroms ist komplex und kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Sie bedarf daher der Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams. Die vorliegende Arbeit will wichtige Aspekte der Therapie des Kurzdarmsyndroms und ihrer Komplikationen aufgreifen und anhand der Analyse des Tübinger Kollektivs von Kurzdarmpatienten zu einer Reevaluation bisheriger Erkenntnisse, aber auch zu einer weiteren Verbesserung der klinischen Versorgung beitragen.

Physiologie des Dünndarms

Die Länge eines gesunden Dünndarms im erwachsenen Organismus variiert beträchtlich zwischen 300 und 850 cm, was nicht zuletzt auf die Modalitäten der Messung (radiographisch bzw. intraoperativ in vivo/autoptisch) zurückzuführen ist (5; 19; 42). In der klinischen Praxis wird daher von einer mittleren Länge von ca. 400 cm ausgegangen, die sich je zur Hälfte auf Jejunum und Ileum verteilen (85).

Da verschiedene Dünndarmabschnitte auf verschiedene (Resorptions-) Aufgaben spezialisiert sind, bestimmt der entsprechende Anteil resezierten oder funktionsunfähigen Dünndarms das klinische Bild. In den proximal gelegenen Teilen des Duodenums und Jejunums findet die Resorption der Energieträger Kohlenhydrate, Fett- und Aminosäuren statt, während sich das Ileum durch die Rückresorption von Gallensäuren sowie die Resorption von Vitamin B₁₂ auszeichnet. Andere Vitamine (Vitamine A, D, E, K, Biotin, Niacin, Vitamine B₁, B₂, B₆ und Vitamin C), Spurenelemente (Zink, Selen) und Mineralstoffe (Magnesium, Calcium, Phosphat) werden über den gesamten Dünndarm, hauptsächlich aber in den proximalen Dünndarmabschnitten, absorbiert. Für die Wasser- und Elektrolytresorption werden sowohl der gesamte Dünndarm als auch das Kolon verwendet.

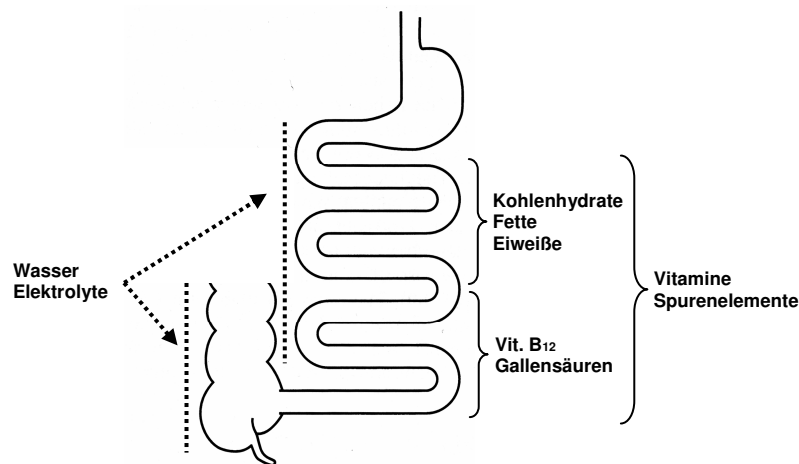


Abbildung 1 Resorptionsorte unterschiedlicher Nahrungsbestandteile

Definition und Charakteristika des Kurzdarmsyndroms

Im Allgemeinen wird von einem Kurzdarmsyndrom bei einer verbliebenen postduodenalen Restdünndarmlänge von ≤ 200 cm gesprochen (19), wobei der Grad der klinischen Ausprägung und die Prognose von zahlreichen weiteren Faktoren abhängen (24; 83). Dazu zählen:

- absolute Restdünndarmlänge
- die Anastomosenart
- das Vorhandensein / Fehlen von Kolon im Kontinuum
- das Vorhandensein / Fehlen der Ileozökalklappe (Bauhin-Klappe)

- Eigenschaften und Aktivität der zugrundeliegenden Erkrankung oder Störung (z.B. M. Crohn oder Strahlenschaden/Strahlenteritis)
- Abhängigkeit von parenteraler Ernährung
- Auftreten krankheitsspezifischer Komplikationen
- Patientenalter

Bezüglich der anatomischen Verhältnisse nach Resektion werden 3 verschiedene Kurzdarmsyndromtypen unterschieden (siehe Abbildung 2): die ileokolische Anastomose, die jejunokolische Anastomose und die terminale Jejunostomie (24). Häufig werden die Anastomosentypen I und II zusammengefasst, sodass die terminale Jejunostomie den enterokolischen Anastomosen gegenübersteht. Allgemein gilt, dass bei einer Gesamtdünndarmlänge von weniger als 100 cm bzw. weniger als 30% verbliebenen Restdünndarms von einer schweren Malabsorption auszugehen ist (75; 83).

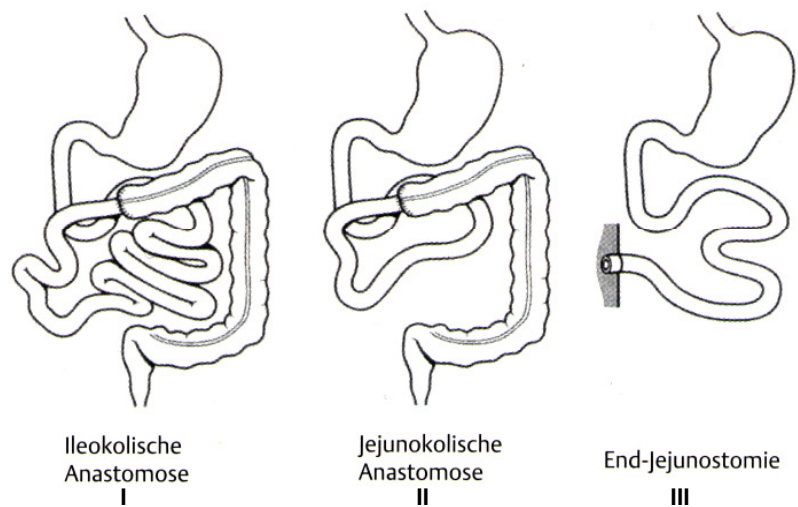


Abbildung 2 Anastomosenarten bei Kurzdarmsyndrom

Wegen der topographischen Verteilung der Resorptionsprozesse ist darüber hinaus entscheidend, welcher Dünndarmabschnitt reseziert ist. So werden Resektionen von 50-60% des Jejunums besser toleriert, während eine Resektion von 30% des Ileums schwerwiegende Folgen haben kann (103). Dabei wird stets vorausgesetzt, dass am verbliebenen Restdünndarm keine funktionelle Beeinträchtigung, z.B. durch einen zugrunde liegenden M. Crohn, vorliegt.

Auch die Art der Darmrekonstruktion ist von Bedeutung: ein endständiges Jejunostoma führt zu deutlich größeren Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten als bei erhaltener Kontinuität durch eine Jejunocolostomie (93). In letzterem Fall beteiligt sich das Kolon an der Wasser-, Elektrolyt- und Brennstoffresorption, da es in der Lage ist, Kohlenhydrate nach bakterieller Fermentation zu kurzkettigen Fettsäuren (SCFA = short chain fatty acids; hauptsächlich Acetat, Propionat und Butyrat) zu resorbieren (100; 101; 117). Dabei sollen dem Organismus bis zu 1000 kcal/d über kolonische Absorption fermentierter Kohlenhydrate zugeführt werden können (100). Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten mit ileo- bzw. jejunokolischer Anastomose und damit vollständig erhaltenem Kolon im Kontinuum 60-70 cm jeuno-ilealen Dünndarms zur Aufrechterhaltung der oralen Autonomie ausreichen, bei fehlendem Kolon und endständigem Jejunostoma dafür jedoch 115-200 cm Restdünndarm vorhanden sein müssen. Andere Studien haben ergeben, dass ein zur Hälfte erhaltenes Kolon hinsichtlich des Umfangs parenteraler Ernährung ca. 50 cm Dünndarm ersetzen kann (97). Eine enterokolische Anastomose sowie ein teilweise erhaltenes terminales Ileum erhöhen nachweislich sowohl die Überlebensrate als auch die Wahrscheinlichkeit für den Patienten, im Laufe der Zeit von parenteraler Ernährung unabhängig zu werden (83). Ungünstige Prognosefaktoren in Bezug auf das Langzeitüberleben sind das Vorhandensein eines endständigen Enterostomas, eine verbliebene Restdünndarmlänge von weniger als 50 cm und ein Mesenterialinfarkt als zugrundeliegender Krankheitsursache.

Verbleibt die Ileozökalklappe nach Resektion, so wird zum einen die intestinale Transitzeit verlängert und zum anderen auch das Risiko einer bakteriellen Überwucherung im Dünndarm herabgesetzt (44). Eine erhaltene Ileozökalklappe verbessert zwar nicht die Gesamtüberlebensrate, erhöht allerdings die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nur vorübergehend parenteral ernährt werden muss und führt zu einer schnelleren Entwöhnung von parenteraler Ernährung (49).

Epidemiologie

Wegen der Seltenheit der Erkrankung, der vielfältigen Ätiologie und unterschiedlicher Einschlusskriterien in Studien existieren nur unzuverlässige Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Kurzdarmsyndroms. Wesentlich besser gestaltet sich die Datenlage zu Patienten unter häuslicher parenteraler Ernährung (HPN = home parenteral nutrition) von denen ca. 35% an einem Kurzdarmsyndrom leiden und damit die größte Gruppe unter den parenteral ernährten Patienten darstellen. Daraus abgeleitet ergeben sich für das Kurzdarmsyndrom eine Inzidenz von 2 pro 1 Million pro Jahr und eine Prävalenz von 3 pro 1 Million (75).

Ursachen des Kurzdarmsyndroms sind entweder angeboren oder erworben. Im Erwachsenenalter liegt dem Kurzdarmsyndrom am häufigsten ein Mesenterialinfarkt, gefolgt von M.Crohn und in ungefähr einem Fünftel der Fälle eine Strahlenenteritis zugrunde. Weitere Ursachen sind schwere Abdominaltraumata, ausgedehnte abdominelle Tumorsektionen, chronisch intestinale Pseudoobstruktion (CIPO) sowie ehemals pädiatrische Kurzdarmsyndrome auf Grundlage einer Nekrotisierenden Enterocolitis, eines Volvulus oder vorderer Bauchwanddefekte wie Omphalozele oder Gastroschisis (75). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Verhältnissen des Kurzdarmsyndroms beim erwachsenen Menschen.

Pathophysiologie

Das Kurzdarmsyndrom manifestiert sich klinisch durch massive Malabsorption mit konsekutivem Mangel an Vitaminen, Spurenelementen und Energieträgern (bei Lipiden ausgeprägter als bei Proteinen und Kohlenhydraten) einhergehend mit schwerer Diarrhoe. Besonders in der unmittelbar postoperativen Periode und bei Resektionen ilealer Dünndarmanteile kommt es zur raschen Magenentleerung und Hypergastrinämie (3; 134) infolge Wegfalls der „intestinalen Bremse“ (95; 96), die sowohl anatomisch als auch endokrinologisch (Polypeptid YY) zu verstehen ist. In diesem Kontext liegen widersprüchliche Angaben zum Einfluss des erhöhten Gastrinspiegels auf die gastrale Salzsäuresekretion vor: sowohl Williams et al. als auch Nightingale et al. gehen nicht von einem signifikan-

tem Anstieg der Salzsäuresekretion im Menschen aus (92; 146), während für andere Autoren wie Sundaram et al. ein Zusammenhang zwischen Hypergastrinämie bei Kurzdarmsyndrom und erhöhter Salzsäuresekretion besteht (135). Der erniedrigte duodenale pH-Wert soll dabei wiederum die Aktivität von pankreatischen Verdauungsenzymen beeinträchtigen, was seinerseits zur einer Maldigestion und Malabsorption von Fetten und Proteinen beiträgt. Neuere Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass die beim Kurzdarmsyndrom zu beobachtende Hypergastrinämie im Menschen keine wirklich klinische Relevanz besitzt (127). Allerdings sprechen andere Quellen von einer Ulcusprävalenz von bis zu 20% in Kurzdarmpatienten (85). Patienten mit einer endständigen Jejunostomie oder weniger als 100 cm verbliebenen Jejunums sind besonders stark von der raschen Magenentleerung betroffen (94). Die beschleunigte Transitzeit verstärkt die Malabsorption zusätzlich. Diese Patienten verlieren mehr Flüssigkeit und Elektrolyte als sie aufnehmen können und werden daher als sog. „net secretors“ bezeichnet (98). Ihnen muss besondere Aufmerksamkeit entgegengebracht werden. In Folge erhöhter Natriumverluste über das Stoma kann es durch einen sekundären Hyperaldosteronismus zu einer Hypokaliämie kommen (77). Über Induktion der renalen Kaliumexkretion und Beeinflussung von Kaliumtransportkanälen kann eine Hypomagnesiämie ebenfalls zu Kaliummangel führen (128; 145). Nach Resektion von mehr als 100 cm des terminalen Ileums kommt es im Rahmen eines Gallensäurenverlustsyndroms durch Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs zur chologenen Diarrhoe bzw. zu massiver Steatorrhoe (> 20 g/Tag) und nicht selten zur Bildung von Konkrementen im hepatobiliären System. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer chologenen Diarrhoe stellen vor allem Restdünndarmlängen unter 120 cm, langfristige parenterale Ernährung und eine fehlende Ileozökalklappe dar (137). Gallensteine sind bei 25% aller HPN-Patienten zu finden (57). Zur Konkrementbildung tragen darüber hinaus eine Verlangsamung der intestinalen Peristaltik mit konsekutiver Cholestase ebenso bei wie erniedrigte Cholezystokininkonzentrationen im Pfortaderblut (135). Besonders langkettige Triglyceride (LCT), die unresorbiert in das Kolon gelangen, üben einen weiteren laxativen Effekt aus (130). Die Resorption der fettlöslichen Vitamine A,D,E und K ist stark vermindert (65) und kann in

Nachtblindheit (89), Störungen des Knochenmetabolismus bis hin zur Osteomalazie (123) Hämolyse und neurologischen Defiziten (58; 143) sowie Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnung (50) resultieren. Insbesondere bei Resektion von mehr als 60 cm terminalen Ileums (11) kann es durch Vitamin B₁₂-Malabsorption im Rahmen einer Hämatopoesestörung zu einer megablastolären Anämie oder funikulären Myelose kommen. Es kommt zu einem Defizit an Mineralien und Spurenelementen, v.a. von Magnesium (88) und Zink. Eine Hypomagnesämie kann das Immunsystem kompromittieren (46) und über eine verminderte Sekretion von Parathormon zu einer deutlichen Hypocalcämie führen (127). Die eigentlich erwünschte bakterielle Hyperfermentation nicht resorbierter Kohlenhydrate im Kolon kann zu starken Blähungen und Flatulenz führen. Begleitend treten häufig Störungen des Säure-Basen-Haushalts auf, die durch parenterale Ernährung verstärkt werden können. Neben den Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten ist beim schweren Kurzdarmsyndrom das Ausmaß der Malnutrition prognosebestimmend (85). Als weitere Komplikation bei teilweise oder vollständig erhaltenem Kolon treten bei bis zu 25% der Patienten Oxalatsteine im Harntrakt auf (97). Durch Steatorrhoe gelangen vermehrt Fettsäuren in das Kolon, die zusammen mit Calcium-Ionen Fettseifen bilden. Oxalat kann nun nicht mehr in ausreichendem Maße an Calcium binden und so ausgeschieden werden, sondern wird vermehrt resorbiert. Daher ist eine kohlenhydratreiche und oxalatarms Diät bei Patienten mit Kolon in Kontinuum indiziert. Eine schwerwiegende, wenn auch seltene Komplikation bei Kurzdarmsyndrom mit erhaltenem Kolon in Kontinuum stellt die D-Laktat-Azidose mit begleitender Enzephalopathie dar (92). Durch bakterielle Fehlbesiedlung des Kolons entsteht neben dem physiologischen L-Laktat aus Pyruvat auch dessen Isomer D-Laktat, das nicht abgebaut werden kann. D-Laktat führt zu cerebellären Symptomen wie Ataxie oder Nystagmus und kann das Sehvermögen beeinträchtigen. Ein Thiaminmangel, der ja insbesondere bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom vorliegen kann, kann die Entwicklung einer D-Laktatazidose begünstigen (59).

Der postoperative Verlauf des Kurzdarmsyndroms gliedert sich in drei Phasen, auf die die supportive Therapie abgestimmt werden muss (31). Die unmittelbar

postoperative, vier- bis sechswöchige Akutphase (I) ist gekennzeichnet durch deutlich eingeschränkte Absorption sämtlicher Nahrungsbestandteile wie Elektrolyte, Fette, Proteine, Kohlenhydrate, Vitamine und Spurenelemente einhergehend mit massiven Wasserverlusten, die sich auf bis zu 10 l pro Tag belaufen können (85). Während der Adaptationsphase (II), die bereits in den ersten Tagen nach Resektion beginnt und bis zu zwei Jahre dauern kann, passt sich der verbliebene Darm den neuen Gegebenheiten an. Histologisch finden sich als Ausdruck dieser Anpassung eine Vergrößerung der Resorptionsfläche durch Hyperplasie des Zylinderepithels mit Zottenhyperplasie und vertieften Krypten (73). In dieser Phase werden 90-95% des Anpassungspotentials der Dünndarmmukosa ausgeschöpft (135). Luminal vorhandene Nahrungsbestandteile wie Glutamin und kurzkettige Fettsäuren spielen für die funktionelle Anpassung direkt und indirekt über trophische Faktoren wie GLP-2¹ oder STH² (28) eine Rolle, weswegen nach Möglichkeit frühzeitig mit einer enteralen Ernährung begonnen werden sollte (135). Zu morphologischen Veränderungen tragen sie indes weniger bei als erwartet (120). Die subkutane Applikation von GLP-2 dagegen führte in klinischen Studien neben einer Verbesserung der Energieaufnahme sogar morphologisch zu einer verbesserten Adaptation der Dünndarmmukosa in Form einer Zottenhyperplasie und vertiefter Krypten (64), was bisher allerdings nur in Tiermodellen beobachtet werden konnte. Die alleinige STH-Gabe führt zwar ebenfalls nicht zu einer veränderten Morphologie, verbessert aber die Resorption von Fetten, Kohlenhydraten und Stickstoff sowie den Ernährungszustand (Körpergewicht) signifikant (122). Die letzte, stabile Phase (III) beginnt im optimalen Fall mit der dauerhaften Entwöhnung von der parenteralen Ernährung. Bei eingeschränkter Resorptionsfähigkeit gleichen viele Patienten diese durch vermehrte orale Nahrungszufuhr (Hyperphagie) aus (35). Ist eine orale Autonomie auch nach mehr als zwei Jahren nicht möglich, so muss von einer langzeit-parenteralen Ernährung als Dauertherapie ausgegangen werden (s.u.). Dies ist bei Patienten mit weniger als 100 cm verbliebenen Restdünndarms, fehlender Ileozökalklappe oder bei Z.n. totaler Kolektomie sehr wahrscheinlich (136).

¹ Glucagon-like peptide

² Somatotrophes Hormon = Wachstumshormon

Diagnostik und Evaluation

Da dem Kurzdarmsyndrom abgesehen von den seltenen Fällen der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion als funktionellem Kurzdarmsyndrom in fast allen Fällen eine schwere Grundkrankheit bzw. ein ursächliches Trauma zugrunde liegen, die eine Dünndarmresektion notwendig werden lassen, ist für fast alle Patienten der Diagnosezeitpunkt der Augenblick der chirurgischen Intervention mit entsprechender Dimension (verbliebene Restdünndarmlänge < 200 cm). Im weiteren Verlauf ergibt sich meist ein charakteristisches klinisches Bild (s.o.). Methoden zur Abschätzung des Schweregrades eines vorliegenden Kurzdarmsyndroms sind neben Gewichtsverlauf, Bestimmung des Body Mass Index (BMI), Flüssigkeitsbilanzierung, laborchemische Bestimmungen zur Beurteilung des Ernährungsstatus, der Nieren- und Leberfunktion sowie des Elektrolyt-/Spurenelementhaushalts die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und Harnuntersuchungen (u.a. Natriumgehalt im Urin zur Bestimmung der Elektrolytbilanz). Regelmäßige Osteodensitometrien zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels ergänzen oben genannte Verfahren. Aufschluss darüber, ob bereits eine dauerhafte Abhängigkeit von parenteraler Ernährung besteht, kann die Kalorimetrie durch Ermittlung einer Energiebilanz zwischen aufgenommenen und ausgeschiedenen Kalorien (66) geben. Diese aufwändige Methode wird in der klinischen Routine jedoch kaum eingesetzt. Da die gängigen Diagnostikoptionen häufig nur indirekt und unpräzise Angaben über die verbliebene Darmfunktion bei Kurzdarmpatienten machen können, wurde in der jüngeren Vergangenheit versucht, Parameter zu identifizieren, die relativ leicht bestimmbar sind und verlässliche Auskünfte geben können:

In den Enterozyten finden neben der Resorption auch verschiedene Syntheseprozesse statt, deren Quantifizierung zur Abschätzung der verbliebenen Enterozytenmasse verwendet werden kann. So wurde gezeigt, dass die nicht-biogene Aminosäure Citrullin, die ausschließlich durch Dünndarmmukosazellen synthetisiert werden kann, direkt mit der Enterozytenmasse korreliert und so als Parameter zur Abschätzung der Schwere eines bestehenden Kurzdarmsyndroms hinzugezogen und als unabhängiger Indikator zur Differenzierung zwischen einem temporären oder permanenten Darmversagen verwendet werden

kann (34). Da der Citrullin-Plasmaspiegel jedoch auch von der Nierenfunktion abhängig ist, darf diese zur Abschätzung der Enterozytenrestmasse nicht eingeschränkt sein. Gerade Patienten mit Kurzdarmsyndrom und langfristig parenteraler Ernährung geraten jedoch nicht selten in einen Zustand eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit (14; 21).

Des Weiteren wird durch den Citrullin-Plasmaspiegel die eigentlich klinisch relevante Determinante für den Patienten, die intestinale Energieaufnahmekapazität, nur unzureichend abgebildet (110). Da die Ergebnisse bisher unbefriedigend sind, hat die Bestimmung des Citrullins noch keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden.

Therapie des Kurzdarmsyndroms

Die Therapie des Kurzdarmsyndroms gründet sich neben der Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung (M.Crohn etc.) auf die enterale bzw. parenterale Substitution essentieller Nahrungsbestandteile und Flüssigkeit. Im Allgemeinen muss bei weniger als 200 cm verbliebener Restdünndarmlänge von einer Substitutionsbedürftigkeit ausgegangen werden. Jeder Patient wird initial parenteral ernährt, ungeachtet dessen, ob ausreichend Resorptionsfläche vorhanden ist oder nicht (91). Dies führt zu einer besseren Heilung der Anastomose und beugt Vitamin- und Spurenelementdefiziten vor. Ist eine enterale Autonomie erreicht, muss der Patient die Malabsorption durch Hyperphagie (Zufuhr von bis zu 6000 kcal/Tag) ausgleichen, alternativ kann er über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) enteral ernährt werden. Bei der Zusammensetzung der enteralen Nahrung müssen die anatomischen Verhältnisse berücksichtigt werden:

Typ I und II-enterokolische Anastomose

Diese Patienten bedürfen einer kohlenhydratreichen, oxalatarmen Diät mit ausreichend langkettigen Fettsäuren, um Komplikationen (s.o.) vorzubeugen. Wasser- und Elektrolytverluste spielen bei dieser Anastomosenart eine geringere Rolle. Oxalatsteine und D-Laktatazidose sind typische Komplikationen (s.o.).

Typ III-endständiges Enterostoma

Starke Flüssigkeits- und Elektrolytverluste, v.a. Hypomagnesiämie, über das Stoma belasten diese Patienten. Bei entsprechenden Verlusten muss eine bilanzierte intravenöse Flüssigkeitstherapie erfolgen bei gleichzeitiger oraler Nahrungskarenz. Langsam erfolgt anschließend wieder ein oraler Kostaufbau (91), bei dem glukose- und kochsalzhaltige orale Rehydratationslösungen eine wichtige Rolle spielen (1; 85).

Pharmakologische Therapie

Die pharmakologische Therapie des Kurzdarmsyndroms erfolgt rein symptomatisch. Sie umfasst:

- Antidiarrhoika wie Loperamid, Codein oder Tinctura opii verringern die Stomaausscheidung und das Ausmaß der Diarrhoe um bis zu 30% (63; 116).
- Antisekretorisch wirksame Substanzen wie Protonenpumpenhemmer oder der H₂-Antagonisten reduzieren enterale Flüssigkeitsverluste effektiv (99). Das Somatostatin-Analogon Octreotid verringert das Ausmaß der Diarrhoe und des Elektrolytverlustes, insbesondere bei den „net secretors“, so, dass in geringerem Maße parenteral substituiert werden muss (37; 76; 116). Allerdings supprimiert Octreotid die Sekretion gastrointestinaler Hormone und erschwert die Resorption von Aminosäuren (105). Eine Langzeittherapie mit Somatostatin-Analoga wird momentan nicht empfohlen (85).
- Cholestyramin verbessert die chologene Diarrhoe nach Resektion von weniger als 100 cm Ileum und bei milder Steatorrhoe (55).
- Der Einsatz oral verfügbarer Gallensäuren tierischer Herkunft verbessert zwar die Steatorrhoe, hat aber eine limitierende laxative Wirkung auf das Kolon (80). Dies ist bei der synthetisch gewonnenen Gallensäure Cholylsarcosin nicht der Fall (54).
- Bei erhaltenem Kolon in Kontinuum und durch H₂-Atemtest bestätigter bakterieller Überwucherung kann eine gegen gramnegative und anaerobe Keime gerichtete Antibiose das Ausmaß der Diarrhoe mindern (4).

Besondere Beachtung muss in der Therapie des Kurzdarmsyndroms neben der Energie- und Flüssigkeitszufuhr die Substitution von Mineralien, insbesondere von Magnesium, von Spurenelementen wie Zink und der Vitamine A, D, E, K und Vitamin B₁₂ finden (61).

Supportive chirurgische Therapie

Chirurgische Therapieoptionen haben die Verlangsamung der intestinalen Transitzeit (i) und die Verbesserung der Darmfunktion durch Vergrößerung der Resorptionsoberfläche zum Ziel (ii) (138). Dazu zählen (12):

- antiperistaltische Interponierung eines Dünndarmsegments (i)
- isoperistaltische Interponierung eines Kolonsegments (i)
- Abbinden eines Segments zur Schaffung eines Ventilmechanismus (i)
- Verfahren der Dünndarmverlängerung nach Bianchi (13) bzw. Kimura (ii)

Sämtliche chirurgischen Verfahren müssen vor dem Hintergrund anderer verfügbarer Therapieoptionen wie zuverlässiger parenteraler Ernährung oder Transplantation abgewogen werden, zumal für jede der Vorgehensweisen bisher nur sehr kleine Fallzahlen und geringe Erfahrungswerte vorliegen (106). Panis et al. konnten allerdings zeigen, dass die Drehung eines Dünndarmsegments (i), die Abhängigkeit von parenteraler Ernährung deutlich mindert und postulierte, dass diese Maßnahme eine Alternative zur Transplantation darstellen kann (107). Wegen der schlechten Datenlage und der assoziierten hohen Morbidität und Mortalität kommen diese Verfahren momentan nur für ein ausgewähltes Patientenkollektiv in Frage (1; 60).

Transplantation

Die Dünndarmtransplantation ist eine relativ junge Therapieform bei Dünndarmversagen. Nachdem Lillehei 1966 die erste nicht-experimentelle Dünndarmtransplantation durchgeführt hatte (79) und 1987 die erste multiviscerale Transplantation unter Starzl (131) stattfand, gewann diese Option erst mit Einführung von Tacrolimus/FK 506 an therapeutischer Relevanz. Insbesondere die hohe Immunogenität, die große Zahl an Spender-Immunzellen im Spenderorgan und der unsterile Darminhalt stellen große Herausforderungen dar (91). Nach den

Daten des „Intestine Transplant Registry“ wurden weltweit bis 2004 ca. 1300 Transplantationen durchgeführt, davon die große Mehrheit bei Kurzdarmpatienten (32; 108). Unterschieden werden die isolierte Transplantation von Jejunum und Ileum (i)-auch von Lebendspendern-, die multiviscerale Transplantation des Magens, Pankreas, Duodenums, Jejunums und Ileums (ii), die kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation (iii) sowie die kombinierte multiviscerale und Lebertransplantation (iv) (111) .

Indikationen für eine Dünndarmtransplantation bei Erwachsenen ergeben sich vor allem aus lebensbedrohlichen Komplikationen der „Standardtherapie“-der parenteralen Ernährung (23):

- HPN³-bedingtes Leberversagen (HPNALD⁴)
(erhöhtes Serumbilirubin und/oder Transaminasen, portale Hypertension, Gerinnungsstörungen, Leberfibrose oder –zirrhose)
- Thrombose von mind. 2 der 6 vorhandenen zentralvenösen Zugangswege (subclavikulär, jugulär, femoral)
- multiple katheterassoziierte Septitiden
(≥ 2 Septitiden / Jahr bzw. ≥ 1 katheterassoziierte Fungämie / Jahr)
- häufig auftretende massive Dehydratation

Der Identifikation und Listung geeigneter Patienten zur Transplantation zum optimalen Zeitpunkt kommt eine große Bedeutung zu. Insbesondere bei Patienten mit weniger als 50 cm Restdünndarm sollte eine frühzeitige Listung erfolgen, da die Prognose auch unter optimaler parenteraler Ernährung ungünstig ist (57) und die Sterblichkeit auf der Warteliste sonst erheblich zunimmt (45; 111). Es hat sich gezeigt, dass durch eine frühzeitige Transplantation Leberschäden durch parenterale Ernährung vorgebeugt werden kann bzw. diese teilweise rückgängig gemacht werden können (102). Ferner muss gewährleistet sein, dass der Patient hinsichtlich seiner Konstitution, seiner Nierenfunktion sowie seines Allgemein- und Ernährungszustandes den Eingriff bewältigen und effektiv an der postoperativen Rehabilitation teilnehmen kann. Mögliche Komplika-

³ home parenteral nutrition = parenterale Ernährung im häuslichen Umfeld

⁴ home parenteral nutrition-associated liver disease

onen sind (der Häufigkeit nach abnehmend): Abstoßungsreaktionen, postoperative Thrombosen, Blutungen oder Ischämien, lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD⁵) und Septitiden (127) sowie Nierenversagen durch eine negative Flüssigkeitsbilanz und Nephrotoxizität der Immunsuppressiva. Des Weiteren existieren vereinzelt Berichte über Rezidive eines M.Crohn nach Transplantation (108). Die 1-Jahres-Transplantat- und Patientenüberlebensrate für Patienten, die zwischen 2005 und 2007 transplantiert wurden, liegt derzeit zwischen 80-90% (108) und damit in der selben Größenordnung wie die Ergebnisse der parenteralen Ernährung (57). Die Aufwendungen für parenterale Ernährung übertreffen die Kosten einer Dünndarmtransplantation, die sich auf ca. 140.000 € belaufen, bereits nach 2 Jahren (108; 119). Wurde die Dünndarmtransplantation bisher als Maßnahme bei Versagen der parenteralen Ernährung betrachtet, so lassen die jüngsten Daten zum postoperativen Überleben und auch wirtschaftliche Erwägungen die Dünndarmtransplantation der parenteralen Ernährung als Therapieoption mindestens ebenbürtig erscheinen. Zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse muss jeder einzelne Patient genau evaluiert werden, um ihn der bestmöglichen Therapie zum optimalen Zeitpunkt zuzuführen. Diesem Zwecke soll auch die vorliegende Arbeit dienen.

Parenterale Ernährung

Unter parenteraler Ernährung (PN⁶) versteht man die Versorgung des Organismus mit Nährstoffen unter Umgehung der Darmpassage. Dies kann über intravenöse, subcutane, intramuskuläre und intraossäre Zugänge geschehen. Fast immer wird der Weg über zentralvenöse Zugänge bevorzugt (41). Erstmals im klinischen Kontext angewendet wurde parenterale Ernährung im Jahr 1969 durch Shils et al (125) und fortan stetig weiterentwickelt: individuell zusammengestellte Mehrkammerbeutel (sog. „Compounding“), tragbare Infusionspumpen und Rucksacktragesysteme für Beutel und Pumpe vereinfachen die Handhabung der PN für Patienten und Therapeuten und ermöglichen jenen einen größeren Bewegungsspielraum und Unabhängigkeit. Die Inzidenz der PN ist regional stark verschieden und beträgt in Europa zwischen 0,7-3,0 pro 1 Million Ein-

⁵ post-transplantational lymphoproliferative disease

⁶ parenteral nutrition

wohner pro Jahr bei einer Prävalenz von ca. 3,5 pro 1 Millionen Einwohner (6). Neben den Grunderkrankungen des Kurzdarmsyndroms (s.o.) sind vor allem Neoplasien und AIDS mit therapierefraktärer Diarrhoe Indikationen zur PN. 35% aller Patienten unter PN (75) bzw. 80% der aufgrund einer Grunderkrankung benigner Ätiologie parenteral ernährten Patienten leiden an einem Kurzdarmsyndrom (141). Die Wahrscheinlichkeit, dauerhaft auf PN angewiesen zu sein, hängt wesentlich von der Restdünndarmlänge und der Anastomosenart ab, wobei die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit weniger als 100 cm Restdünndarm und Typ III-Anastomose (Enterostoma) am größten ist (83). Allgemein kann festgestellt werden, dass permanente PN ab einer Restdünndarmlänge von < 100 cm, bei Resorption von < 1/3 der oral zugeführten Energie oder bei aufgrund von Patientenaktivität oder Grunderkrankung erhöhtem Energiebedarf und nur max. 60%iger Resorption obligatorisch wird. Auch eine therapierefraktäre, sozial nicht zumutbare Diarrhoe kann Indikation zu permanenter PN sein.

Praktische Aspekte der parenteralen Ernährung

PN wird zyklisch und überwiegend nächtlich oder zwei-nächtlich über einen Zeitraum von 10-14 Stunden dem Körper über (zentral-)venöse Zugänge zugeführt (141). Die Anlage der PN und Katheterpflege geschieht in der großen Mehrheit der Fälle im häuslichen Umfeld und wird von den Patienten selbst durchgeführt. Die Versorgung der Patienten mit den Infusionsbeuteln erfolgt über darauf spezialisierte Pflegedienste oder Firmen.

Die Art des Zugangs muss der Anatomie, der erwarteten Dauer der HPN, der Aktivität und Compliance des Patienten sowie dessen Fähigkeit zur Pflege des Zugangs angepasst werden. Es wurde nachgewiesen, dass periphere Venenverweilkanülen mit einem erhöhten Risiko für Katheterseptitiden assoziiert sind (36). Nicht zuletzt deswegen und aus Gründen der Lebensqualität (33) wird zentralvenösen Zugängen der Vorzug gegeben: Bakker et al. haben ermittelt, dass in mehr als 2/3 der Fälle zentralvenöse Verweilkatheter zum Einsatz kommen (6), die Zahl der eingesetzten subcutanen Portsysteme, wie sie in der Onkologie und im untersuchten Patientenkollektiv verwendet werden, aber kontinuierlich steigt. Staun et al. zufolge hatten bis 2003 26% der von ihnen unter-

suchten Patienten zur Verabreichung der PN einen Port implantiert bekommen (140). Die Implantation eines Ports zieht allerdings den regelmäßigen Wechsel der Portnadel nach sich, der nach Empfehlungen der Hersteller täglich erfolgen sollte, aus praktischen und ökonomischen Erwägungen sowie Gründen der Compliance in der klinischen Praxis meist jedoch nur einmal pro Woche durchgeführt wird (7). Weitere Maßnahmen zur langfristigen Erhaltung eines Ports sind die Blockung mit Antibiotika-Lösungen oder Taurolidin (Taurolock[®], Tauro-Implant GmbH, Winsen) zur Vorbeugung von katheterassoziierten Infektionen und Thrombosierung. Taurolidin erwies sich in vitro als effektiv, ohne dabei die bei Antibiotika üblichen Resistenzen hervorzurufen, muss sich in der Praxis in kontrollierten Studien allerdings noch bewähren (16). Erste Studien, u.a. in pädiatrischen Krebspatienten, scheinen die Wirkung von Taurolidin in vivo zu bestätigen (69; 126). Die Spülung von Portkathetern mit Heparin zur Thromboseprophylaxe wird indes nicht mehr empfohlen und ist in Deutschland nicht zugelassen (7).

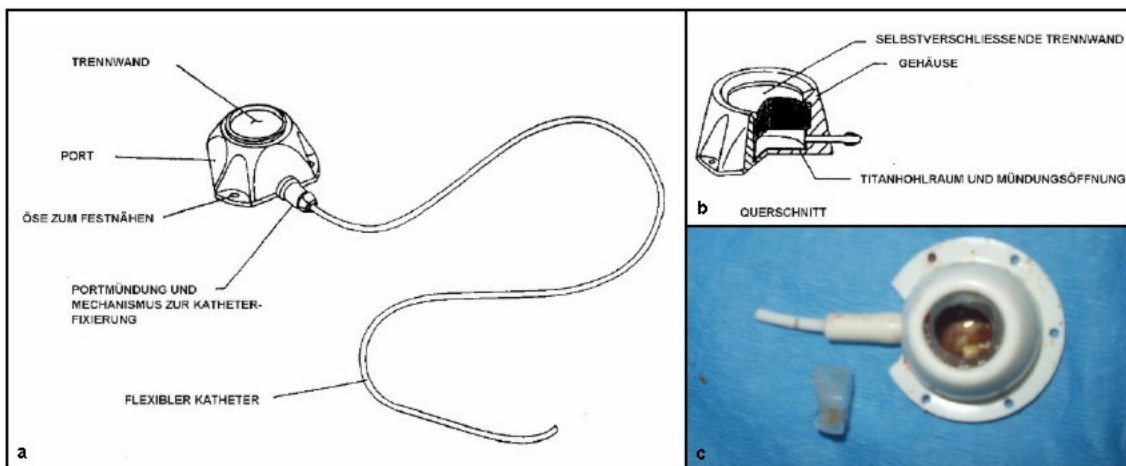


Abbildung 3 Schematische Darstellung eines Portsystems (a;b); explantierte Portkammer(c)

Zusammensetzung der PN-Lösung

Da Störungen der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase unmittelbare Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten haben, müssen ausreichend Wasser und Salze zugeführt werden: 30-35 ml Flüssigkeit/kg KG/Tag und je ca. 1-1,5 mmol/kg KG/ Tag Natrium, Kalium und Chlorid. Magnesium, Calcium und Phosphat in geringeren Dosen (87).

Der allgemeine Energiebedarf beträgt bei PN-Patienten ca. 30 kcal/kg KG/Tag (74) und sollte hauptsächlich durch Glukose (3-6 g/kg KG/Tag) und Fette (1-1,5 g/kg KG/Tag) gedeckt werden, auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Steatorrhoe (9). Dabei muss an essentielle Fettsäuren wie Linol- oder Linolensäure gedacht werden. Der Bedarf an Eiweiß beläuft sich auf 0,8-1,0 g/kg KG/Tag im Erhaltungszustand und wird durch Gabe von 1-1,5 g Aminosäuren/kg Idealgewicht gedeckt. Spurenelemente wie Zink, Kupfer, Selen, Eisen, Mangan, Chrom oder Iod sind als Kombinationspräparat erhältlich und sollten der Ernährungslösung beigemischt werden. Dies gilt ebenso für die parenterale Substitution fett- und wasserlöslicher Vitamine. Vitamin B₁₂ kann ferner als intramuskuläres Depotpräparat monatlich verabreicht werden. Zur Prophylaxe einer metabolischen Azidose bei hohen Bicarbonatverlusten wird den PN-Lösungen Acetat beigemischt. Bicarbonat selbst eignet sich nicht, da es in den Ernährungslösungen präzipitiert. Heute steht eine Vielzahl industriell hergestellter Fertiglösungen in Mehrkammerbeuteln zur Verfügung, denen nur noch wenige Zusätze beigefügt werden müssen. Eine Übersicht über die in Tübingen häufig verwendeten Lösungen findet sich in Tabelle 6 im Anhang.

Selbstverständlich muss das jeweilige Ernährungsregime auf die individuellen Bedürfnisse und die entsprechende Stoffwechsellage abgestimmt und kontinuierlich evaluiert werden. Da die industriell verfügbaren Fertigmischungen nur in seltenen Fällen individuelle Bedürfnisse erfüllen und oftmals eine zu hohe Lipidkonzentration enthalten, sodass sie die Entstehung einer PN-assoziierten Leberschädigung (84) (s.u.) begünstigen, sollte eine individuelle Zusammenstellung erfolgen. Dieser Prozess des „Compounding“ erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen Patient, behandelndem Arzt und betreuenden Firmen. Dieser Aspekt soll mit dieser Arbeit ebenfalls untermauert werden.

Effizienz parenteraler Ernährung

Langfristige PN ist für den betroffenen Patienten Organersatz und ebenso überlebensnotwendig wie die Dialyse für den temporär oder chronisch niereninsuffizienten Patienten. Die Langzeitüberlebensraten betragen 86% nach 2 Jahren bzw. 49% nach 5 Jahren (83). Prädiktoren für ein kürzeres Überleben sind eine

verbliebene Restdünndarmlänge < 50cm, eine Typ III-Anatomie (83; 86) sowie Mesenterialinfarkt als ursächliche Grunderkrankung.

Neue Studienergebnisse belegen die herausragende Stellung der PN als Primärtherapie des Kurzdarmsyndroms. Nichtsdestotrotz wird auch von Pironi et al. eine rasche Listung zur Transplantation bei Versagen parenteraler Ernährung empfohlen (113). Wie bereits erwähnt, lassen auch Aspekte der Lebensqualität (38) und Wirtschaftlichkeit (119) eine Transplantation im Vergleich zur Langzeit-PN konkurrenzfähig erscheinen (108).

Komplikationen parenteraler Ernährung

Komplikationen der parenteralen Ernährung sind für 20-25% der Todesursachen bei langfristig parenteral ernährten Patienten mit Kurzdarmsyndrom verantwortlich (56). Am häufigsten treten milde Leberfunktionsstörungen, Katheterverschlüsse und katheterassoziierte Infektionen auf (57).

Katheterassoziierte Komplikationen

Katheterassoziierte Infektionen

Komplikationen bei der Katheter-/Portanlage wie z.B. Lokalinfektion, Blutungen, Hämato- oder Pneumothorax, Thrombosen oder Luftembolien sind selten und durch Einhaltung von Qualitätsstandards leicht zu vermeiden (132).

Die katheterassoziierte Sepsis/Infektion dagegen ist mit ca. 65% Häufigkeit die bedeutendste Komplikation in Bezug auf den zentralvenösen Katheter und zeichnet für bis zu 50% aller PN-bedingten Todesfälle verantwortlich (15). Sie ist definiert durch klinische Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion (Fieber, Schüttelfrost während der Infusion oder persistierend danach, aber auch Dyspnoe, Arrhythmien) und den Nachweis identischer Erreger mit gleichem Antibiogramm sowohl aus Katheter-/Portbestandteilen als auch aus peripheren Blutkulturen (109). Davon abzugrenzen ist die Kolonisation des Katheters ohne klinische Symptome. Der Verdacht auf eine katheterassoziierte Infektion besteht immer dann, wenn kein anderer Infektfokus ermittelt werden kann. Ein erhöhtes C-reaktives Protein und abnormale Bilirubin- bzw. Albuminwerte sind dann typisch aber relativ unspezifisch (29).

Kommt es zu einer Fungämie, so ist der Katheter/Port stets zu explantieren. Bei bakterieller Infektion lässt sich der Katheter in bis zu 30% der Fälle antibiotisch sanieren und kann belassen werden (68). Allerdings bilden sich an Oberflächen der Katheter und Ports häufig Biofilme, in denen sich Erreger relativ geschützt vermehren können. Bei nicht ansprechender Applikation hochdosierter Antibiotika muss von Biofilmen als Infektfokus ausgegangen werden. Konservativ lässt sich der Zugang dann nicht retten und die Explantation muss erfolgen (133). Prophylaktisch kann der Katheter/Port im Intervall zwischen den PN-Zyklen mit antimikrobieller/antikoagulativer Lösung geblockt werden, um Infektionen und Verschlüssen vorzubeugen (s.o.).

Die einschlägige Literatur spricht von einer Infektionsrate von ca. 0,1-1,5 kathe-terassozierten Infektionen pro Patient und Jahr (15; 22).

Risikofaktoren für eine katheterassozierte Infektion sind ein endständiges Enterostoma, erhöhtes Patientenalter (67) und hämatogene Infektionen in der Vorgeschichte (139). Darüber legt eine Studie nahe, dass die Infektionsrate bei implantieren Ports mit 23% signifikant höher ist als bei getunnelten zentralvenösen Kathetern mit 10% (118). Dem gegenüberzustellen sind die Ergebnisse von Craus et al., die belegen, dass Portsysteme die Lebensqualität signifikant verbessern und Komplikationen in den meisten Fällen auf Manipulation oder falsche Handhabung zurückzuführen sind (33). Ob die Implantation eines Ports zur PN-Applikation daher tatsächlich empfehlenswert erscheint, soll auch auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse geprüft werden. Ferner sollen Faktoren, die für die Entwicklung von Portseptitiden verantwortlich sind, nachfolgend näher untersucht werden.

Im Allgemeinen umfasst das Erregerspektrum vor allem koagulase-negative Staphylokokken (30-40%) sowie gram-negative Keime (30%). Pilze dagegen machen nur ca. 6-9% der Erreger aus. In ungefähr 10-12% der Fälle liegt eine Mischinfektion vor (57). Bei *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* sowie gram-negativen Mikroorganismen ist ein Versuch der in situ-Sterilisation viel versprechend. Bei Mischinfektionen oder Beteiligung von Pilzen gelingt dies nur selten und ist in letzterem Falle wegen des Streuungsrisikos riskant.

Katheterverschluss/katheterassoziierte Thrombosen/„Loss of venous access“

Die Obstruktion des Katheterlumens ist mit 0,07 Ereignissen pro Katheterjahr (57) selten und meistens durch Fibrinkoagel bedingt. Weitere Ursachen können infundierte Lipide oder die Verwachsung der Katheterspitze mit der Venenwand sein. Fibrinolytika (Alteplase/rekombinanter Gewebsplasminogen-Aktivator) bzw. Infusion von wenigen Millilitern Ethanol über den Katheter bzw. interventionelle Mobilisation der Katheterspitze sind Therapien der Wahl.

In 0,03 Fällen pro Katheterjahr kommt es zu einer katheterassoziierten Thrombose großer Venen oder einer Lungenembolie. Ätiologisch liegen nach der Virchow'schen Trias vermutlich eine Gefäßwandverletzung durch den Katheter, eine relative venöse Stase durch Lumenobstruktion durch den Katheter und die infundierte Nährlösung sowie eine dadurch veränderte Blutzusammensetzung zugrunde. Auch katheterassoziierte Infektionen können einen Teil dazu beitragen (144). Therapie der Wahl sind in diesem Fall Heparin s.c. und Vitamin K-Antagonisten p.o. Wegen der beeinträchtigten Vitaminresorption in Kurzdarmpatienten muss der Gerinnungsstatus streng kontrolliert werden (57).

„Loss of venous access“ beschreibt den Verlust zentralvenöser Zugangsmöglichkeiten zur parenteralen Ernährung durch Vernarbung oder Thrombosierung und steht am Ende einer langjährigen parenteralen Substitutionstherapie. Obgleich chirurgisch angelegte arteriovenöse Shunts (25) eine Alternative darstellen können, rückt die Dünndarmtransplantation bei zwei oder mehr thrombosierten zentralvenösen Gefäßen an erste Stelle (s.o.).

Hepatische Komplikationen

Eine HPN-assoziierte Lebererkrankung (HPNALD) entwickelt sich bei 15-40% der langfristig parenteral ernährten erwachsenen Patienten (70). In den USA ist sie für 15% aller HPN-bedingten Todesfälle verantwortlich (27). Die Pathogenese ist bisher noch ungeklärt. Vermutlich besteht ein Zusammenhang zwischen HPNALD und einer über den Bedarf hinausgehenden parenteralen Lipidzufuhr (>1g/kg/Tag) (26), einem Verhältnis von langkettigen Fettsäuren zu Glukose >0,4 (84), einem kurzdarmbedingten Mangel an für den Fett- und Gallemetabolismus wichtigen Substanzen (Cholin, Lecithin, Carnithin, Cystein, Glutathion)

(57) sowie der Dauer der HPN (26), einer Hyperalimentation und der bei HPN-Patienten nicht seltenen Cholestase. Wiederkehrende Sepsisepisoden begünstigen die Entwicklung einer HPNALD (10). Klinisch präsentiert sich die Leberschädigung durch erhöhte Cholestaseparameter (AP, γ GT) bei geringfügiger erhöhten Transaminasen, erhöhtem direkten Bilirubin und konsekutivem Ikterus. Es kommt zu einer Leberverfettung bis hin zur Zirrhose mit intrahepatischer Cholestase und Zeichen der Leberinsuffizienz (Gerinnungsstörungen, portale Hypertension, Encephalopathie etc.). Histologisch finden sich so gut wie immer eine Steatosis hepatis mit periportal Fibrose und Gallengangsproliferaten. Eine biliäre Zirrhose entwickelt sich erst spät, ist dann aber mit einer hohen Mortalität verbunden (70).

Die Leberschädigung ist potenziell reversibel, wenn die parenterale Ernährung vor Entwicklung einer Steatose abgesetzt wird und eine orale Autonomie möglich ist (70). Die Vorbeugung von Septitiden durch sorgfältigen Umgang mit Kathetern/Ports und durch Vermeidung bakterieller Überwucherung des Dünndarms ist für die Prävention der HPNALD von größter Bedeutung (40). Die Qualität und Sicherheit der Zugangswege für die PN spielt also auch in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Die orale Einnahme von Ursodeoxycholsäure verbessert die PN-bedingte Cholestase, führt zu einem Absinken erhöhter Leberenzyme und beugt damit ihrerseits einer Leberschädigung vor (129).

Renale Komplikationen

Bei langfristig parenteral ernährten Kindern wurde beobachtet, dass die Dauer der parenteralen Ernährung negativ mit der glomerulären Filtrationsrate (GFR) korreliert (90). Buchman et al. zufolge nimmt die Kreatininclearance als Maß für die GFR auch bei erwachsenen Patienten unter langfristiger PN mit dem Alter um etwa 3,5% pro Jahr ab (21). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen dieser Schädigung und die dazu beitragenden Faktoren sind bis heute nicht richtig verstanden. Gerade jedoch im Hinblick auf eine Dünndarmtransplantation mit konsekutiver Immunsuppression werden ausreichende funktionelle renale Reserven benötigt, so dass nach Wiederherstellung der enteralen Suf-

fizienz durch die Transplantation nicht eine renale Insuffizienz entsteht, die den Patienten gleichsam vom Regen in die Traufe führt.

Störungen des Knochenstoffwechsels (Metabolic Bone Disease, MBD)

Im Rahmen langfristiger parenteraler Ernährung kommt es häufig zu Störungen im Calcium- und Phosphathaushalt sowie in dessen endokriner Regulation über Parathormon und Vitamin D₃ (48). Es kommt durch eine Entkalkifizierung des Knochens zur Osteopenie mit Knochenschmerzen (in 35% der HPN-Patienten), v.a. im Achsenskelett und den großen Gelenken der unteren Extremitäten, sowie zu pathologischen Frakturen (in 10%). Ferner ist die Geschwindigkeit des Knochenumsatzes bei langzeit-parenteral ernährten Patienten deutlich eingeschränkt (115). Pironi et al. wiesen in einer Studie an 165 HPN-Patienten in 84% eine Verminderung der Knochendichte nach, die in 41% sogar die Definition der Osteoporose erfüllte (114). Ab einem T-Score (nicht alterskorrigiert) von < -2,5 wird nach den Empfehlungen der WHO⁷ von einer Osteoporose gesprochen, zwischen -2,5 und -1 von einer Osteopenie.

Die Pathogenese der Knochenstoffwechselstörung ist multifaktoriell: häufig besteht ein verminderter Knochenmineralgehalt bereits vor Beginn der parenteralen Ernährung. Patientenalter, postmenopausaler Status und lebensstilabhängige Faktoren wie körperliche Aktivität und Konsum von Genussmitteln spielen ebenso eine Rolle wie die dem Kurzdarmsyndrom zugrundeliegende Grunderkrankung: Malabsorption von Calcium und Vitamin D, enterale Calcium-/Bicarbonatverluste durch Diarrhoe, TNF⁸-vermittelte Knochenresorption sowie die Therapie mit Glukokortikoiden bei M.Crohn. Auch Azidosen durch Basenverluste oder erhöhtes D-Laktat tragen dazu bei.

Ein Einfluss der HPN auf den Knochenstoffwechsel wird über mehrere Faktoren angenommen: Aluminium, das kontaminationsbedingt insbesondere in den frühen HPN-Lösungen in verhältnismäßig hohen Konzentrationen zu finden war, sammelt sich in Zonen der Knochenmineralisation an und behindert diese. Ferner beeinträchtigt es die Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere (72). Eine Überladung an Vitamin D durch parenterale Substitution kann zu

⁷ World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

⁸ Tumornekrosefaktor

vermehrter Bildung minderwertigen Osteoids anstelle von Lamellenknochen führen (124). Die bei Patienten unter HPN häufig zu findende Beeinträchtigung der Nierenfunktion (s.o.), die sowohl zu vermehrtem Ca-Verlust als auch zu verminderter tubulärer Phosphatreabsorption führt (14), ist ein weiterer eine MBD begünstigender Faktor. Des Weiteren wird vermutet, dass in den HPN-Lösungen enthaltene Spurenelemente (Kupfer, Fluorid etc.) und Vitamine (Vitamin K) den Knochenstoffwechsel stören (20). Auch eine Induktion der Bildung von Zytokinen wie TNF oder IL-6⁹, die zu einem Knochenabbau führen, durch HPN wird angenommen (62).

Die Diagnose beruht auf Knochendichtemessungen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) sowie auf laborchemischen Parametern (Calcium-, Phosphat-, Magnesiumkonzentration in Serum und Urin, Marker des Knochenstoffwechsels wie alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Parathormon sowie Vitamin D₃ und dessen Vorstufen). Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind ebenso Bestandteil der Prävention einer MBD wie körperliche Betätigung und ausreichend Sonnenexposition. Eine prophylaktische Östrogengabe ist für den Einzelfall abzuwägen, da keine Daten aus kontrollierten Studien vorliegen (112). Besondere Aufmerksamkeit muss auch hier der Zusammensetzung der parenteralen Ernährung entgegengebracht werden: minimale Aluminiumkonzentration bei ausreichend Acetat zur Prävention einer Azidose sowie ausreichend, aber nicht zu viel Vitamin D. Die Gabe von Bisphosphonaten scheint ebenso präventiv wirksam zu sein wie die Applikation von GLP-2 und Wachstumshormon in der Therapie des Kurzdarmsyndroms (51; 52).

⁹ Interleukin-6

Fragestellungen

Für die vorliegende Arbeit wurde eine relationale Datenbank aller Kurzdarmpatienten der Kurzdarmambulanz der Abteilung I der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen (Leiter: Privatdozent Dr. H. G. Lamprecht, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. M. Gregor) erstellt, auf deren Basis sämtliche dauerhaft über implantierte Portsysteme parenteral ernährte Patienten des Kollektivs untersucht wurden. Bei der Untersuchung sollten Antworten auf folgende Fragestellungen gefunden werden:

1. Welche sind die für das Kurzdarmsyndrom und damit für die konsekutiv notwendig werdende parenterale Ernährung verantwortlich zeichnenden Grunderkrankungen?
2. Wie gestalten sich die anatomischen Verhältnisse nach Resektion? Wie viel Dünndarm wurde reseziert? Welchen Resektionstypen sind die Patienten zuzuordnen? Wie oft konnte die Ileozökalklappe bzw. Kolon in Kontinuum erhalten werden?
3. Wie gestaltet sich der Ernährungszustand der Patienten anhand des BMI und wie lange werden die Patienten bereits parenteral ernährt?
4. Wie werden die Patienten parenteral ernährt? Wie viele Patienten erhalten ein „Compounding“? In welchen Determinanten unterscheiden sich individuell ernährte Patienten von aus Standardbeuteln ernährten?
5. Wie viele Komplikationen in Form von katheterassoziierten Septitiden haben sich ereignet?
6. Wie war das Keimspektrum bei katheterassoziierten Septitiden zusammengesetzt?
7. Wie viele Portsysteme wurden implantiert? Wie viele mussten infektionsbedingt explantiert, wie viele konnten gerettet werden?
8. Wie lange bzw. über wie viele HPN-Tage konnte ein Portsystem durchschnittlich genutzt werden? Wie viele Portsysteme kamen pro 1000 HPN-Tagen zum Einsatz?
9. In welchen Punkten und welchem Ausmaß unterscheiden sich die Patientenkollektive a.) mit M.Crohn als Grunderkrankung gegenüber b.) Non-Crohn-Grunderkrankungen? Ist ein Zusammenhang zwischen Grunder-

krankung, HPN-Pflichtigkeit, Dauer und Zusammensetzung der HPN und Häufigkeit katheterassoziierter Septitiden erkennbar? Ist ein Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und einer etwaigen Einschränkung der Nierenfunktion erkennbar?

10. Können total implantierbare Portsysteme für die Durchführung langfristiger parenteraler Ernährung empfohlen werden?
11. Bei wie vielen Patienten ist die Nierenfunktion eingeschränkt? Was sind mögliche Ursachen dafür?
12. Wie verhält sich die glomeruläre Filtrationsrate im Hinblick auf die Dauer der parenteralen Ernährung?
13. Ist ein Zusammenhang zwischen Anzahl der katheterassozierten Infektionen und beeinträchtigter Nierenfunktion erkennbar? Gibt es einen nachvollziehbaren Zusammenhang zwischen der Art der parenteralen Ernährung (Compounding vs. Standardbeutel) und einer etwa beeinträchtigten Nierenfunktion?
14. Ist bei den einzelnen Patienten im Verlauf der parenteralen Ernährung eine Leberschädigung erkennbar?
15. Bei wie vielen Patienten ist die Indikation zur Listung für eine Transplantation gegeben?
16. Wie hoch ist die 2- bzw. 5-Jahresüberlebensrate unter parenteraler Ernährung?

Material und Methoden

Patientengut

Retrospektiv wurde ein Kollektiv aus 17 dauerhaft parenteral ernährten Patienten mit Kurzdarmsyndrom benigner Ätiologie untersucht. Als dauerhaft parenteral ernährte Patienten wurden solche betrachtet, die über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren parenteral ernährt wurden ($n = 9, 52,9\%$) bzw. mindestens 6 Monate lang parenterale Ernährung zugeführt bekamen ($n = 6, 35,3\%$), ohne Hinweise auf baldige Entwöhnung von parenteraler Ernährung zu zeigen. Ferner wurden 2 Patientinnen ($11,8\%$) in die Untersuchung mit eingeschlossen, bei denen erst kurz vor dem Stichtag mit der PN begonnen wurde und nicht von einer raschen Entwöhnung auszugehen war. Eine der Patientinnen verstarb 2 Monate nach Beginn der PN an einer fulminanten katheterassoziierten Sepsis. In Form einer Querschnittsanalyse wurden des Weiteren die verwendeten Ernährungsregime analysiert und beurteilt.

Ausgewertet wurden sämtliche physisch und elektronisch gespeicherten Daten der Patientenakten, des elektronischen Patientenverwaltungssystems „SAP-ISH“, der elektronischen Labordatenbank „Lauris“ sowie der elektronischen Befunddatenbank „Swisslab“ des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik Tübingen (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. I. B. Autenrieth).

Stichtag des Beginns der retrospektiven Betrachtung bildet der 01.01.1998 bezüglich der elektronisch erfassten Laborparameter. Diese Betrachtung endet mit dem 01.08.2007. Im Hinblick auf Charakteristika der parenteralen Ernährung und ihrer Komplikationen erstreckt sich der Analysezeitraum auf die bekannte Gesamtlänge der parenteralen Ernährung bei den einzelnen Patienten. Diese Betrachtung endet ebenfalls mit dem 01.08.2007. Der Analyse des Einflusses der PN auf die Nierenfunktion liegen aus pragmatischen Gründen nur Daten von 14 Patienten zugrunde, da eine Patientin wie bereits oben erwähnt kurz nach Beginn der parenteralen Substitutionstherapie verstarb, für 2 weitere Patienten wegen fehlender Dokumentation der Laborparameter nur eine unzureichende Datengrundlage für diese Fragestellung bestand. Das analysierte Patientenkollektiv wird in Tabelle 7 (siehe Anhang) näher klassifiziert:

7 Patienten waren männlichen (41,2%), 10 weiblichen Geschlechts (58,8%). Das durchschnittliche Alter betrug zum Stichtag $55,9 \pm 3,5$ Jahre (32 Jahre-76 Jahre), das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose „Kurzdarmsyndrom“, das in allen Fällen bis auf einen (s.u.) mit dem Alter bei Dünndarmresektion gleichzusetzen ist, $49,2 \pm 4,0$ Jahre (20 Jahre-75 Jahre). Das durchschnittliche Gewicht am Stichtag belief sich auf $63,0 \pm 3,0$ kg (43,0 kg-84,0 kg) bei einer gemittelten Körperlänge von $1,68 \pm 0,03$ m (1,50-1,87 m). Der mittlere Body Mass Index betrug (BMI) von $22,1 \pm 0,8$ kg/m² (16,4-29,3 kg/m²).

Von den 17 untersuchten Patienten waren bis zum Stichtag $n = 3$ (17,6%) verstorben. $n = 2$ (11,8%) Patientinnen waren bereits vor Beendigung der Beobachtung aus unbekanntem Gründen über lange Zeit nicht mehr vorstellig geworden und wurden als „lost to follow-up“ betrachtet. Die durchschnittliche Dauer der langfristigen parenteralen Ernährung kann mit $4,2 \pm 1,5$ Jahren (0,2-27,2 Jahre) angegeben werden.

Insgesamt wurde das Kollektiv über 26278 PN-Patiententage hinsichtlich renaler und infektiöser Komplikationen untersucht.

Methodik

Methodische Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet eine elektronische, relationale Datenbank, die auf den oben bereits erwähnten Daten der in der Abteilung I der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen behandelten Patienten mit Kurzdarmsyndrom basiert. Die Datenbank wurde im Rahmen des Projektes vom Verfasser konzipiert, aufgebaut und zur Auswertung genutzt.

Zur Entwicklung und Erstellung der Datenbank wurde auf das Programm MicrosoftAccess[®] 2003 aus der MicrosoftOffice[®]-Familie zurückgegriffen, bei dem es sich zum einen sowohl um ein Datenbanksystem als auch um ein für den Benutzer einfach zu bedienendes Frontend mit Formulareditor, zum anderen um eine leistungsfähige Programmierumgebung handelt.

Für jeden Patienten wurde darüber hinaus eine MicrosoftExcel[®]-Arbeitsmappe erstellt, die im Sinne eines fortlaufenden Kalenders geführt wurde. Stichtag ist der 01.01.1998 bei Patienten, die bereits vor diesem Datum wegen eines Kurzdarmsyndroms in Behandlung waren ($n = 4$). Bei allen weiteren Patienten be-

ginnen die Aufzeichnungen mit der Erstvorstellung als Kurzdarmpatient (Erstdiagnose extern), respektive dem Datum der Erstdiagnose Kurzdarmsyndrom an der Universitätsklinik Tübingen (n = 13) und wurden periodisch aktualisiert, bzw. enden mit dem Tag des Versterbens des Patienten (n = 3). Jede Tabelle enthält die Spalten *Datum* (fortlaufend), *Arztbriefe stationär*, *Arztbriefe ambulant*, *Erreger*, *Probenmaterial*, *Sepsis*, *Port*, *TPN* sowie *Besonderheit*. In den Spalten *Arztbriefe stationär* und *Arztbriefe ambulant* wurden die aus der elektronischen Patientenakte (ISH-Med) exportierten elektronischen Arztbriefe am Datum der ambulanten Vorstellung bzw. der stationären Aufnahme per Hyperlink verknüpft. In die Spalten *Erreger*, *Probenmaterial* wurden die entsprechenden positiven mikrobiologischen Befunde am Tage der Befunderhebung händisch übertragen. Wurde in den elektronischen Arztbriefen oder Krankenakten im zeitlichen Zusammenhang mit einer positiven Blutkultur von klinischen Symptomen einer Sepsis berichtet, erhielt die entsprechende Zelle der Spalte *Sepsis* den Eintrag „Sepsis“. In der Spalte *Port* wurde durch IM oder EX eine Portim- bzw. -explantation markiert. Zu Zeiten, zu denen ein Port implantiert war, erhielten die entsprechenden Zellen den Eintrag „Port“. An Tagen, an denen nach Angaben der Arztbriefe und Krankenakten eine (heim-)parenterale Ernährung appliziert wurde, erhielt die Spalte *TPN* den Eintrag „TPN“. Bei lückenhaften Angaben in den zugrunde liegenden Quellen (s.u.) wurde der Datenlage entsprechend extrapoliert.

Auf einem zweiten Arbeitsblatt der jeweiligen Patientenarbeitsmappe wurden durch die Eingabe verschiedener Funktionen die Zahl der Septitiden, implantierter Ports, Porttage und Tage, an denen eine parenterale Ernährung appliziert wurde, aufsummiert und zusammenfassend dargestellt. Die verschiedenen Arbeitsmappen wurden periodisch manuell aktualisiert und die Übersichten durch die eingearbeiteten Funktionen automatisch auf dem neusten Stand gehalten.

Quellen

Die Rohdaten entstammen den elektronischen Arztbriefen des Tübinger Patientenverwaltungssystem KAS, den Krankenakten des Patientenarchivs des Universitätsklinikums Tübingen, dem elektronischen Befundsystem „Swisslab“ des

Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, dem elektronischen Laborinformationssystem „Lauris“ des Universitätsklinikums Tübingen sowie vereinzelt persönlichen Gesprächen mit Patienten. Der Erfassungszeitraum umfasst die Jahre 1998-2007. Ergebnisse zu den davor liegenden Zeiträumen basieren ausschließlich auf Angaben in den Patientenakten und persönlichen Gesprächen.

Die in die Datenbank einzuarbeitenden Daten aus den Laborinformationssystemen „Swisslab“ und „Lauris“ wurden zunächst extrahiert und in mit Microsoft Access[®] kompatible Dateiformate (xls. bzw. txt.) konvertiert. Anschliessend erfolgte der Import in die entsprechende Stammtabelle durch den Microsoft Access[®]-Importassistenten. Die Tabellen wurden periodisch aktualisiert, indem neue Befunde analog an die entsprechende Access-Stammtabelle angefügt wurden.

Die Eingabe von Daten aus elektronischen Arztbriefen, Krankenakten sowie Patientengesprächen erfolgte manuell.

Struktur der Datenbank

Der grundsätzliche Aufbau der erstellten Datenbank ist modular und basiert auf mehreren Quelltabellen, die durch Access miteinander in Beziehung gesetzt werden, um zusammengefasst als Frontend (= Bildschirmausgabe als übersichtliche Benutzeroberfläche) ausgegeben werden zu können und so eine einfache Auswertung ermöglichen. Durch die Vernetzung der Tabellen entsteht eine relationale Datenbank. Grundbausteine von Microsoft Access[®], die bei Erstellung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Datenbank zum Einsatz kamen, sind: Tabellen, Abfragen und Formulare.

Tabellen

Die Grundstruktur der Datenbank besteht aus verschiedenen Tabellen, die unabhängig voneinander erstellt und bearbeitet werden können. Der Zugriff auf die Tabellen erfolgt entweder direkt oder indirekt über Abfragen oder Formulare, die auf eine oder mehrere Tabellen zugreifen. In Abfragen oder Formularen

vorgenommene Veränderungen werden automatisch in die zugrunde liegende Quelltable übernommen.

Um jeden Datensatz eindeutig identifizieren zu können und um bei miteinander in Beziehungen stehenden Tabellen das Entstehen von Datensatzleichen durch das Löschen von Datensätzen einer übergeordneten Tabelle zu vermeiden, wurde im Entwurf jeder Tabelle ein Primärschlüssel in Form einer fortlaufenden Nummer eingefügt und jede Tabelle mit der Spalte *PatientenID* versehen, um eine problemlose Vernetzung der Tabellen untereinander zu ermöglichen.

Folgende Stammtabellen bilden die inhaltliche Grundlage der Datenbank:

tab_Patientendaten:

Diese Tabelle bildet das Drehkreuz der Datenbank. Über sie findet die Vernetzung aller weiteren Tabellen statt. In ihr sind alle Basisdaten der Patienten bezüglich Alter, Adresse, anthropometrischen Angaben einschließlich Restdünndarmlänge, die dem Kurzdarmsyndrom kausal zugrundeliegende Diagnose und Nebendiagnosen, Angaben zu den anatomischen Verhältnissen und Anastomosenart nach erfolgter Dünndarmresektion sowie die Zahl diagnostizierter Portseptikämien und Angaben zur Dauer der parenteralen Ernährung bei parenteral ernährten Patienten zusammengefasst.

tab_Labore:

Sämtliche aus dem Laborinformationssystem „Lauris“ in Form von xls.-Arbeitsmappen extrahierten laborchemischen Befunde der Patienten seit 1998 sind in dieser fortlaufenden Tabelle hinterlegt. Da ein Datensatz in dieser Tabelle lediglich einem Laborparameter mit zugeordnetem Datum entspricht und eine Probenentnahme daher häufig durch zahlreiche Datensätze repräsentiert ist, erfolgte zur Auswertung eine Umgestaltung dieser Tabelle durch die Ausführung einer Kreuztabellenabfrage (s.u.).

tab_Mikrobiologie:

Durch Import sämtlicher mikrobiologischer Befunde aus „Swisslab“ in Form von txt.-Dateien mit Hilfe des Access-Importassistenten entstand diese Tabelle. Jeder Datensatz entspricht einem Befund, ungeachtet ob dieser positiv oder nega-

tiv ausfiel, bestehend aus den Spalten *ID* (Primärschlüssel), *Patientennummer*, *Datum*, *Material*, *Erreger* sowie *Status* (positiv oder negativ).

In älteren Befunden erfolgten Angaben von Probenmaterial und Erreger, auf die hin die entnommene Probe untersucht worden war, durch drei- bis fünfstelligen Codes. Aus diesem Grunde wurden für die Spalten *Material* und *Erreger* die entsprechenden Decodiertabellen *tab_Probenmaterial* und *tab_Erreger* in Beziehung gesetzt, so dass eine übersichtliche Darstellung in Form einer einfachen Abfrage erzeugt werden konnte (s.u.).

tab_TPN:

Die in dieser Tabelle enthaltenen Angaben zu den Ernährungsregimen der parenteral ernährten Patienten wurden aus den elektronischen Arztbriefen und den Patientenakten gewonnen. Jeder Datensatz steht für ein neu eingeführtes, respektive modifiziertes parenterales Ernährungsregime und ist in Spalte *Datum* mit dem Einführungs- bzw. Änderungsdatum versehen. Erhielten die Patienten industriell vorgefertigte Ernährungsbeutel mit fixer Zusammensetzung, wurde in Spalte *compounded/standard* lediglich das entsprechende Präparat vermerkt. Bei Patienten mit individueller Zusammensetzung des Ernährungsregimes hingegen, wurden dort, wo sich detaillierte Mengenangaben fanden, diese in den Spalten *Fett*, *KH* (Kohlenhydrate), *AS* (Aminosäuren), *Na*, *K*, *Ca*, *Mg*, *Phosphat*, *Cl*, *Acetat*, *Vit. B₁₂*, *Vit ADEK* (fettlösliche Vitamine A,D,E und K) sowie *Kalorien* und *Gesamtvolumen* verzeichnet

Weitere Tabellen:

Die Tabelle *tab_Ernährung* listet die Betreuer der Patienten in Sachen parenteraler Heimernährung mitsamt derer Kontaktdaten auf und ist über die Zwischentabelle *tab_IDPatBetr* mit der zentralen Tabelle *tab_Patientendaten* verknüpft. Dadurch wird ermöglicht, dass in *tab_Ernährung* jeder Betreuer nur einmal erscheint, auch wenn dieser für mehr als einen Patienten zuständig ist. In *tab_Hausarzt* sind die Kontaktdaten des jeweiligen betreuenden Hausarztes hinterlegt und über das Feld *PatientenID* mit der zentralen Tabelle verbunden. In *tab_BGA* wurden zusätzlich zu den in *tab_Labore* vorhandenen Parametern

sämtliche Blutgasanalysen, die in den Patientenakten archiviert waren, händisch eingespeist. Die Verknüpfung mit der zentralen Tabelle erfolgte analog zu den anderen Tabellen.

Beziehungen

Die Tabellen wurden jeweils über die Spalte *PatientenID* mit der zentralen Tabelle *tab_Patientendaten* in Beziehung gesetzt, so dass durch eine einzige Abfrage, Daten aus sämtlichen Tabellen für einen einzelnen Patienten ausgegeben werden können. Diese Vernetzung bildet auch die Grundlage für die Ausgabe als übersichtliches Frontend in Form eines übergeordneten Formulars (s.u.). Ein weiterer Vorteil dieser relationalen Datenbank besteht darin, dass die die Rohdaten enthaltenen Stammtabellen einfach per *Anfügeabfrage* oder das Anfügen neuer Datensätze an bestehende Tabellen durch den Importassistenten aktualisiert werden können, während sich die übergeordnete Abfrage bei jedem Aufruf automatisch aktualisiert und so stets Zugriff auf alle aktuellen Daten besteht.

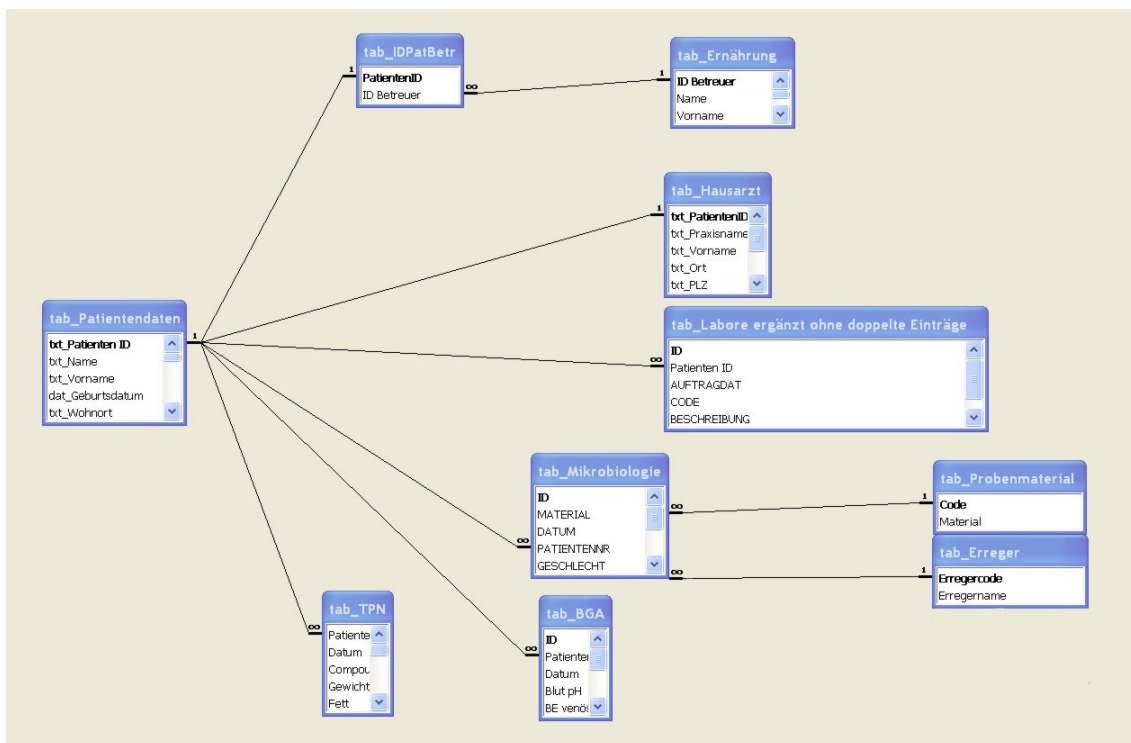


Abbildung 4 Beziehungen in der relationalen Datenbank *SBS.mdb*

Abfragen

Durch Abfragen wurden die in die Tabellen eingespeisten Rohdaten bearbeitet, zusammengefasst und ausgewertet. Beispielsweise wurden mit Hilfe von *Auswahlabfragen* mikrobiologische Befunde oder laborchemische Parameter hinsichtlich bestimmter Kriterien (stellvertretend z.B. Datum der Probenentnahme, Probenmaterial oder Nierenfunktionsparameter) gefiltert. Eine Abfrage kann dabei auf mehreren Tabellen und/oder auch weiteren Abfragen beruhen. Ebenso wurden bestimmte Parameter wie das *Alter* des Patienten zum gegenwärtigen Zeitpunkt oder die Zahl der Septitiden pro Jahr parenteraler Ernährung (*Septitiden/a PN*) berechnet, was bei *Auswahlabfragen* das Einfügen einer entsprechenden Funktion notwendig machte. Mittels *Löschabfragen* wurden aus der Gesamtheit der mikrobiologischen Befunde lediglich die Datensätze herausgefiltert, bei denen ein Keimnachweis gelang, respektive ein andersweitig positiver Befund erhoben wurde (Virus-Serologie). Durch die Erstellung einer umfangreichen *Kreuztabellenabfrage* und anschließenden Datenausgabe als *Pivot-Tabelle* konnte die Roh-tabelle *tab_Labore* mit über 71.000 Datensätzen in eine übersichtliche und auswertbare Form gebracht werden (vgl. Abbildungen 5 und 6).

ID	Patienten ID	AUFTRAGDAT	CODE	BESCHREIBUNG	ERGEBNIST
54630	4065374	12.02.1998 13:00:00	zHST	Harnstoff	34,00
54629	4065374	12.02.1998 13:00:00	zCREA	Kreatinin	1,00
54628	4065374	12.02.1998 13:00:00	zAT3	Antithrombin III (AT)	125,00
54627	4065374	12.02.1998 13:00:00	zFIBa	Fibrinogen	837,00
54626	4065374	12.02.1998 13:00:00	zPTT	PTT	24,00
54625	4065374	12.02.1998 13:00:00	zINR	INR	0,90
54624	4065374	12.02.1998 13:00:00	zQUIC	Quick	120,00
54623	4065374	12.02.1998 13:00:00	zTHRA	Thrombozyten	377000,00
54622	4065374	12.02.1998 13:00:00	zMCV	MCV	94,00
54621	4065374	12.02.1998 13:00:00	zMCHC	MCHC	32,30

Abbildung 5 Beispiel einer Tabelle mit Rohdaten in *tab_Labore*

AUFTRAGDAT	Harnstoff	Kalium	Kreatinin	Magnesium
	ERGEBNIST	ERGEBNIST	ERGEBNIST	ERGEBNIST
12.02.1998 13:00	34,00	2,50	1,00	1,43
12.02.1998 19:30		2,90		
12.02.1998 23:30		3,60		
13.02.1998 00:01		4,60		
13.02.1998 18:00		3,90		
17.02.1998 08:00	38,00	3,20	0,60	

Abbildung 6 Beispiel einer Kreuztabellenabfrage auf Grundlage von *tab_Labore*

Formulare

In Microsoft® Access bilden Formulare neben Berichten die Ausgabe- und Bearbeitungsmaske der Datenbank und stellen somit das Frontend dar. Im Formular *form_Patientendaten* wurden schließlich die Datensätze aus verschiedenen auf *tab_Patientendaten* beruhenden Abfragen mit den in Unterformularen eingefügten Datensätzen aus *tab_Mikrobiologie* und *tab_Labore* sowie aus *tab_TPN* vereinigt und so eine übersichtliche Arbeitsumgebung geschaffen, in der Datensätze komfortabel zu bearbeiten sind (eingegebene Daten werden automatisch an die zugrundeliegenden Tabellen weitergereicht). Sämtliche Informationen zu einem Patienten sind so auf einem Formularblatt zusammengefasst und können zur Auswertung bereitgestellt werden.

SBS - Datenbank

Patienten ID: xxxxxx Hauptdiagnose: M.Crohn Laborwerte: Akten vorhanden?:
 Name: xxxxxx KDS seit: 01.10.2000 Mikrobiologie: Arztbriefe eingebunden?:
 Vorname: xxxxxx Restlündnerlänge: 310 cm Parenterale Ernährung: BGAs:
 Geburtsdatum: Verstorben: Bauhin'sche Klappe vorhanden?: NEIN HPN ab: 08.08.2001 HPN bis:
 Alter: Kolon in Kontinuum: NEIN Monate HPN: 84 Zahl der Septiden: 21 Zahl implantierter Ports: 8
 Straße: xxxxxx Art der Anastomose: Ileostoma Septiden/100 d HPN: 0.82
 Hausnr.: Typ der Anastomose: III Nebendiagnosen: polyklonale Gammopathie, Osteoporose, S
 PLZ: Körperlänge: 1,87 m BMI: 22,0 Besonderheit: funktionelles KDS, zwischenzeitlich prärenal
 Wohnort: xxxxxx Gewicht: 77 kg In Behandlung seit: 4/89 Stand der Aktenarbeit:

DATUM	ERREGER	MATERIAL	BESCHREIBUNG
03.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	1,25-Dihydroxy-Vitamin D
03.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	25-Hydroxy-Vitamin D
03.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	A-1-Glob (CE)
03.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Mittelstrahlurin	A-2-Glob
03.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	7.6
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (aerob)	7.6
04.12.2002	Staphylococcus epidermidis	Blutkultur (anaerob)	12
10.09.2007			6.7
10.09.2007			13
12.09.2007			6.6
12.09.2007			13
13.09.2007			43
17.09.2007			80
19.09.2007			
08.10.2007			
08.10.2007			

Datensatz: 1 von 484

Parenterale Ernährung

Datum: 23.09.2001 PatientenID: 4008150
 Compounded/Standard: compounded Gewicht: 77
 Fett: Vit B12: KH: Vit ANFK:

Abbildung 7 Beispiel eines Formularblatts zur einfachen Dateneingabe und Datendarstellung

Untersuchte Parameter:

BMI, anatomische Verhältnisse

Basierend auf Angaben der Anamnese- und Untersuchungsbögen wurde der BMI bestimmt (kg/m^2) und anhand diesem der Ernährungszustand beurteilt ($<18,5 \text{ kg/m}^2$ = Untergewicht; $18,5 \text{ kg/m}^2$ - $24,99 \text{ kg/m}^2$ = Normalgewicht; $>25,0 \text{ kg/m}^2$ = präadipös). Auf Grundlage der Operationsberichte und anamnestischer Angaben wurde jeder Patient einem Resektionstyp (s.o.) zugeordnet und fest-

gestellt, ob die Ileozökalklappe bzw. Kolon in Kontinuum vorhanden war. Naturgemäß variieren diese Angaben an verschiedenen Stellen, da in den seltensten Fällen eine Längenmessung des verbliebenen Dünndarms vorgenommen wird. Meist wurde die Restdünndarmlänge in Abhängigkeit der Länge des Resektats vom Operateur abgeschätzt. Neben der Unsicherheit dieser Abschätzung muss die interindividuelle Variabilität der Dünndarmlänge beachtet werden. Die Angaben zur Restdünndarmlänge sind also als Ausdruck einer Größenordnung und nicht auf den Zentimeter genau zu verstehen, zumal in der Literatur angegebene Grenzlängen hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit oder Entwicklung von Komplikationen nur einen Faktor in einem multifaktoriellen Geschehen darstellen.

Zusammensetzung der parenteralen Ernährung

Aus den elektronischen Arztbriefen und der Korrespondenz der die Patienten mit Parenteralia versorgenden Firmen mit den Patienten bzw. mit der Kurzdarmambulanz wurde das jeweils letzte aktuelle parenterale Ernährungsregime ermittelt und eine Gruppierung nach „Fertiglösung“ bzw. „Compounding“ (individuelle Zusammenstellung) vorgenommen. Die in den Tabellen verzeichneten Angaben beziehen sich dabei auf einen PN-Beutel, also eine Anwendung der parenteralen Ernährung. Bei der Berechnung der enthaltenen Kalorien entsprachen 1 g Kohlenhydrate bzw. Aminosäuren 4 kcal und 1 g Fette 9,3 kcal. Im Vergleich des Grundumsatzes mit den zur Verfügung gestellten Kalorien und der Lösungen untereinander wurde herausgearbeitet, in welchen Fällen ein Ersatz individueller HPN-Lösungen durch Fertigpräparate möglich erscheint. Der Grundumsatz wurde nach der von Harris und Benedict Anfang des 20. Jh. entwickelten und heute immer noch praktikablen Gleichung errechnet (2):

Für Männer:

$$\text{Grundumsatz}(m)[\text{kg} / \text{d}] = 66,47 + 13,75 * \text{Gewicht}[\text{kg}] + 5,0 * \text{Körperlänge}[\text{cm}] - 6,75 * \text{Alter}[J]$$

Für Frauen:

$$\text{Grundumsatz}(w)[\text{kg} / \text{d}] = 665,09 + 9,56 * \text{Gewicht}[\text{kg}] + 1,84 * \text{Körperlänge}[\text{cm}] - 4,67 * \text{Alter}[J]$$

Laborchemische Parameter

Sämtliche im elektronischen Labordatensystem „Lauris“ vorhandenen Parameter wurden in die Datenbank aufgenommen. Deziert ausgewertet wurden davon: Kreatinin (Referenzbereich: 0,0-1,3 mg/dl), das zusammen mit anthropometrischen Daten zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (s.u.) herangezogen wurde. Zur Beurteilung von Leberschäden bzw. etwaiger Cholestase wurden die Transaminasen GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Referenzbereich: < 50 U/l) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Referenzbereich: < 50 U/l), die GGT (Gammaglutamyltransferase; Referenzbereich: < 60 U/l), die alkalische Phosphatase (Referenzbereich: 40-120 U/l) sowie das Gesamtbilirubin (Referenzbereich: 0,1-1,2 mg/dl) herangezogen.

Kreatininclearance und glomeruläre Filtrationsrate

Da das Serumkreatinin allein, v.a. bei mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion, keine präzise Aussage über das Ausmaß einer Niereninsuffizienz machen kann (14) und bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom infolge der besonderen Stoffwechsellage auch der Muskelmetabolismus verändert und das Körpergewicht reduziert sein können, wurde der Bewertung der Nierenfunktion die abgeschätzte Kreatininclearance (C_{Cr}) nach Cockroft und Gault (30), in die neben dem Patientenalter auch das Körpergewicht Eingang findet, zugrunde gelegt. Die physiologische Abnahme der GFR um 10 ml/min pro Lebensdekade ab dem 30. Lebensjahr ist hier berücksichtigt. Die von Cockroft und Gault entwickelte Formel erlaubt es, aus der Kreatininkonzentration im Serum die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) abzuschätzen, weswegen im Folgenden auch von der GFR anstelle von Kreatininclearance gesprochen wird (78). Die GFR ist insbesondere im Bereich zwischen 60 und 80 ml/min (Referenzbereich: >110 ml/min (m), >95 ml/min (w)) dem Serumkreatinin als Nierenfunktionsparameter überlegen. Die C_{Cr} /GFR nach Cockroft und Gault berechnet sich wie folgt:

$$C_{Cr} [ml / min] = \frac{(140 - \text{Alter}[J]) * \text{Gewicht}[kg]}{72 * \text{Serumkreatinin}[mg / dl]} (*0,85)$$

Der in Klammern gesetzte Ausdruck stellt den Korrekturfaktor für Frauen dar.

Da die C_{Cr} nach Cockroft und Gault nicht auf die Körperoberfläche (KÖF) bezogen ist, wurde diese nach der Formel von Dubois errechnet und ging in die endgültige Kreatininclearance mit ein:

$$KÖF[m^2] = 0,007184 * Körperlänge[cm]^{0,725} * Körpermasse[kg]^{0,425}$$

Die K/DOQI¹⁰-Leitlinien für chronische Nierenerkrankungen empfehlen die Verwendung der MDRD¹¹-Formel zur Abschätzung der GFR, da diese Formel qualitativ gleichwertig zu der von Cockroft und Gault entwickelten ist, aber auf Studien mit wesentlich mehr Probanden basiert (78). Neben dem Alter und Geschlecht geht auch die ethnische Herkunft (Afro-Amerikaner) des Patienten in die Gleichung mit ein, jedoch nicht das Gewicht:

$$GFR[ml / min] = 186 * Serumkreatinin[mg / dl]^{-1,154} * Alter[J]^{-0,203} (*0,742)$$

Der in Klammern gesetzte Ausdruck stellt wiederum den Korrekturfaktor für Frauen dar.

Der Korrekturfaktor für die ethnische Herkunft entfällt, da das untersuchte Patientengut ausschließlich aus Patienten kaukasischer Herkunft bestand. Da Kurzdarmpatienten im Hinblick auf den Ernährungszustand ein besonderes Kollektiv darstellen, muss der Meinung des Autors nach das Gewicht bei Abschätzung der GFR Berücksichtigung finden. Zur Auswertung genutzt wurde daher in allen Fällen bis auf einen, in dem keinerlei Angaben über den Gewichtsverlauf des bereits verstorbenen Patienten eruiert werden konnten und daher die MDRD-Formel angewandt wurde, die Gleichung nach Cockroft und Gault. Der fehlende Bezug zur Körperoberfläche wurde durch die Dubois-Formel hergestellt. Die Bewertung der Nierenfunktion erfolgte nach der K/DOQI-Stadieneinteilung:

¹⁰ Kidney disease outcome quality initiative

¹¹ Modification of diet in renal disease

Tabelle 1 Stadien der Nierenfunktion nach K/DOQI

<u>GFR</u>	<u>Wertung</u>
> 90 ml/min	o.p.B.
89 ml/min > GFR > 60 ml/min	mild eingeschränkt
59 ml/min > GFR > 30 ml/min	moderat eingeschränkt
29 ml/min > GFR > 15 ml/min	stark eingeschränkt
< 15 ml/min	Nierenversagen

Bei einer GFR von ≤ 60 ml/min über ≥ 3 Monate ist nach den K/DOQI-Leitlinien von einem chronischen Nierenschaden auszugehen (78). Der Cutoff für eine suffiziente Nierenfunktion wurde bei einer GFR von ≥ 60 ml/min/1,73m² KÖF angesetzt.

Septitiden, Erregerspektrum, Angaben zur Portverweil- und Ernährungsdauer

Eine Sepsisepisode wurde angenommen, wenn anhand der Patientenakten und elektronischen Datenbanken des Zentrallabors und der medizinischen Mikrobiologie eindeutige Zeichen einer systemischen Infektion erkennbar waren. Vereinfacht wurden Episoden mit erhöhtem C-reaktiven Protein ($>>0,5$ mg/dl) und Leukozytose bzw. Leukopenie ($> 10.000/\mu\text{l}$ bzw. $<4.000 \mu\text{l}$, Referenzbereich: $4.000-10.000/\mu\text{l}$) bei gleichzeitigem Nachweis einer Bakteriämie bzw. Fungämie aus zentralen Blutkulturen über den Port bzw. aus peripheren Blutkulturen bei Fehlen eines anderen Infektionsfokus als katheterassoziierte Sepsis klassifiziert. Diese Beobachtungen wurden durch klinische Angaben in den vorhandenen Arztbriefen gestützt. Im Folgenden werden die Begriffe „katheterassoziierte Sepsis“ und „portassoziierte Sepsis“ sowie „Septikämie“ aus Gründen der Praktikabilität synonym verwendet.

Die Daten zur Anzahl und Verweildauer der einzelnen Ports entstammen wiederum sowohl den Operationsberichten als auch den Patientenakten. Angaben zur Besiedlung explantierter Ports wurden aus der Befunddatenbank der medizinischen Mikrobiologie exportiert.

Auswertung

Die in der Datenbank und den Interpretationstabellen erfassten Daten wurden als Tabellen in das Statistikprogramm *JMP IN 5.1.2* importiert und dort ausgewertet und veranschaulicht. Mittels Funktionen wie *distribution* (Verteilung) und *overlay plot* (Verlaufdiagramm mit mehreren Ordinaten) konnten so anthropometrische Daten und der Verlauf laborchemischer Parameter visualisiert werden.

Die einzelnen aus den Kreatininwerten und anthropometrischen Daten errechneten glomerulären Filtrationsraten (GFR) wurden als *abhängige Variable* mit der Dauer der parenteralen Ernährung in Tagen als *unabhängige Variable* korreliert. Anschließend wurde mittels linearer Regression versucht, eine Ab- oder Zunahmetendenz der GFR im Laufe der Dauer der parenteralen Ernährung zu ermitteln und zu veranschaulichen. Bei signifikanten Ergebnissen erfolgte die Angabe des p-Wertes.

Die Ergebnisse wurden, sofern erforderlich, in Form der Mittelwerte \pm SEM¹² angegeben.

¹² Standard error of the mean = Standardabweichung des Mittelwerts

Ergebnisse

Ätiologie des Kurzdarmsyndroms im Patientenkollektiv

Mit 6 Fällen (35,3%) stellte Morbus Crohn die häufigste Grunderkrankung des Kurzdarmsyndroms dar. Non-Crohn-Diagnosen bedingten 11 (64,7%) der Kurzdarmsyndrome. Der Mesenterialarterieninfarkt war dabei mit 6 Fällen (35,3%) die häufigste Diagnose. Weitere 5 Patienten (29,4%) mussten sich in Folge anderer abdomineller Prozesse wie perforierter Appendizitis (n = 1, 3,9%), Bridenileus (n = 1, 3,9%), Mesenterialvenenthrombose bei Polycythämia vera (n=1, 3,9%) oder durch ein Dünndarmtrauma (n = 1, 3,9%) mehr oder weniger ausgedehnte Dünndarmresektionen unterziehen. Ferner litt 1 Patientin (3,9%) an chronischer intestinaler Pseudoobstruktion (CIPO), die zu einem funktionellem Kurzdarmsyndrom führte. Im Durchschnitt bestand das Kurzdarmsyndrom (KDS) seit $6,8 \pm 2,1$ Jahren (0,3-27,5 Jahre) (vgl. Tabelle 7).

Anatomische Verhältnisse nach Resektion

Insgesamt verblieben nach chirurgischer Resektion durchschnittlich $94,9 \pm 22,9$ cm (13 cm-310 cm) Restdünndarm. Für 2 Patientinnen ließen sich keine Angaben bezüglich des verbliebenen Restdünndarms eruieren. Hinsichtlich des Anastomosentyps konnten 4 Patienten (23,6%) Typ I, 9 Patienten Typ II (53,0%) und 3 Patienten Typ III (17,4%) zugeordnet werden (vgl. Abbildung 8). 1 Patientin war im Frühjahr 2006 transplantiert worden und besaß zum Stichtag ein permanentes endständiges Ileostoma. In 3 Fällen (17,6%) war die Ileozökalklappe auch postoperativ noch erhalten, während sie in 13 Fällen (76,4%) mitreseziert werden musste. 11 Patienten (64,7%) wiesen ein Kolon in Kontinuum auf, 6 (35,3%) dagegen nicht, wobei auch die transplantierte Patientin vollständig kolektomiert worden war, weswegen sie der zweiten Gruppe zugezählt wurde (vgl. Abbildung 8).

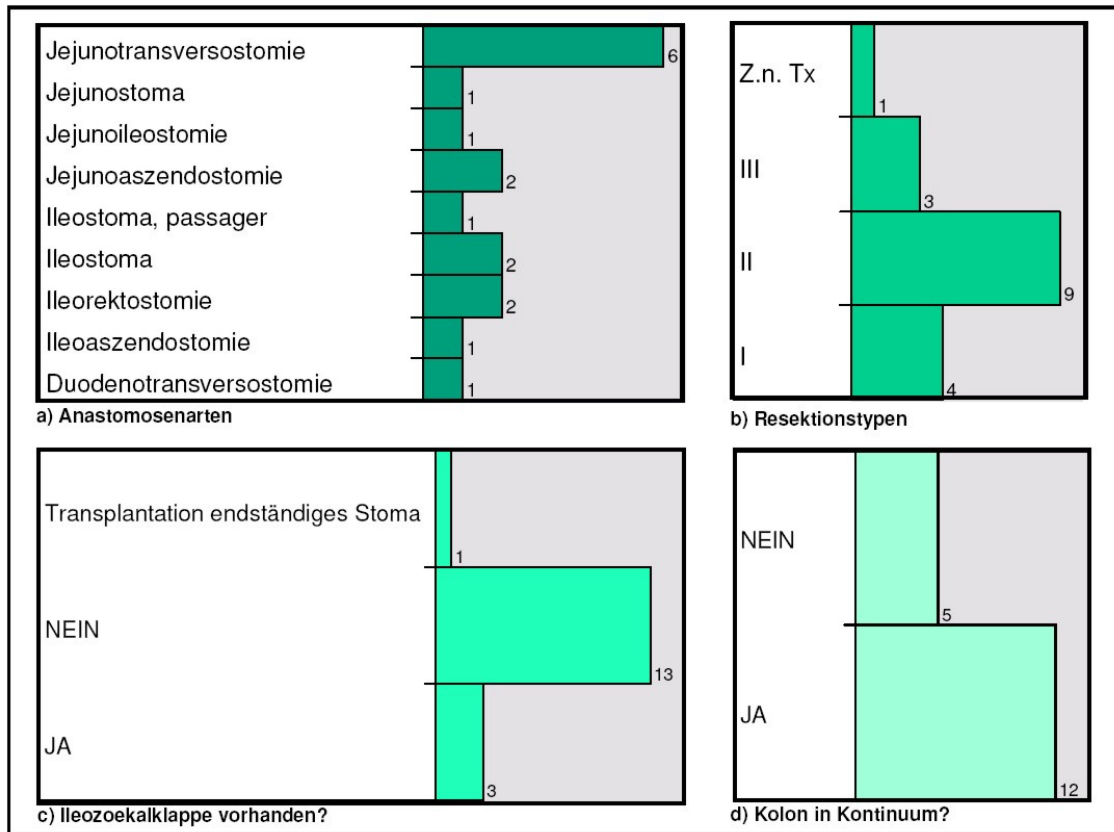


Abbildung 8 Übersicht über die anatomischen Verhältnisse (Abszisse: absolute Häufigkeit)

BMI, zeitliche Angaben zur PN

Am Stichtag der Untersuchung betrug der BMI im Durchschnitt $22,1 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$ ($16,4\text{-}29,3 \text{ kg/m}^2$). Lediglich ein Patient (5,9%) wies mit $16,4 \text{ kg/m}^2$ einen BMI von unter $18,5 \text{ kg/m}^2$ auf. Der BMI von 13 Patienten (76,5%) befand sich im Referenzbereich zwischen $18,5$ und $24,99 \text{ kg/m}^2$, wobei sich die BMI von allein 5 Patienten (29,4%) zwischen $19,0$ und $20,0 \text{ kg/m}^2$ bewegten. 3 Patienten (17,6%) zeigten einen BMI von über $24,99 \text{ kg/m}^2$ aber noch unter $29,99 \text{ kg/m}^2$. Im Mittel wurden die Patienten bis zum Stichtag $4,2 \pm 1,5$ Jahre ($0,2\text{-}27,2$ Jahre) lang parenteral ernährt. 9 Patienten (52,9%) wurden länger als 2 Jahre, und davon 4 Patienten (23,5%) sogar länger als 5 Jahre parenteral ernährt. Eine Patientin (5,9%) wurde vor ihrer Dünndarmtransplantation 25 Jahre lang parenteral ernährt. Bei Beginn der parenteralen Ernährung waren die Patienten durchschnittlich $51,5 \pm 4,2$ Jahre alt. Im Falle des jüngsten Patienten wurde im Alter von 20 Jahren, bei dem ältesten Patienten im Alter von 75 Jahren mit der parenteralen Ernährung begonnen. Zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr wur-

de bei 4 Patienten (23,5%) mit der PN begonnen, so dass sich hier der Peak findet (vgl. Abbildung 9).

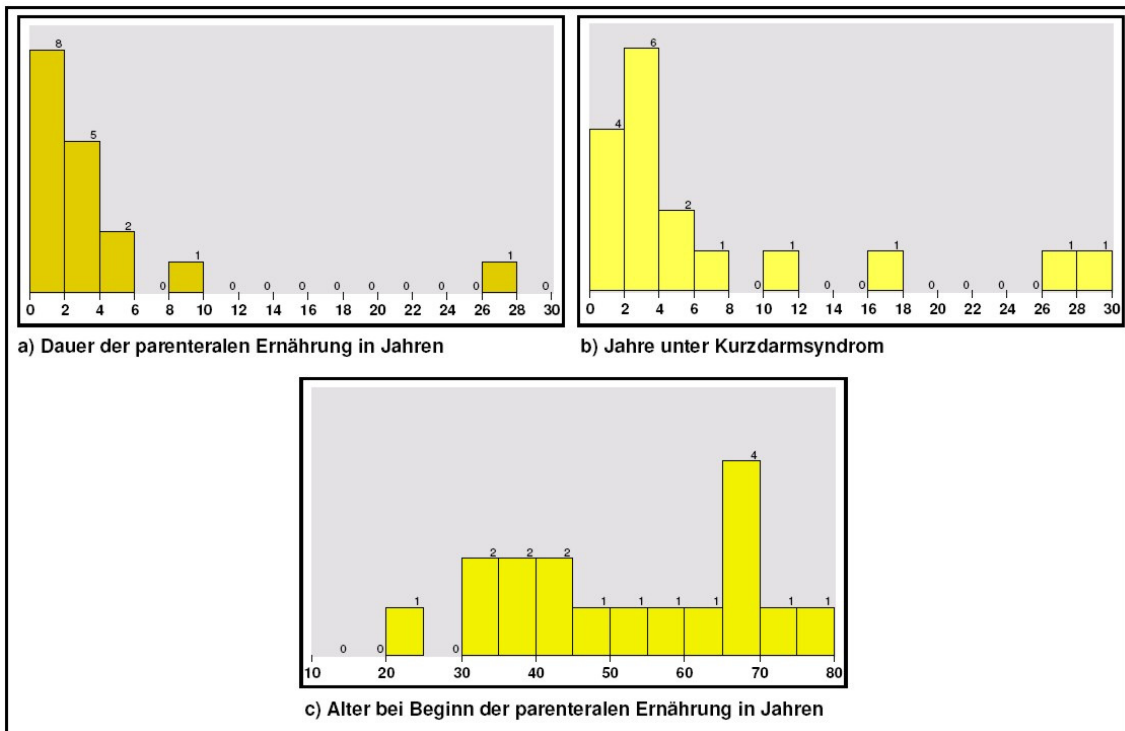


Abbildung 9 Chronologische Angaben zur parenteralen Ernährung (Ordinate: abs. Häufigkeit)

Ernährungsregime: Standardbeutel oder Compounding

Für 16 Patienten (94,1%) lagen umfassende Angaben zum Regime der parenteralen Ernährung vor. Für 1 Patienten (5,9%) ließen sich keine detaillierten Angaben zur Zusammensetzung der PN finden. Bei einem durchschnittlichen Energie-Grundumsatz von $1349,6 \pm 49,5$ kcal/d (1024-1797 kcal/d) erhielten 7 Patienten (43,8%) die PN in Form von Fertiglösungen, während 8 (50,0%) Patienten ein individuell zusammengestelltes Ernährungsregime infundiert bekamen (Compounding). 1 Patient (6,2%) erhielt parenteral ausschließlich regelmäßig Magnesium. Die durchschnittlich infundierte Gesamtkalorienmenge betrug 1507 ± 121 kcal (833-2410 kcal) bei einem mittleren Infusionsvolumen pro PN-Applikation von 1904 ± 168 ml (1250-4000 ml) (vgl. Tabellen 2 sowie 8, 9 und 10 im Anhang). Bei in etwa gleichen BMI und gleichen Restdünndarmlängen wiesen Patienten mit individuell zusammengestellter Ernährung gehäuft eine anatomische Risikokonstellation mit resezierter Bauhin-Klappe und endständigem Jejunostoma auf. 62,5% der Patienten mit erhaltenem Kolon in Kon-

tinuum erhielten eine individuell zusammengestellte Ernährung. Die Zahl der katheterassoziierten Septitiden pro 1000 PN-Tage war mit $7,4 \pm 2,7$ im Vergleich zu $5,0 \pm 1,7$ bei nicht individuell ernährten Patienten deutlich höher. Allerdings mussten pro 1000 PN-Tagen bei individuell ernährten Patienten nur $3,1 \pm 0,8$ Portsysteme implantiert werden, während die aus Standardbeuteln ernährten Patienten durchschnittlich $7,1 \pm 2,2$ Portsysteme benötigten. 50% (n = 4) der individuell ernährten Patienten litten unter einem M.Crohn als Grunderkrankung, 37,5% (n = 3) hatten einen Mesenterialinfarkt erlitten. 1 Patientin (12,5%) erhielt nach Dünndarmresektion in Folge eines Abdominaltraumas individuell zusammengestellte PN. Insgesamt wurde bei individuell ernährten Patienten im Durchschnitt nach $41,1 \pm 39,3$ Monaten mit der dauerhaften PN begonnen im Vergleich zu $2,0 \pm 1,3$ Monate bei den durch Standardbeutel ernährten Patienten. Allerdings befand sich unter den individuell ernährten Patienten auch derjenige mit der oben bereits erwähnten sehr langen Latenzzeit von 277 Monaten. Betrachtet man die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Beginn der dauerhaften PN ohne diese Extremausprägung zu beachten, so weisen auch die individuell ernährten Patienten eine durchschnittliche Latenzzeit von $1,8 \pm 1,6$ Monaten bis zum Beginn der PN auf.

Tabelle 2 Anatomische Verhältnisse und infektiöse Komplikationen in Abh. des PN-Regimes

	Compounded	Standardbeutel
BMI [kg/m²]	22,0	21,3
Alter [Jahre]	$47,8 \pm 3,6$	$63,8 \pm 5,0$
Ø Restdünndarmlänge [cm]	$82,6 \pm 39,7$	$95,0 \pm 29,0$
PN - Dauer [Monate]	$85,5 \pm 36,0$	$20,3 \pm 5,6$
Bauhin Klappe vorhanden ?	0,0%	37,5%
Kolon in Kontinuum ?	62,5%	75,0%
Zahl Septitiden	$9,1 \pm 2,2$	$2,0 \pm 0,7$
Septitiden / 1000 d PN	$7,4 \pm 2,7$	$5,0 \pm 1,7$
Implantierte Ports / 1000 d PN	$3,1 \pm 0,8$	$7,1 \pm 2,1$

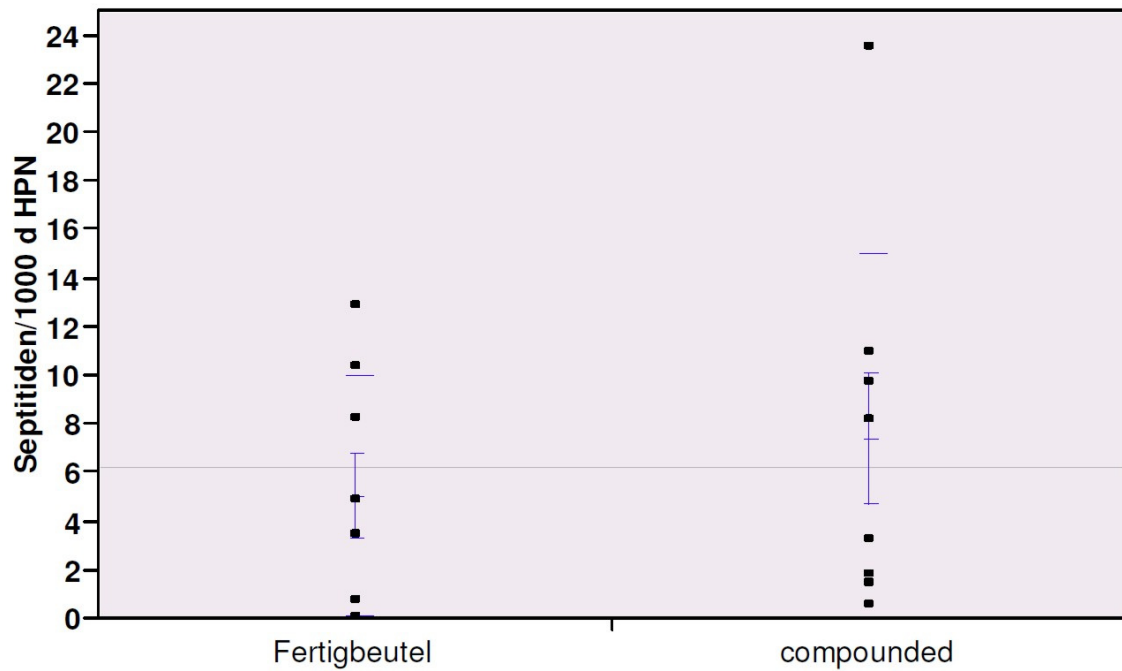


Abbildung 10 Zahl katheterassoziierter Septitiden pro 1000 HPN-Tage nach Ernährungsregime

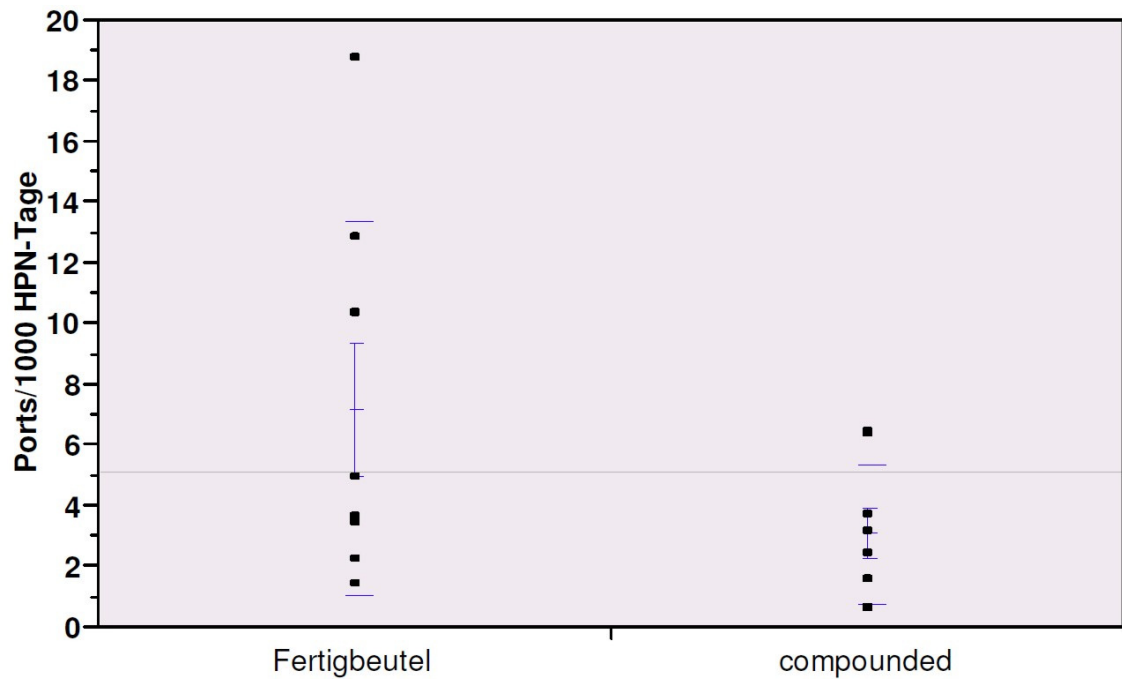


Abbildung 11 Zahl implantierter Ports pro 1000 HPN-Tage nach Ernährungsregime

Weitere detaillierte Angaben zu den Ernährungsregimen sind den Tabellen 2 sowie, 8, 9 und 10 im Anhang zu entnehmen.

Katheterassoziierte Septitiden

Über 26278 HPN-Tage hinweg ereigneten sich insgesamt 89 katheterassoziierte Sepsisepisoden. Dies entspricht 3,4 Septitiden pro 1000 Tagen parenteraler Ernährung oder 1,2 Septitiden pro Jahr. Durchschnittlich erlitt jeder Patient $5,2 \pm 1,4$ katheterassoziierte Septitiden, wobei 3 Individuen (17,6%) zu keinem Zeitpunkt von einer Sepsis betroffen waren, 3 Patienten (17,6%) jedoch mehr als 10 Sepsisepisoden überlebten. Ein Patient (5,9%) war im Laufe seiner parenteralen Ernährung nachweislich von 21 Katheterseptitiden betroffen.

Die 3 Patienten mit Typ III-Anatomie wiesen mit durchschnittlich $11 \pm 5,8$ absoluten und $12,1$ Katheterseptitiden pro 1000 HPN-Tagen wesentlich häufiger katheterassoziierte Septikämien auf als das Restkollektiv mit durchschnittlich $4 \pm 1,1$ bzw. $3,1$ Septitiden/1000 HPN-Tagen. Patienten mit M.Crohn als der dem Kurzdarmsyndrom ursächlich zugrundeliegenden Diagnose erlitten durchschnittlich $5,9 \pm 1,3$ Septitiden pro 1000 HPN-Tage im Vergleich zu $5,8 \pm 2,3$ Septitiden/1000 HPN-Tage in der Gruppe der Patienten mit anderen Grunderkrankungen (vgl. Tabelle 3).

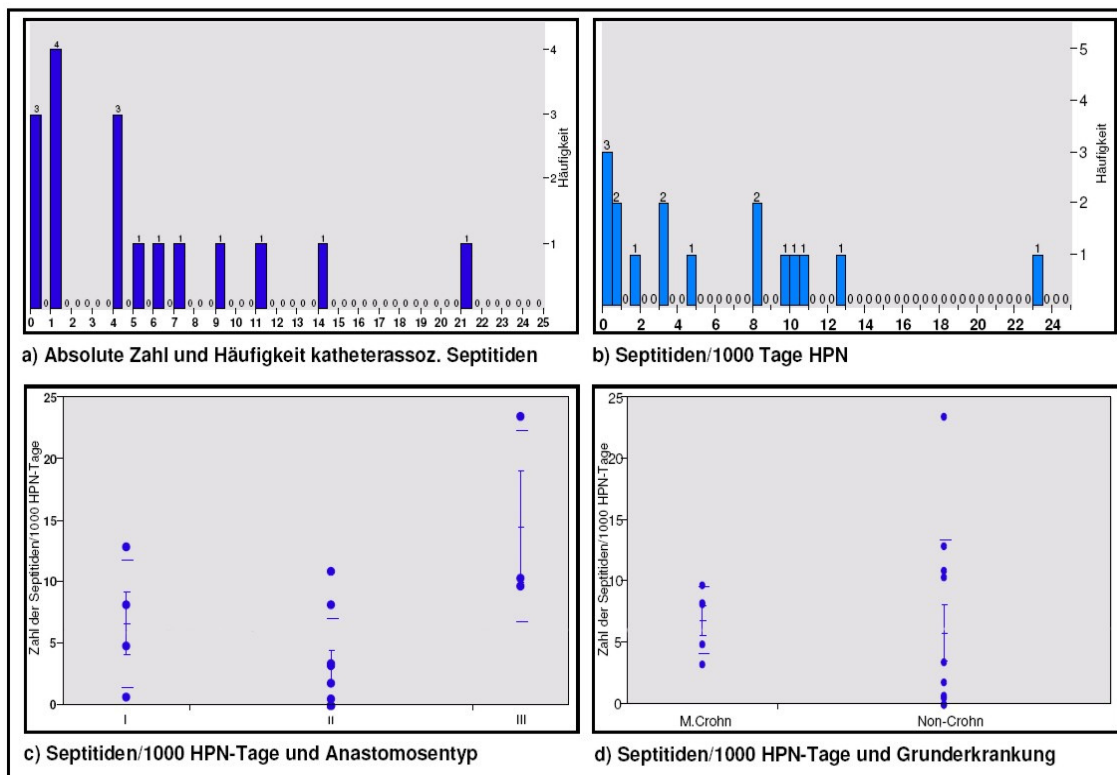


Abbildung 12 Häufigkeit und Verteilung katheterassoziierter Septitiden

Keimspektrum bei katheterassoziierten Septitiden

Im Rahmen von 89 Sepsisepisoden konnte in 112 Proben ein Erreger isoliert werden. In 4 Fällen (4,5%) blieben die Erreger unbekannt, was allerdings auf eine unzulängliche Dokumentation zurückzuführen ist. Für 22 Septitiden (24,7%) konnte eine Infektion mit mehr als einem Erreger nachgewiesen werden: in 17 Fällen (19,1%) erfolgte eine Infektion durch 2 verschiedene Keime, in 5 Fällen (5,6%) sogar durch 3 oder mehr.

In 62% wurden koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen: dabei handelte es sich in 37% der Fälle um methicillin-resistente *Staphylococci epidermidis* (MRSE) gefolgt von nicht-resistenten *Staphylococcus epidermidis*-Stämmen in 25%. In 18% wurden sonstige grampositive Keime nachgewiesen: 9% bildeten sonstige Staphylokokken-Spezies wie *Staph. aureus* (n = 6, 5,2%) *Staph. haemolyticus* (n=3, 2,6%) und *Staph. caprae* (n = 1, 0.9%), Enterokokken traten in 7 Fällen (6,1%), Propionibakterien und aerobe Sporenbildner (*Bacillus species*) sowie vergrünende Streptokokken in je einem Fall (0,9%) auf. In 14% waren gramnegative Keime wie Klebsiellen (n = 4, 3,4%), *Pseudomonas* (n = 3, 2,6%), *Acinetobacter* (n = 2, 1,8%), *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Alcaligenes xylosoxidans* beteiligt (je n = 1, 0,9%). Zu einer Fungämie war es lediglich in 3 Fällen (2,7%) gekommen: Erreger waren die Hefepilze *Candida albicans* und *Candida glabrata* sowie der seltene Schimmelpilz *Fusarium oxysporium* in je einem Fall (0,9%) (vgl. Abbildungen 13 und 16). In 3% der Fälle blieb der verursachende Erreger unbekannt oder wurde nur unzureichend dokumentiert, sodass diese ebenfalls als „unbekannt“ klassifiziert wurden. Der Erregernachweis erfolgte in 68% aus zentralen bzw. peripheren Blutkulturen, in 20% aus Katheterabstrichen bzw. explantiertem Kathetermaterial und in 5% sowohl aus der Blutkultur als auch über Inkubation von aus dem Katheter gewonnenem Material. In 7% fanden sich keine Angaben zur Herkunft des Keimnachweises (vgl. Abbildung 14).

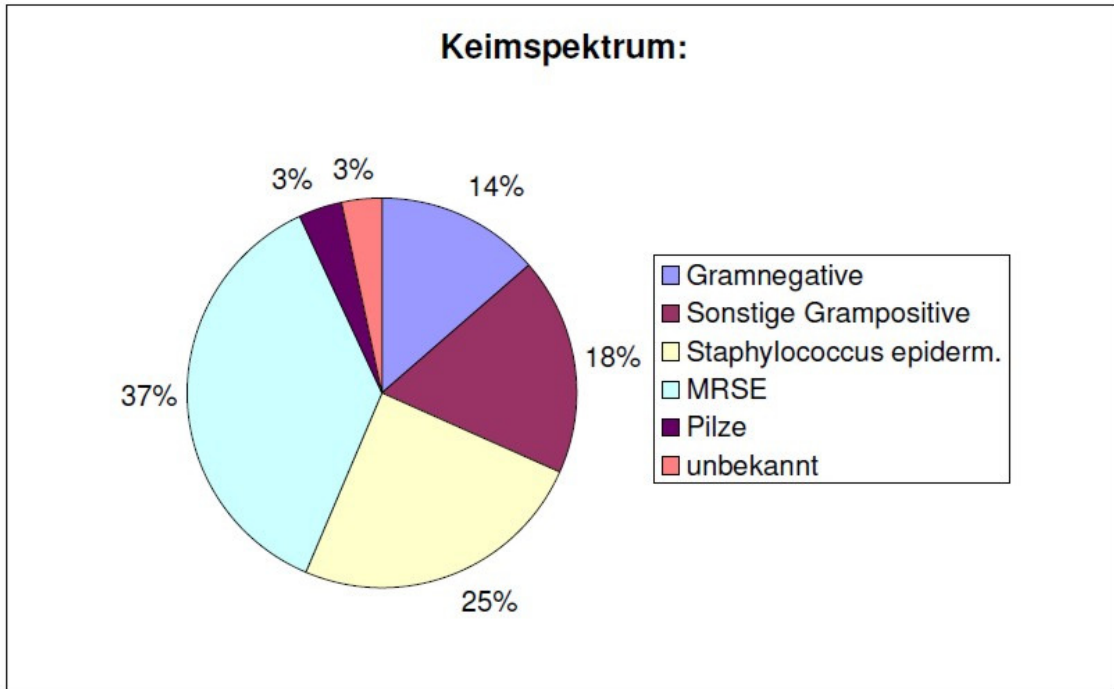


Abbildung 13 In peripher entnommenen Blutkulturen nachgewiesene Keime

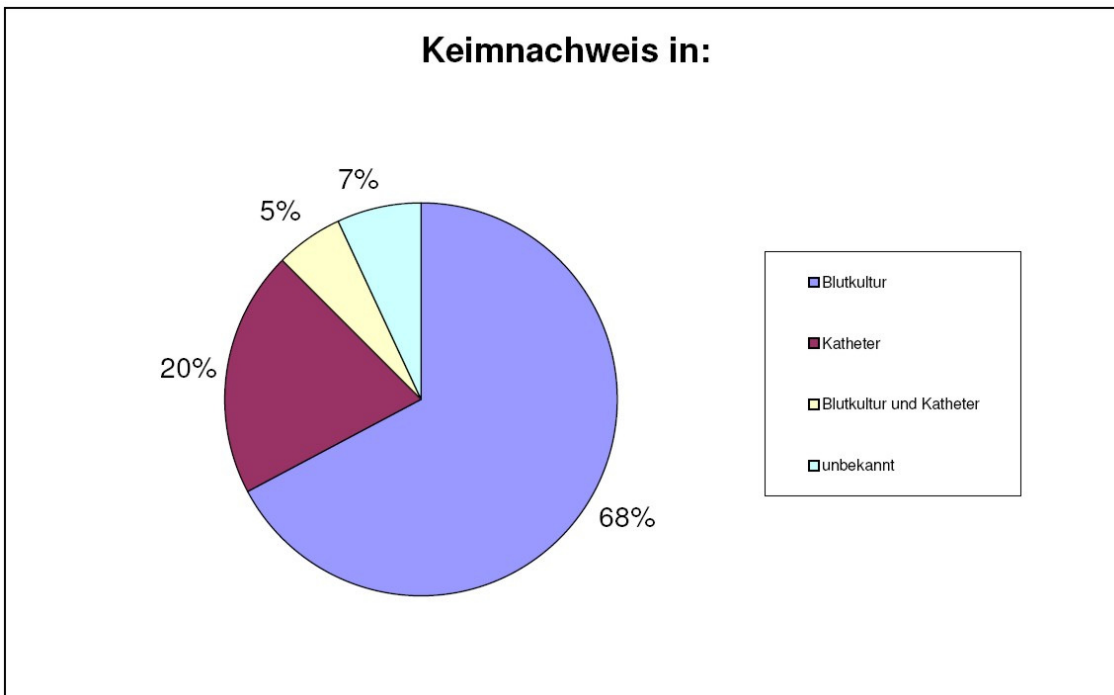


Abbildung 14 Keimnachweis bei katheterassozierten Septitiden

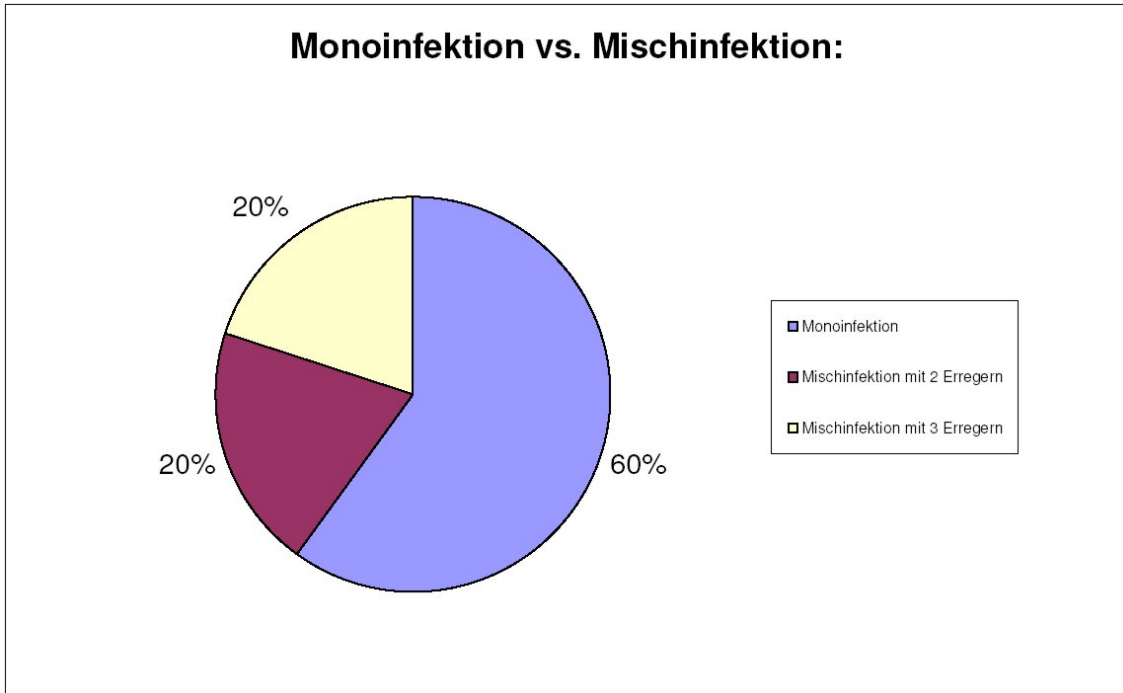


Abbildung 15 Zahl nachgewiesener Erreger in explantierten Portsystemen

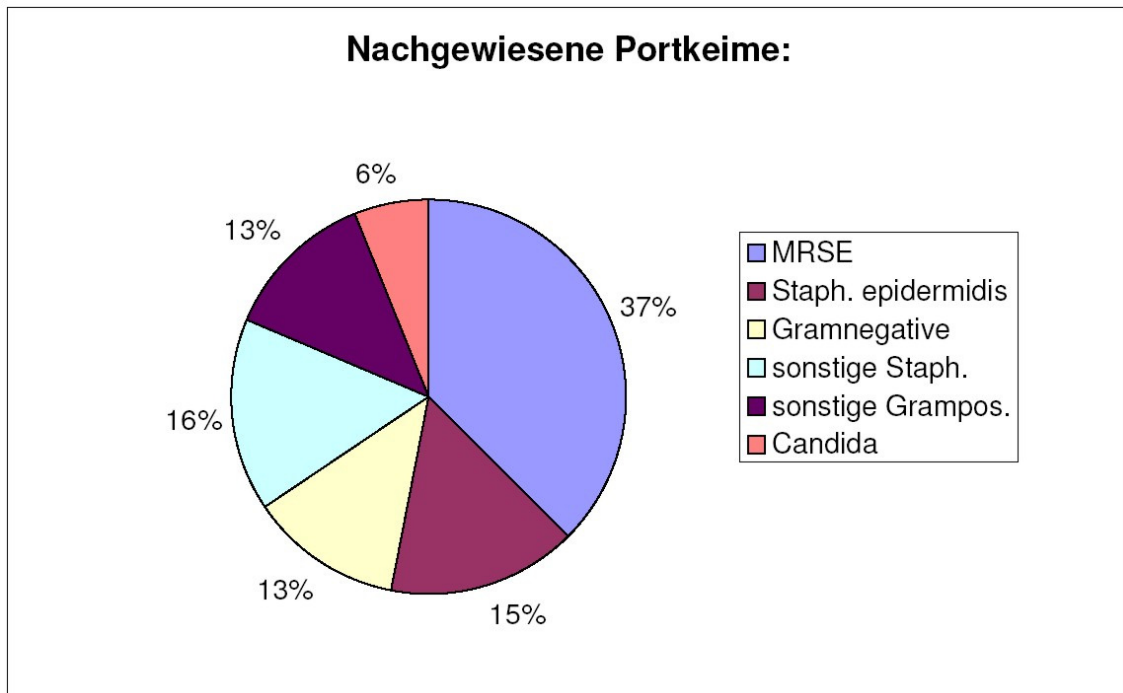


Abbildung 16 Nachgewiesene Portkeime in explantierten Portsystemen (Kammer/Schlauch)

Zahl, Infektionshäufigkeit und Verweildauer verwendeter Portsysteme

Im untersuchten Patientenkollektiv waren über den gesamten Beobachtungszeitraum von 26278 Patienten-PN-Tagen 51 Portsysteme implantiert, dies ent-

spricht durchschnittlich 1,9 Portsystemen pro 1000- PN-Tage pro Patient unter Berücksichtigung aller Patienten. Betrachtet man nur die zum Endpunkt des Beobachtungszeitraums nicht verstorbenen Patienten ergeben sich 1,8 Portsysteme pro 1000 PN-Tage pro Patient.

Die durchschnittliche Verweildauer der Portsysteme belief sich auf $382,2 \pm 50,3$ Tage (20-1721 Tage), wobei Portverweiltage nicht mit PN-Tagen gleichzusetzen sind, da abhängig vom Ernährungsregime die PN einzelne Tage pro Woche pausiert wurde. Berücksichtigt man die Fälle, in denen eine Portexplantation aus anderen Gründen als der einer katheterassoziierten Sepsis erfolgte, nicht, so ergibt sich eine durchschnittliche Verweildauer von $402,5 \pm 53,5$ Tagen. Die Verweildauer der einzelnen Portsysteme war durchschnittlich über 6 Systeme hinweg stabil (vgl. Abbildung 17), wobei nur 2 Patienten im Laufe der Zeit mehr als 6 Ports erhielten (je einmal 7 bzw. 8) und deren Verweildauer nicht in die Betrachtung mit eingeschlossen wurde.

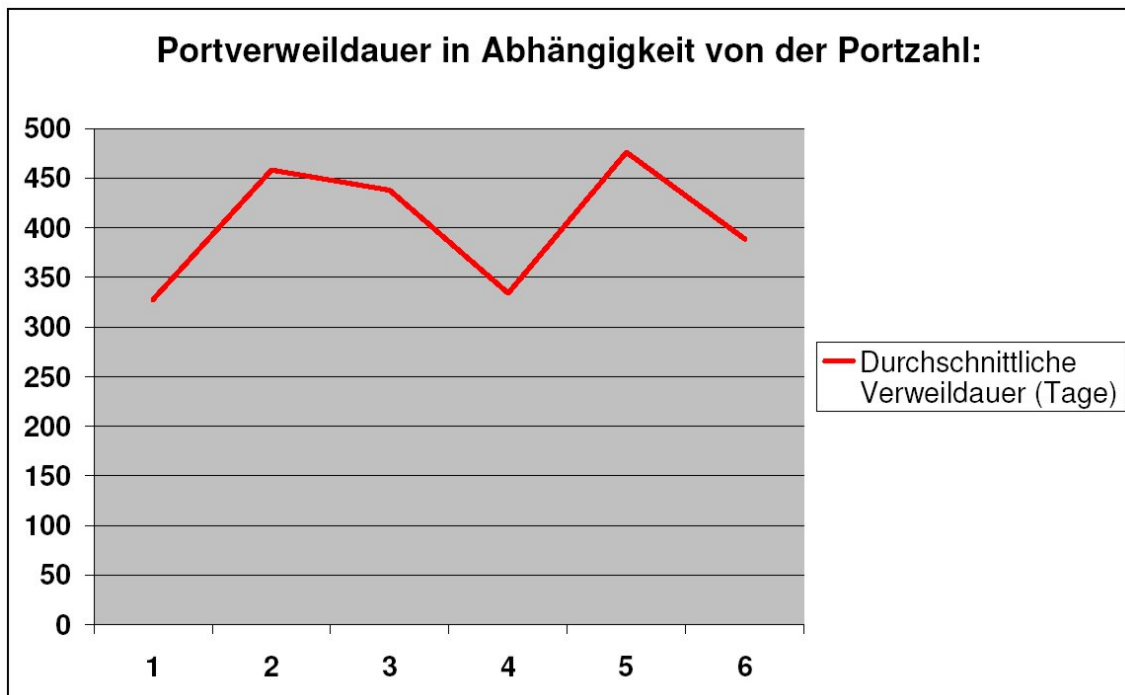


Abbildung 17 Portverweildauer in Tagen (y) in Abhängigkeit der Zahl implantierter Ports (x)

Bei explantierten Portsystemen traten bis zur endgültigen Explantation durchschnittlich $2,4 \pm 0,3$ (0-9) Sepsisepisoden auf.

46 Portsysteme (92%) mussten wegen einer katheterassoziierten Sepsis, 4 Systeme (8%) aus anderen Gründen (Funktionsstörung wegen Thrombosierung oder Dislokation) entfernt werden. In 20 von 46 Fällen (48,4%) konnte eine direkte bakterielle oder mykotische Besiedelung der Portsysteme nachgewiesen werden. Aus 12 (60%) der explantierten Portsysteme ließen sich 1 pathogener Mikroorganismus, aus jeweils 4 (je 20%) sogar 2 oder 3 verschiedene Keime im Sinne einer Mischinfektion isolieren (vgl. Abbildung 15). Dabei dominierten wie bereits oben erwähnt die Methicillin-resistenten Staph. epidermidis (vgl. Abbildung 16).

Vergleich Crohn vs. Non-Crohn

Vergleicht man die Gruppe durch Morbus Crohn bedingter Kurzdarmsyndrome mit derjenigen der nicht durch einen M.Crohn bedingten, so unterscheiden sich die Patienten in beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Ernährungszustand bezogen auf den BMI nicht wesentlich. Die durchschnittliche Restdünndarmlänge beläuft sich mit fast $138 \pm 40,1$ cm in der Crohn-Gruppe jedoch auf mehr als das Doppelte im Vergleich zu Non-Crohn-Patienten mit $65,9 \pm 24,3$ cm. Non-Crohn-Patienten sind bei Erstdiagnose „Kurzdarmsyndrom“ durchschnittlich 11 Jahre, zu Beginn der parenteralen Ernährung jedoch nur knapp 5 Jahre älter als Crohn-Patienten. Ferner fiel die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose und Einleitung einer dauerhaften parenteralen Ernährung in jener Gruppe mit 1,2 Monaten deutlich kürzer aus als im Crohn-Kollektiv mit 4 Jahren, wobei der Patient mit der extrem langen Latenzzeit von 277 Monaten hierbei nicht in die Betrachtung miteingeschlossen wurde. Die Zahl stattgehabter katheterassoziiertes Sepsisepisodes war mit $5,9 \pm 1,3$ [MC] vs. $5,8 \pm 2,3$ in beiden Gruppen fast identisch. Patienten mit M. Crohn als Grunderkrankung benötigten jedoch mit $3,6 \pm 0,8$ deutlich weniger Ports pro 1000 PN-Tage als Patienten mit Non-Crohn-Grunderkrankungen ($5,8 \pm 1,7$). Im Kollektiv der Patienten mit M. Crohn als dem KDS zugrundeliegender Diagnose ließen sich durchschnittlich 2 Sepsisepisodes vor einer notwendig werdenden Portexplantation konservativ beherrschen, im Kollektiv der Non-Crohn-Patienten lediglich 1,4. Bemerkenswert ist, dass im Vergleich zu Crohn-Patienten nur halb so viele Non-Crohn-Patienten auf eine

individuell zusammengestellte parenterale Ernährung angewiesen waren und nahezu 56% dieser Gruppe aus industriell hergestellten Standardbeuteln ernährt, in jener Gruppe aber nur knapp 17% auf diese Art und Weise versorgt werden konnten.

Tabelle 3 Vergleich Crohn-bedingter KDS mit Non-Crohn bedingten KDS

	Crohn – KDS n = 6	Non-Crohn – KDS n = 11
Ø Alter [Jahre]	56,5 ± 5,7	55,4 ± 4,7
Ø BMI [kg/m ²]	21,6 ± 1,3	22,4 ± 1,1
Ø Restdünndarmlänge [cm]	138,3 ± 40,1	65,9 ± 24,3
Ø Alter bei ED KDS [Jahre]	42,0 ± 6,4	53,1 ± 4,9
Ø Jahre unter KDS	15,3 ± 4,6	2,9 ± 0,8
Ø Alter bei HPN-Beginn	48,5 ± 8,2	53,1 ± 5,0
Ø Jahre unter TPN	7,3 ± 4,0	2,5 ± 0,8
Ø Monate bis HPN-Beginn seit ED	2,0 ± 2,7*	1,2 ± 0,8
Ø implantierte Ports pro Patient	4,7 ± 0,8	2,0 ± 0,3
Ø Zahl der Septitiden vor Portexpl.	2,0	1,4
Ø implantierte Ports/ 1000 d TPN	1,8	2,1
Ø Zahl der Septitiden / 1000 d TPN	5,9 ± 1,3	5,8 ± 2,3
PN – Compounding	83,30%	44,40%
PN – Standardbeutel	16,70%	55,60%

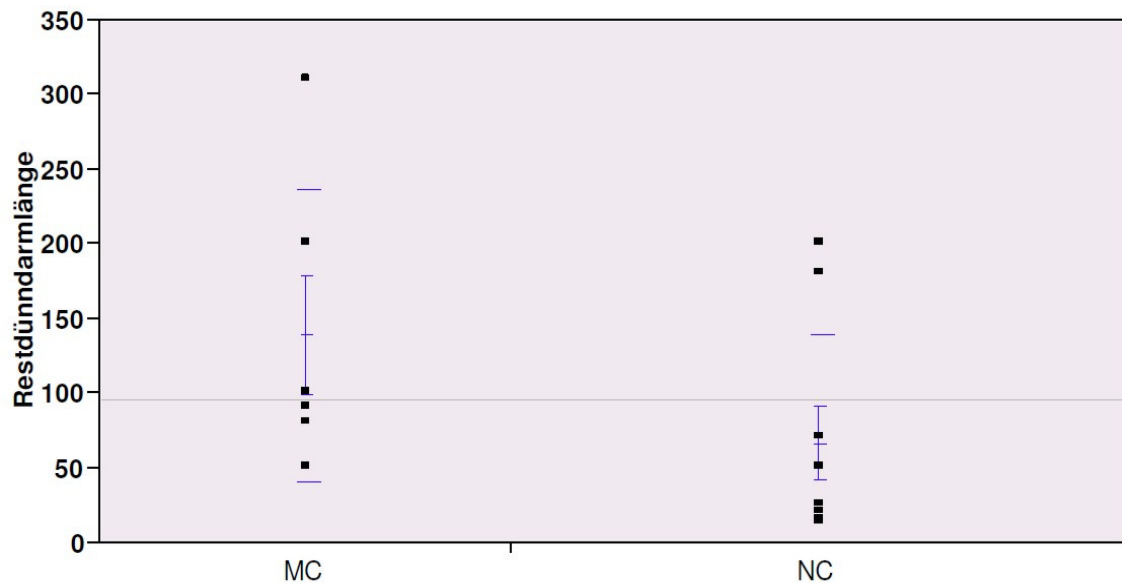


Abbildung 18 Restdünndarmlänge in cm nach Grunderkrankung

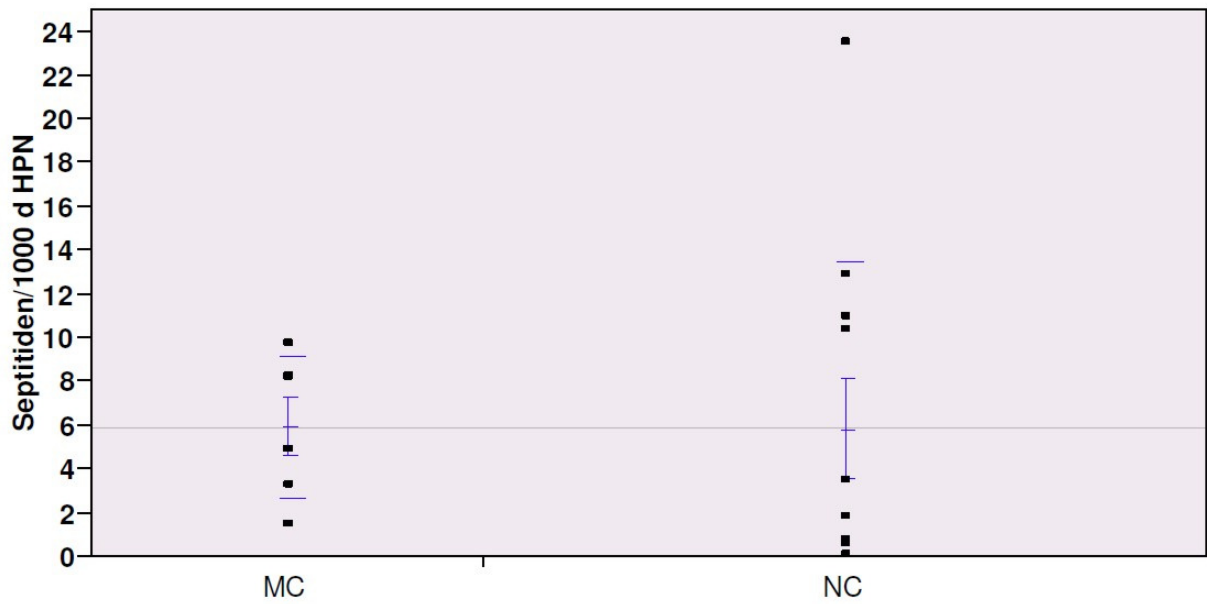


Abbildung 19 Katheterassoziierte Septitiden pro 1000 HPN-Tage nach Grunderkrankung

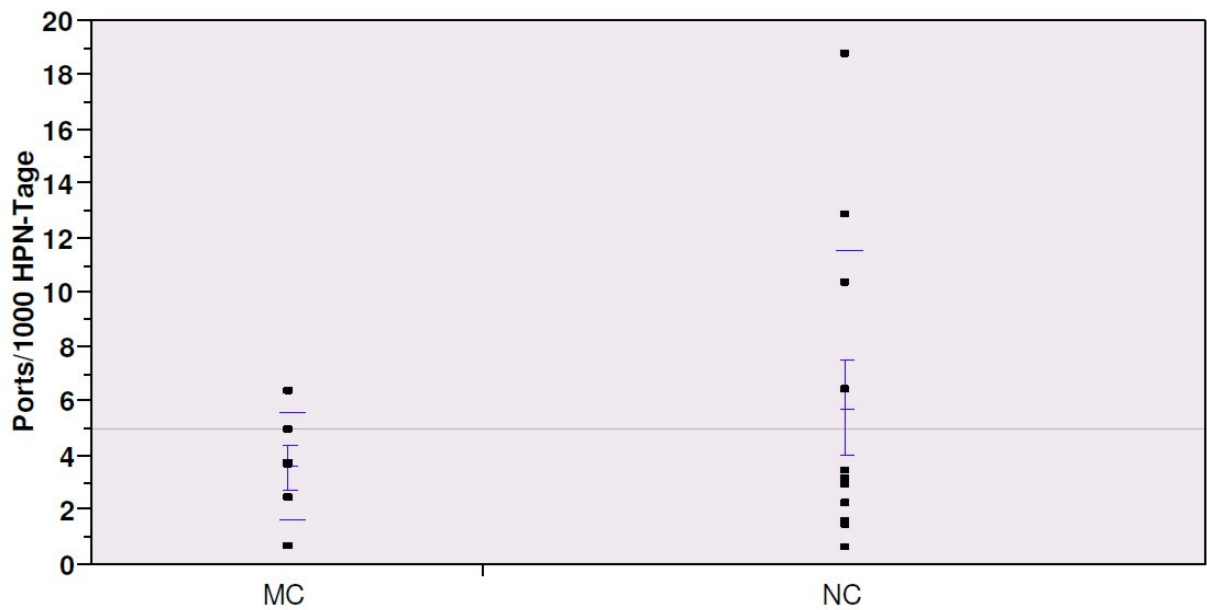


Abbildung 20 Zahl implantierter Ports pro 1000 HPN-Tage nach Grunderkrankung

Einfluss langfristiger parenteraler Ernährung auf die Nierenfunktion

Von 14 unter dem Gesichtspunkt des Einflusses langfristiger PN auf die Nierenfunktion ausgewerteten Patienten wiesen 50% (n = 7) bereits vor Beginn der PN eine GFR von kleiner als 60 ml/min/1,73 m² KÖF auf und waren damit niereninsuffizient. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes waren mit 50% (n = 7) ebenso viele, jedoch andere Patienten niereninsuffizient. Die am Ende des Beobachtungszeitraumes als niereninsuffizient klassifizierten Patienten hatten zwi-

schenzeitlich mit durchschnittlich $6,3 \pm 2,6$ (0-21) katheterassoziierte Septitiden sogar etwas mehr infektiöse Episoden durchlebt als die Patienten mit insuffizienter Nierenfunktion mit durchschnittlich $6,1 \pm 2,0$ (0-14) Portseptitiden. Insgesamt nahm die GFR altersbereinigt um $-3,8\% \pm 6,5\%$ pro Jahr parenteraler Ernährung ab (vgl. Abbildung 21). Die Ergebnisse waren dabei jedoch nur für 6 der 14 (42,9%) ausgewerteten Patienten signifikant. Betrachtet man ausschließlich die signifikanten Daten, so ergibt sich eine jährliche GFR-Zunahme von $0,6\% \pm 12,3\%$. Insgesamt wiesen 71,4% (n = 10) der Patienten eine stetige Abnahme der GFR unter PN auf, die in dieser Gruppe durchschnittlich bei $-13,4\% \pm 6,2\%$ pro Jahr PN lag. 28,6% (n = 4) der Patienten waren durch eine im Mittel um $20,4\% \pm 8,9\%$ zunehmende GFR pro Jahr PN gekennzeichnet. Ebenfalls 28,6% der Patienten (n = 4) waren zu Beginn der Betrachtung wie auch am Stichtag nierensuffizient, 35,7% (n = 5) jedoch permanent nierensuffizient. Je 14,3% (n = 2) gerieten unter der PN in eine Niereninsuffizienz bzw. verbesserten sich im Laufe der Zeit derart, dass eine GFR von durchschnittlich über $60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ KÖF}$ und damit eine suffiziente Nierenfunktion erreicht wurde (vgl. Tabelle 4). Über einen längeren Zeitraum dialysiert werden musste lediglich 1 Patient (7,1%).

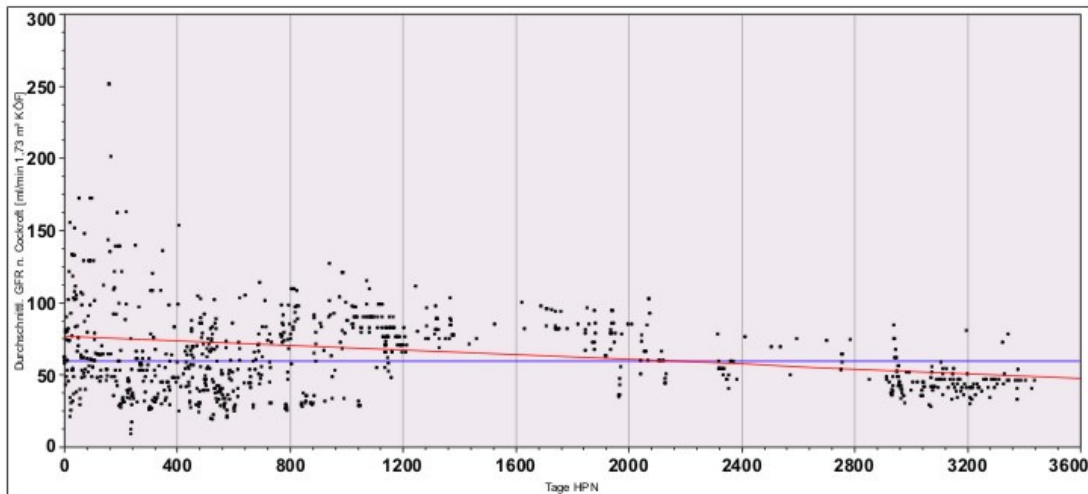


Abbildung 21 GFR aller Pat. In Korrelation zur Dauer der PN
(rote Linie: Regressionsgerade; blaue Linie: $GFR = 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ KÖF}$)

Die weitere Differenzierung des Patientengutes führte zu dem Ergebnis, dass die Patienten mit M.Crohn als der dem Kurzdarmsyndrom zugrunde liegenden Krankheitsursache einen durchschnittlichen GFR-Anstieg von $6,7\% \pm 8,0\%$ pro

Jahr im Vergleich zu einer relativen GFR-Abnahme von $-11,6\% \pm 9,1\%$ pro Jahr bei Patienten mit Non-Crohn-Grunderkrankungen aufwiesen. Patienten mit einer individuell zusammengestellten parenteralen Ernährung wiesen lediglich eine jährliche GFR-Abnahme von $-1,0\% \pm 9,1\%$ im Gegensatz zu aus industriell verfügbaren Standardbeuteln ernährten Patienten mit $-7,5\% \pm 10,0\%$ auf (vgl. Tabellen 4 und 5).

Tabelle 4 Dynamik der Nierenfunktion über Zeitraum der PN (NC = Non-Crohn-Grunderkrankung, MC = M.Crohn, NS = nierensuffizient, NI = niereninsuffizient, p = Signifikanzniveau, r = Korrelationskoeffizient zwischen PN-Dauer und GFR)

Patient	Grunderkrankung	PN-Regime	initial	final	GFR-Dynamik /a		p	r
S. M.	NC	Fertigbeutel	NI	NS	19,6%	↑	0,21	0,26
R. C.	NC	compounded	NS	NS	10,9%	↑	< 0,05	0,72
P. S.	MC	compounded	NS	NS	5,4%	↑	< 0,05	0,20
K. M.	MC	Fertigbeutel	NS	NS	-3,1%	↓	0,18	0,17
K. F.	NC	compounded	NS	NS	-9,2%	↓	0,09	0,21
F. C.	MC	compounded	NI	NS	45,8%	↑↑	< 0,05	0,66
A. H.	NC	compounded	NS	NS	-6,0%	↓	< 0,0001	0,58
V. G.	MC	compounded	NI	NI	-2,2%	↓	0,09	0,17
S. P.	MC	compounded	NS	NI	-5,2%	↓	< 0,0001	0,71
S. B.	NC	compounded	NI	NI	-47,2%	↓↓	< 0,05	0,33
S. L.	NC	Fertigbeutel	NI	NI	-53,6%	↓↓	0,26	0,74
L. B.	NC	Fertigbeutel	NS	NI	-5,7%	↓	0,60	0,23
L. I.	NC	Fertigbeutel	NI	NI	-1,6%	↓	0,88	0,06
K. W.	MC	Fertigbeutel	NI	NI	-0,4%	↔	0,90	0,01

Tabelle 5 Durchschnittliche Ab-/Zunahme der GFR im Vergleich der Grunderkrankungen und PN- Regime (NC = Non-Crohn Grunderkrankung; MC = M.Crohn; PN = parenteral nutrition)

	MC	NC	Compounded	Fertigbeutel
Niereninsuffizient initial	50%	50%	37,5%	66,7%
Niereninsuffizient final	50%	50%	37,5%	66,7%
durchschnittliche GFR-Dynamik/a PN	6,7%	-11,6%	-1,0%	-7,5%
±	8,0%	9,1%	9,1%	10,0%

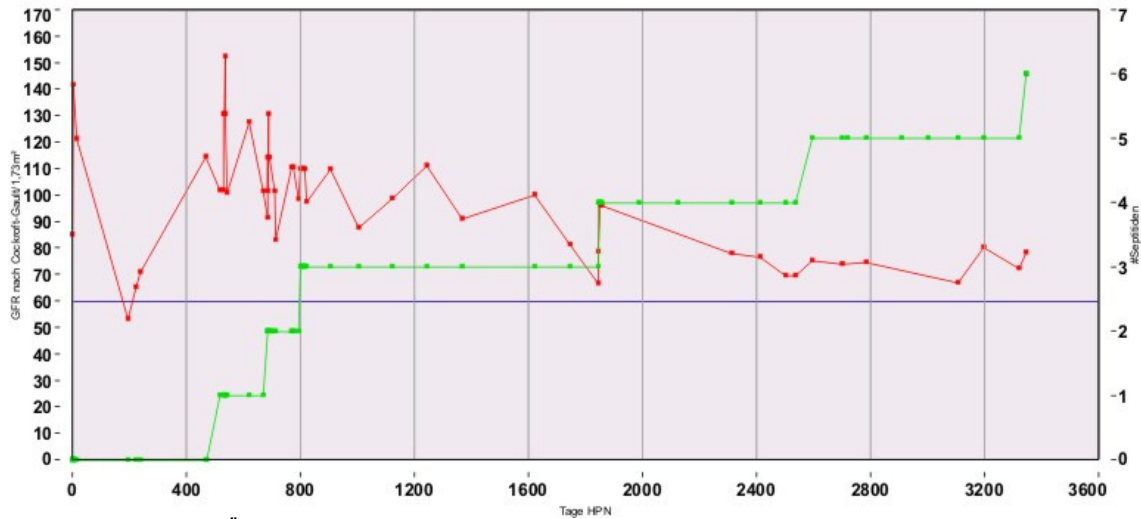
Verlauf der Nieren- und Leberfunktionsparameter

Im Folgenden soll ergänzend eine Einzelbetrachtung von 13 der 17 Patienten hinsichtlich des Verlaufs der Nieren- und Leberfunktion in Bezug auf PN-Dauer und Sepsis-Häufigkeit unter Berücksichtigung der individuellen Komorbiditäten und Besonderheiten erfolgen.

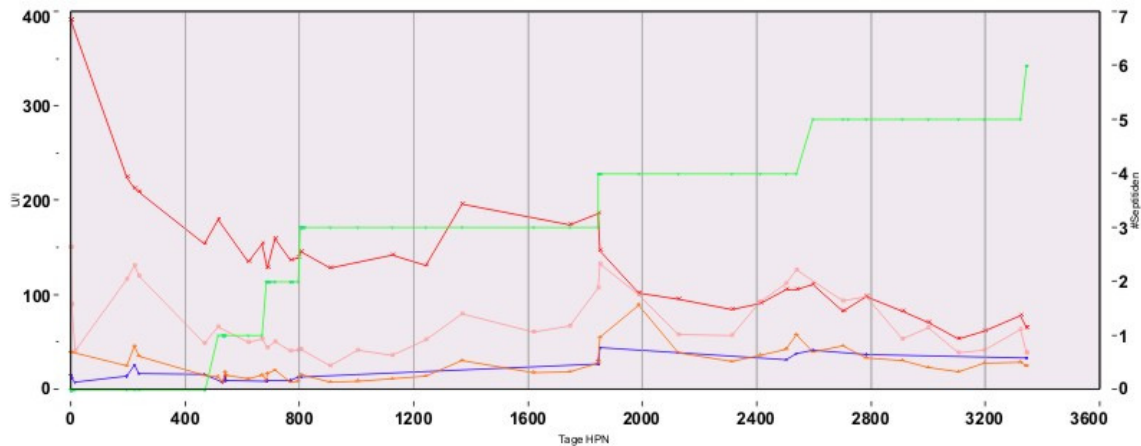
Für 4 Patienten waren einzelne Laborwerte stark lückenhaft, sodass eine synoptische Betrachtung nur unzureichend möglich gewesen wäre. Diese Patien-

ten wurden im folgenden Abschnitt nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Einzelbetrachtungen flossen in die Diskussion der übrigen Fragestellungen mit ein.

Die angegebenen Laborwerte, insbesondere die GFR sind stets alterskorrigiert.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden

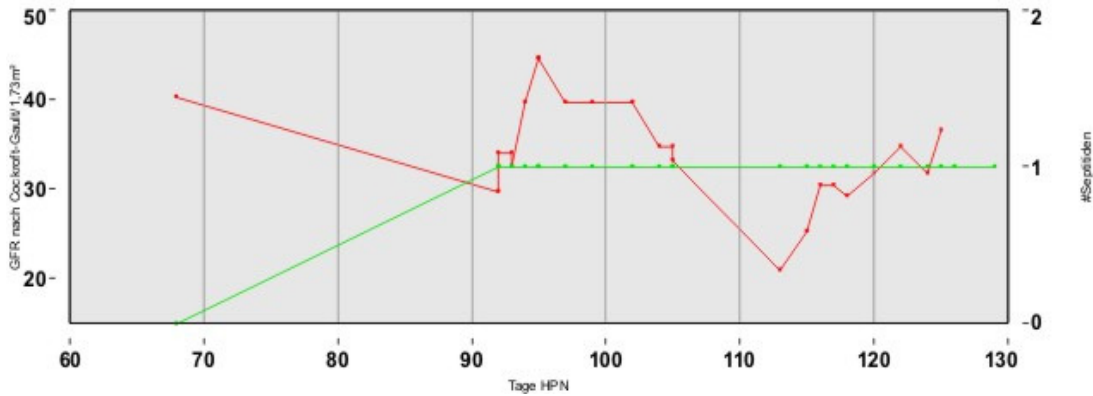


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

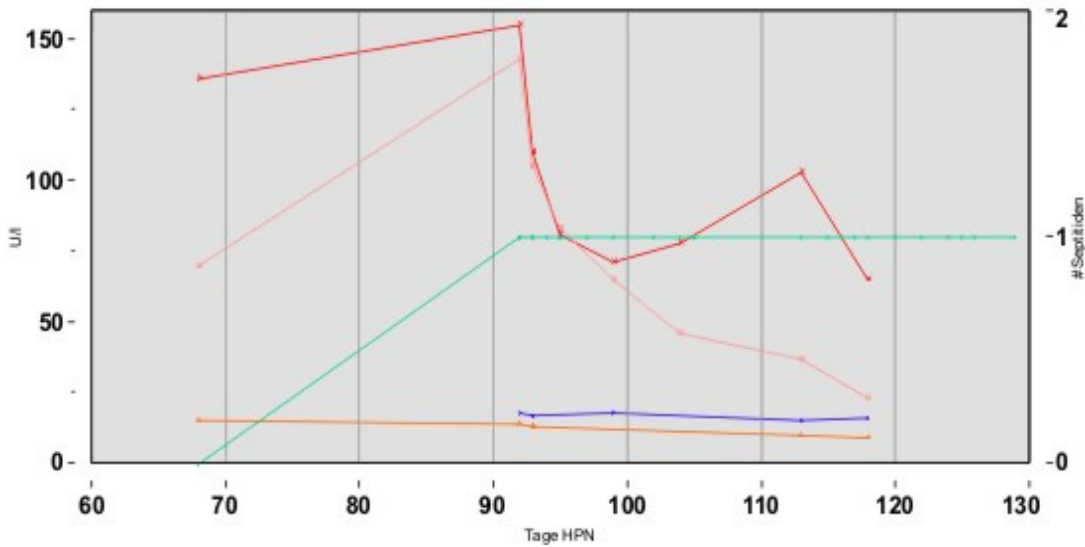
■ #Septitiden
 x AP
 ■ GGT
 ♦ GOT
▲ GPT

Pat. A.H., ♂, 47 Jahre, Mesenterialinfarkt, Restdünndarmlänge 13 cm, Compounding, ND: Aorteninsuffizienz II°, Hiatushernie, Osteoporose

Der stets nierensuffiziente Patient weist trotz 6 stattgehabter Septitiden eine konstant gute Nieren- und Leberfunktion im Verlauf auf. Die initiale Erhöhung der AP zu Beginn der PN ist am ehesten auf eine kurz zuvor durchlittene Sepsis im Rahmen einer OP bei V.a. Bridenileus zu interpretieren. Die tendenziell abnehmende GFR spricht für einen geringfügigen die Nierenfunktion kompromittierenden Einfluss der individuell zusammengestellten PN. Bei regelmäßig auftretenden Septitiden ist eine kumulative Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch infektiöse Episoden ebenso denkbar, wenn auch diese hepatisch und renal im Allgemeinen gut toleriert wurden. Die Entwicklung einer HPNALD erscheint laborchemisch und klinisch gegenwärtig sehr unwahrscheinlich.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden

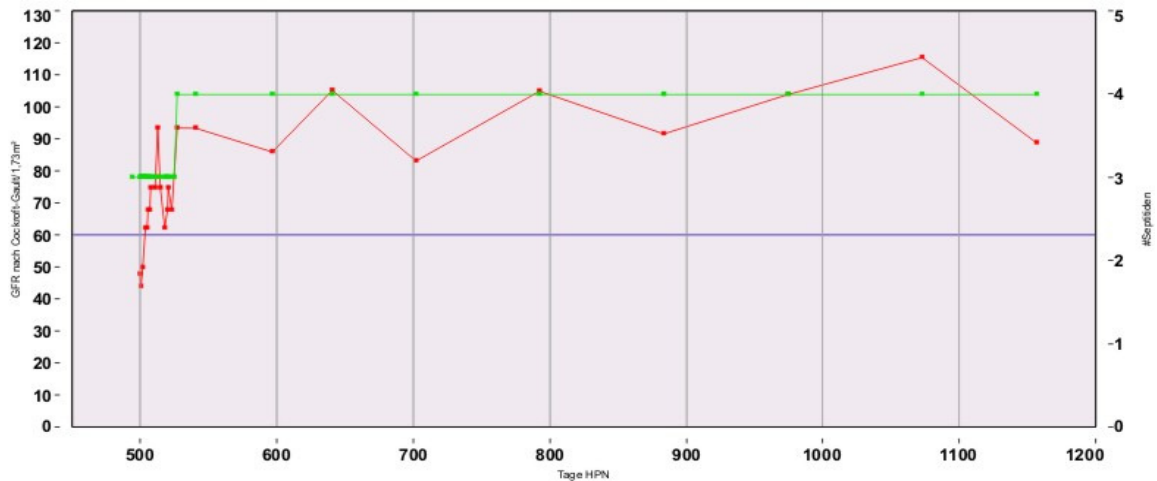


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

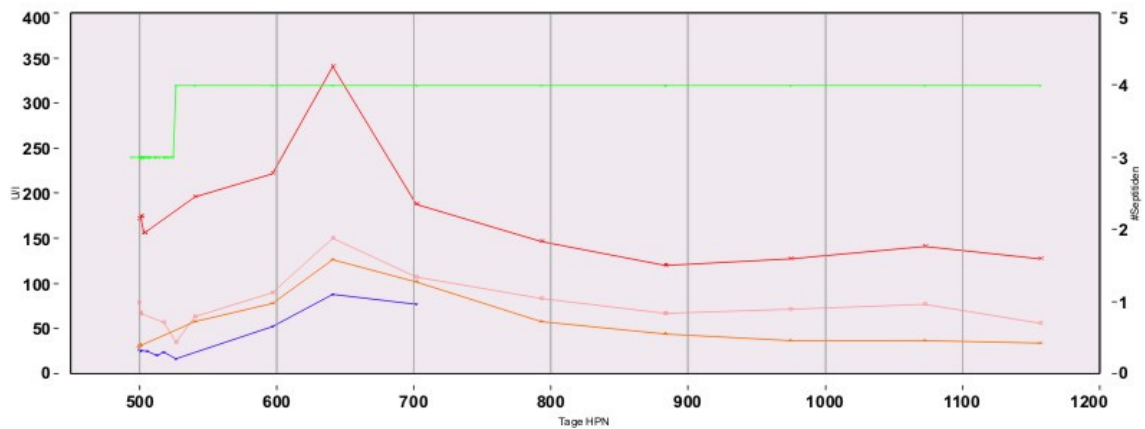
◆ #Septitiden × AP □ GGT ◆ GOT
▲ GPT

Pat. D.B., ♀, 45 Jahre, multiple Dünndarmperforationen nach Appendizitis, Restdünndarmlänge ~ 200 cm, Standardbeutel, ND: chron. Niereninsuffizienz, Faktor V-Leiden-Mutation

Die nur kurzfristig von der Kurz Darmambulanz der Universitätsklinik Tübingen betreute Patientin weist eine bekannte chronische Niereninsuffizienz auf, die sich unter unserer Beobachtung nicht wesentlich verschlechterte. Der AP-Peak und GFR-Nadir um den 112. PN-Tag sind auf eine akute Portseptikämie mit konsekutiver Portexplantation und prärenalem Nierenversagen („acute on chronic“) wegen unzureichender Flüssigkeitssubstitution bei fehlenden Venenzugängen zurückzuführen. Bei einer parenteralen Ernährungsdauer von weniger als einem halben Jahr, sind Hinweise auf die Entwicklung einer HPNALD bei ohnehin blandem Verlauf der Laborparameter nicht zu erwarten.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden

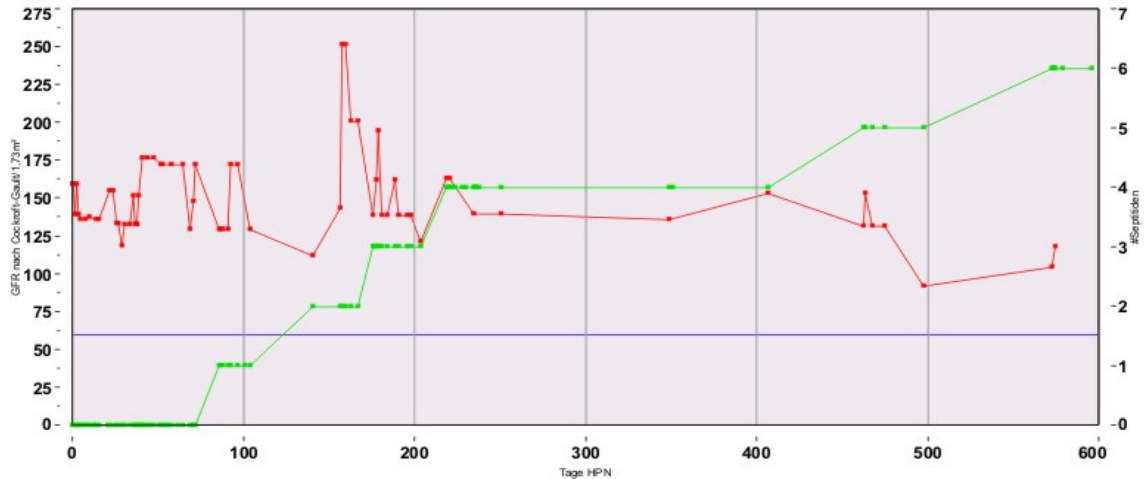


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

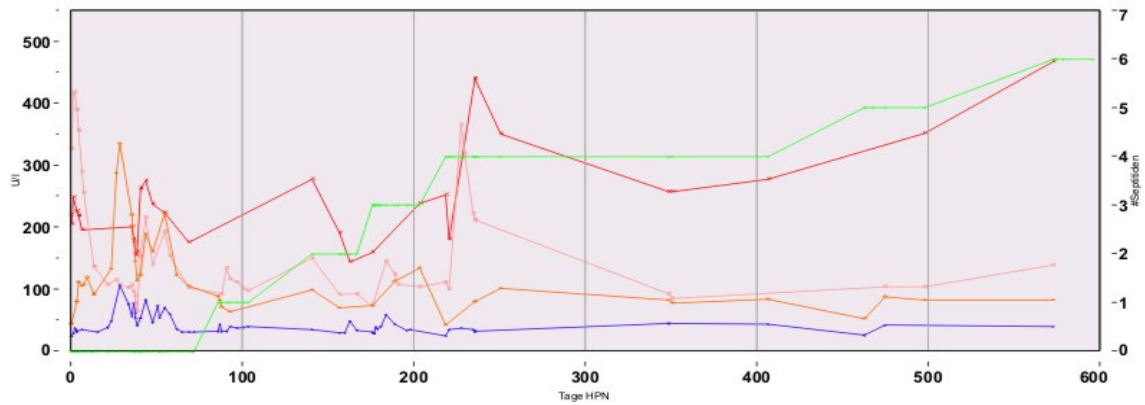
■ #Septitiden
 x AP
 ■ GGT
 ◆ GOT
▲ GPT

Pat. F.C., ♂, 43 Jahre, M.Crohn, Restdünndarmlänge 50 cm, Compounding, ND: Z.n. Trikuspidalklappenendokarditis und membranoproliferative GN

Die erstmalige Vorstellung des Patienten mit Ultra-short-KDS erfolgte im Kontext einer Portsepsis mit konsekutiver Trikuspidalklappenendokarditis und akuter Glomerulonephritis, die die initial deutlich verminderte GFR erklärt. Nach intensiver antibiotischer Sanierung und stabiler Infektlage im weiteren Verlauf erholte sich die Nierenfunktion rasch und verblieb auf hohem Niveau. Die um den 650. PN-Tag erhöhten Leberenzyme resultierten aus einer Hyperalimentation durch das individuell zusammengestellte PN-Regime. Nach Reduktion der zugeführten Kalorienmenge normalisierte sich die Leberfunktion rasch wieder, was die Komplexität und Fragilität einer parenteralen Ernährungstherapie illustriert. Die Entwicklung einer HPNALD erscheint unwahrscheinlich.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septidinen über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septidinen

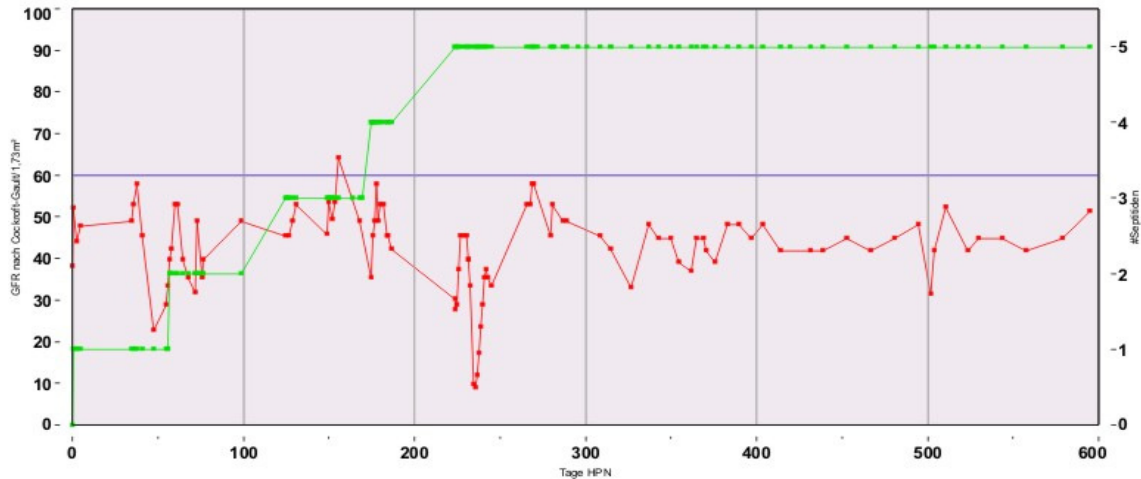


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septidinen über PN-Dauer [Tage]

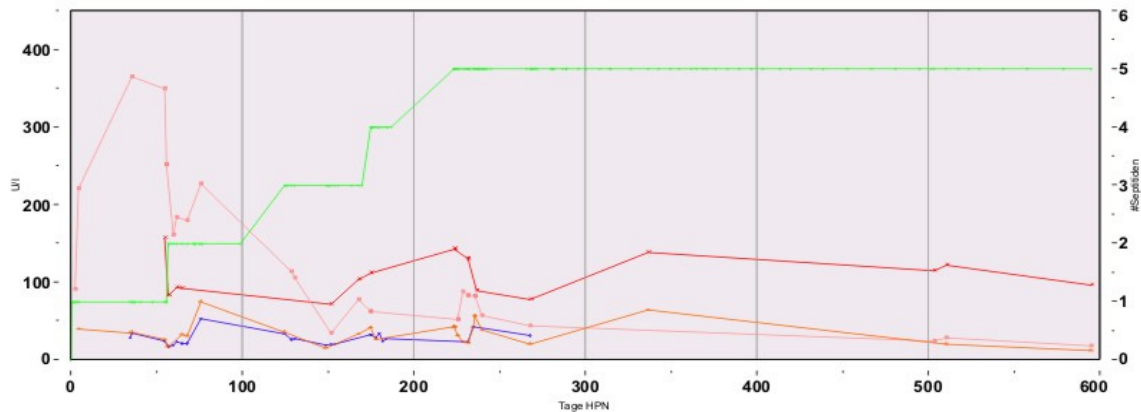
■ #Septidinen
 × AP
 ■ GGT
 ◆ GOT
▲ GPT

Pat. K.F., ♀, 32 Jahre, Mesenterialvenenthrombose bei HIT II, Restdünndarmlänge 20 cm, Compounding, ND: Adipositas permagna, Steatosis hepatis

Bei der Patientin erfolgte nach fulminanter Thrombose der V. mesenterica sup. in Folge einer bestätigten HIT II eine fast vollständige jejunale und ileale Resektion. Die initial schwankenden Leberfunktionsparameter erklären sich durch die unmittelbar zuvor durchgeführte Cholezystektomie, in deren Rahmen es zum Gefäßverschluss gekommen war. Bei bekannter Steatosis hepatis hielten sich insbesondere die Cholestasewerte auf hohem Niveau und steigen zum Ende des Beobachtungszeitraumes an, was als erstes Zeichen einer HPNALD bei vorgeschädigter Leber zu werten ist. Die Nierenfunktion verbleibt trotz regelmäßiger Portseptikämien bei häufigen Port-Neuanlagen wegen schwieriger anatomischer Verhältnisse und Compliance-Schwierigkeiten auf stabil-hohem Niveau.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden



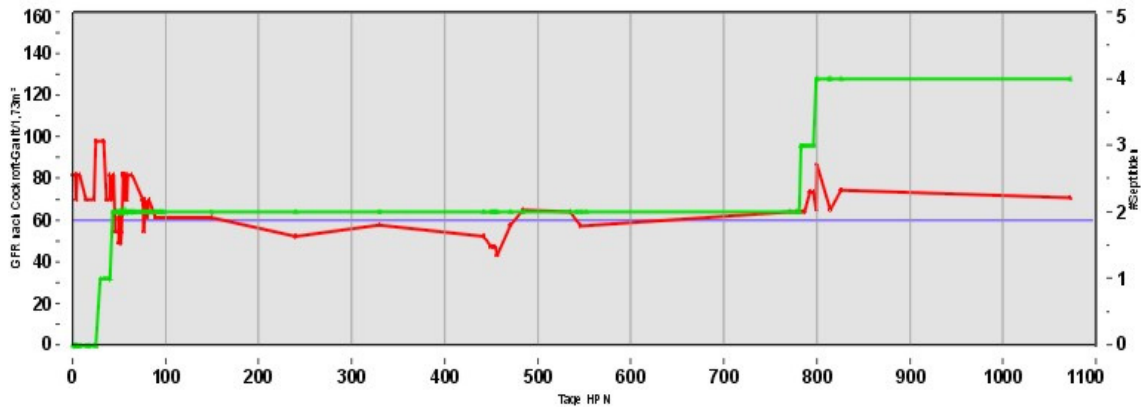
Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

■ #Septitiden × AP □ GGT ◆ GOT
▲ GPT

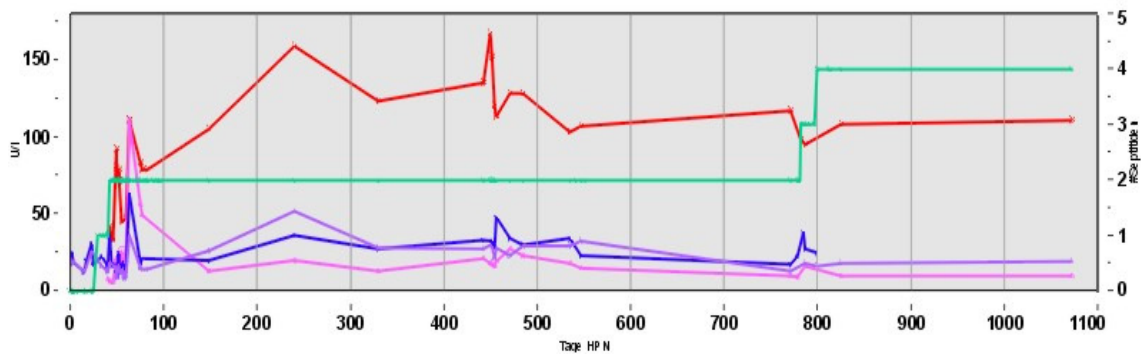
Pat. K.W., ♂, 69 Jahre, M.Crohn, Restdünndarmlänge 200 cm, Mg-Substitution, ND: chron. Niereninsuffizienz, Z.n. Lungenembolie, steroidinduzierter Diabetes mellitus, Z.n. transitorisch-ischämischer Attacke

Der nur ergänzend mittels Mg-Substitution individuell parenteral versorgte Patient leidet unter vorbeschriebenen, rezidivierenden Episoden einer „acute on chronic“ Niereninsuffizienz, welche sich im Verlauf der PN und unter 5 Portseptitiden einmal dramatisch verschlechterte, sodass der Patient temporär dialysepflichtig wurde. Ursächlich liegt dem prärenalen Nierenversagen eine Flüssigkeitsdepletion in Folge massiver M.Crohn-bedingter Diarrhoen zugrunde.

Die initial erhöhte GGT ist am ehesten auf die zeitgleich stattgehabte Sepsis-episode in Zusammenhang mit bekanntem gesteigertem Alkoholkonsum zurückzuführen. Von einer HPNALD ist bei parenteraler Mg-Substitution nicht auszugehen.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septidien über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septidien

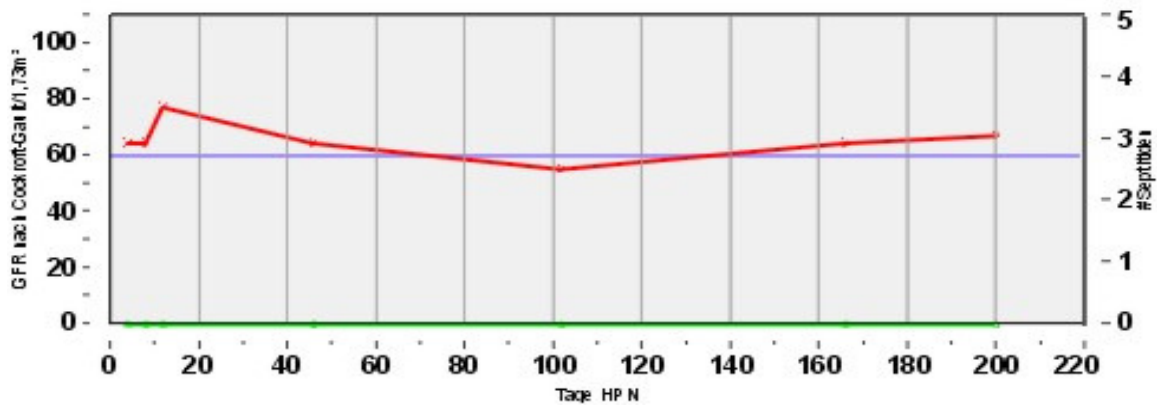


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septidien über PN-Dauer [Tage]

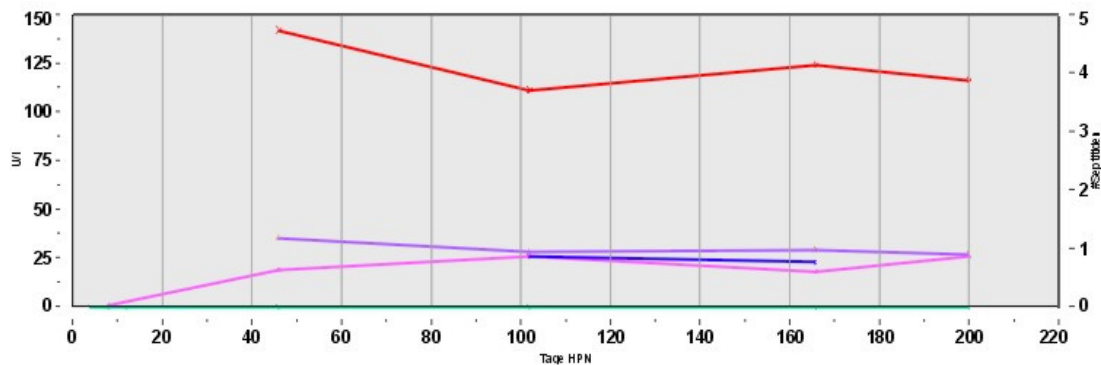
■ #Septidien × AP □ GGT ◆ GOT
▲ GPT

Pat. K.M., ♀, 66 Jahre, M.Crohn, Restdünndarmlänge 100 cm, Standardbeutel, ND: Z.n. subtot. Thyreodektomie, Ovarialtumor als Zweitmanifestation des M.Crohn, Z.n. Lungenembolie, Z.n. Cholezystektomie

Die wegen mehrmaliger Portexplantationen infolge infektiöser Episoden mit Unterbrechungen parenteral ernährte Patientin weist eine über lange Zeit stabile grenzwertig normale Nierenfunktion auf, welche weder durch infektiöse Episoden noch durch die langanhaltende PN dauerhaft beeinträchtigt wird. Die GFR-Abnahme um den 450. PN-Tag ist im Zusammenhang mit einer akuten Portsepsis zu verstehen. Die verhältnismäßig niedrigen GFR-Werte sind auf den reduzierten Ernährungszustand der Patientin zurückzuführen, der über das Körpergewicht in die GFR-Berechnung mit eingeht. Die anhaltend hohe AP über einen langen Zeitraum hinweg, lässt sich als hepatische Belastungsreaktion durch die PN in Form von Standardbeuteln interpretieren. Die Umstellung auf ein individuell zusammengestelltes Regime zur Vorbeugung einer HPNALD und kontinuierliche Evaluation anhand der Laborparameter erscheint erwägenswert.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septidien über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septidien

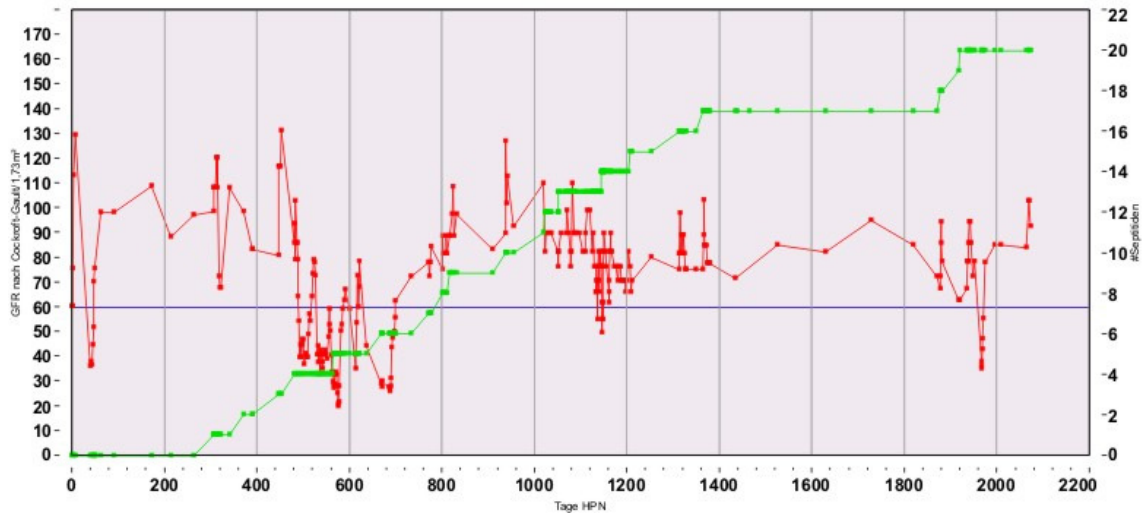


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septidien über PN-Dauer [Tage]

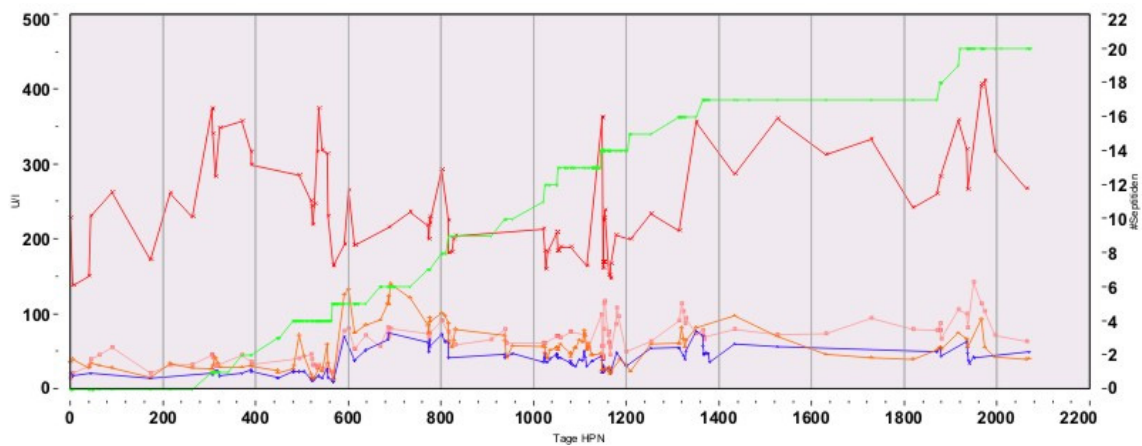
#Septidien * AP □ GGT ◆ GOT
 ▲ GPT

Pat. L.B., ♀, 76 Jahre, Bridenileus nach Whipple-Resektion, Restdünndarmlänge 70 cm, Standardbeutel, ND: B-CLL, Polycythämia vera, kompensierte Herzinsuffizienz, sek. Hyperparathyreoidismus Z.n. Nieren-Karzinom, Z.n. transitorisch-ischämischer Attacke

Die massiv komorbide Patientin weist ebenfalls eine grenzwertig stabile Nierenfunktion und weitgehend blande Leberfunktionswerte auf. Auffällig ist, dass es im gesamten Beobachtungszeitraum zu keiner Portseptikämie gekommen ist, auch wenn dieser sich lediglich über ein dreiviertel Jahr erstreckt. Die initiierte parenterale Ernährung in Form von Fertiglösungen scheint sowohl renal als auch hepatisch gut toleriert zu werden, dennoch bleibt der Langzeitverlauf abzuwarten.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden



Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

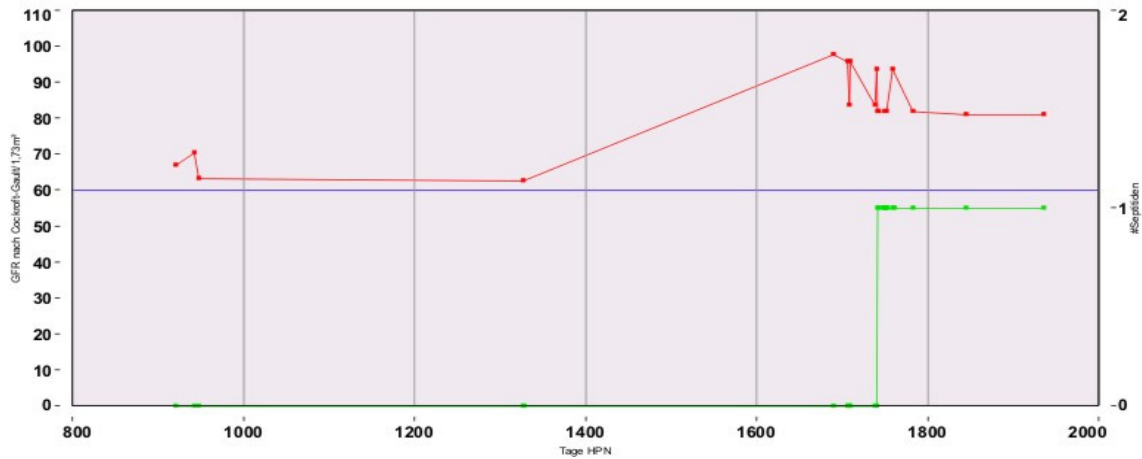
■ #Septitiden
 × AP
 ▲ GGT
 ◆ GOT
▲ GPT

Pat. P.S., ♂, 39 Jahre, M.Crohn, Restdünndarmlänge 310 cm, Compounding, ND: polyklonale Gammopathie, Steatosis hepatis, Osteoporose, normochrome Anämie, Migräne

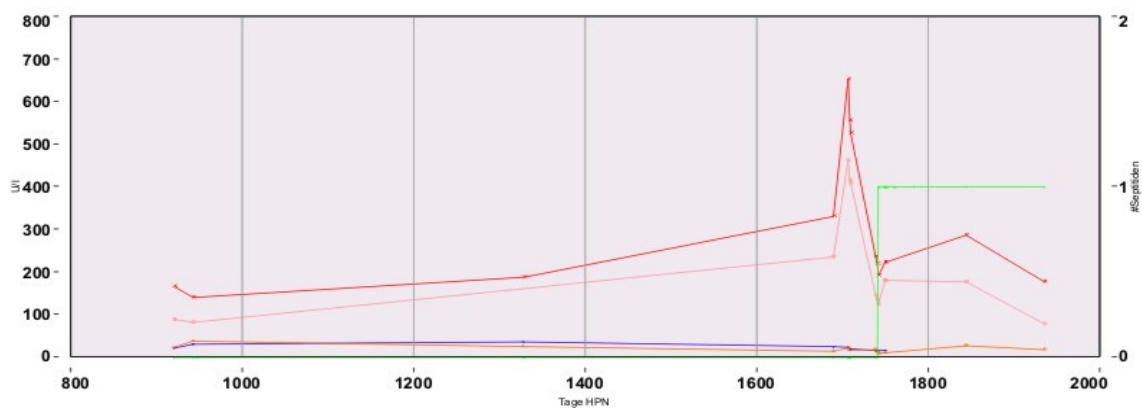
Der sehr lange parenteral ernährte und gut angebundene Patient mit einem funktionellen Kurzdarmsyndrom imponiert durch die hohe Anzahl durchlittener Portseptitiden. Diese führten intermittierend zu einer deutlich beeinträchtigten Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen um den 500. und 1850. PN-Tag, dessen Genese am ehesten als Kombination aus prärenal bei diarrhoebedingter Flüssigkeitsdepletion und renal bei kurz aufeinanderfolgenden Sepsisepisodes aufzufassen ist. Langfristig zeigt sich eine stetige Abnahme der GFR. Im Verlauf der Leberfunktionsparameter lassen sich die stattgehabten Sepsisepi-

soden ebenfalls nachvollziehen: sowohl Transaminasen als auch die Cholesta-
separameter AP und GGT weisen bei nahezu jeder infektiösen Episode einen
konkordanten Peak auf. Eine kumulative Schädigung der Leber- und Nieren-
funktion durch Portseptikämien erscheint bei diesem Patienten also als durch-
aus reell. Die individuell abgestimmte PN wurde über einen langen Zeitraum gut
toleriert, beeinträchtigt die laborchemisch eingeschränkte Leberfunktion aber
zunehmend, zumal sich zum Ende des Beobachtungszeitraumes auch klinisch
und sonographisch Hinweise auf eine Hepatopathie zeigten. Die etwa 13 Mona-
te andauernde Phase stabiler Nieren- und Leberfunktion zwischen dem 1400.
und 1800. PN-Tag ist zum einen auf das Ausbleiben weiterer infektiöser Kom-
plikationen, zum anderen auf die engmaschige Anpassung der individuell zu-
sammengestellten Ernährung auf die Bedürfnisse des Patienten zurückzuführen.
Eine längere Phase ohne Portseptikämie erlaubt naturgemäß eine bessere
Einschätzung des Nährstoff- und Energiebedarfs, welcher bei einer systemi-
schen Infektion gänzlich derangiert sein kann. Einer Hypo- oder Hyperalimenta-
tion kann bei stabilen klinischen Verhältnissen also eher vorgebeugt werden.
Die stabile Phase wird wiederum durch eine Portseptikämie beendet, welche
sowohl renale als auch hepatische Funktionseinschränkungen zur Folge hatte.
Die während des Beobachtungszeitraumes letzte Episode dramatisch einge-
schränkter Nierenfunktion ist wohl auf eine symptomatische Hypercalcämie bei
forcierter parenteraler Substitution (bis zu 15 mmol/d i.v.) zurückzuführen, wel-
che sich nach pausierter Calciumgabe und anschliessend moderaten Dosen mit
5 mmol/d wieder zurückbildete.

Herr P. profitierte deutlich von der individuell zusammengestellten PN, wenn
auch diese häufiger adaptiert werden muss, um Komplikationen vorzubeugen,
wie der geschilderte Verlauf zeigt. Fraglich ist, ob das Compounding allein oder
die zur Regimeanpassung notwendigen häufigeren Routinekontrollen bei indivi-
duell ernährten Patienten für Phasen längerer Beschwerdefreiheit verantwort-
lich zeichnen.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden

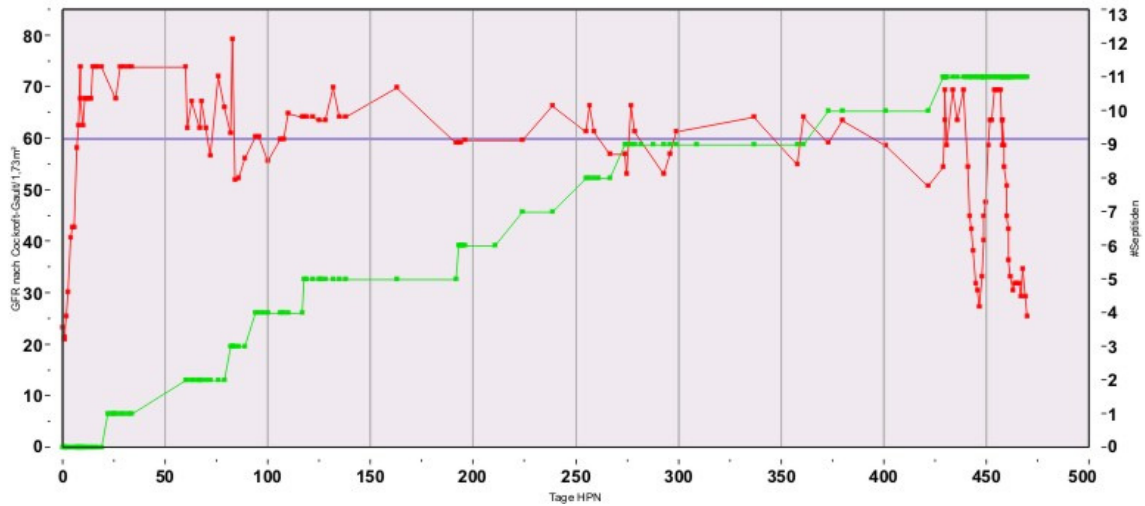


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

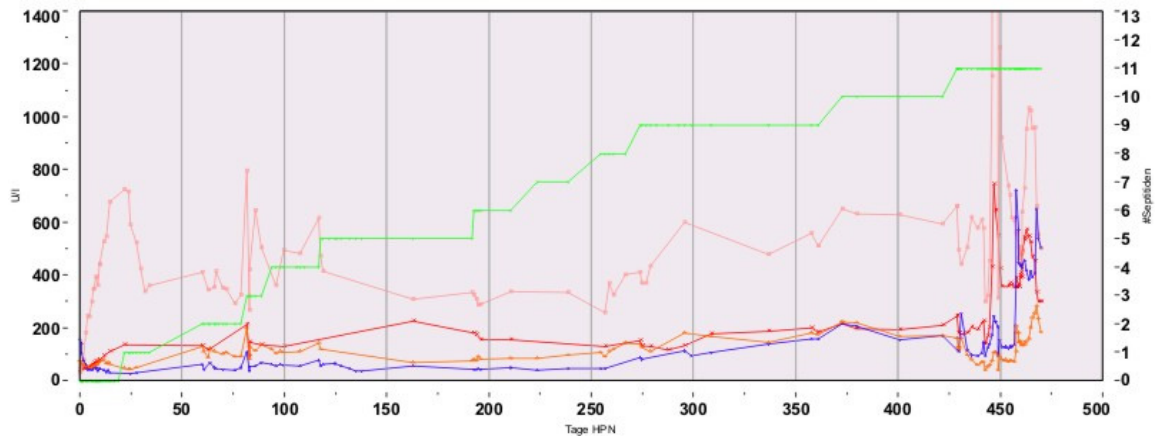
■ #Septitiden
 x AP
 ■ GGT
 ◆ GOT
▲ GPT

Pat. R.C., ♀, 44 Jahre, traumatischer Mesenterialwurzelaß, Restdünndarmlänge unbekannt, Compounding, ND: Z.n. Gastrektomie, Duodenopankreatektomie und Splenektomie mit pankreatoprivem Diabetes mellitus in Folge Traumas, Z.n. Apoplex

Die gastroenterologisch stark beeinträchtigte Patientin weist über einen langen Zeitraum hinweg eine stabile Nierenfunktion auf. Die einzige durchlittene Sepsisepisode um 1750. PN-Tag wurde renal gut toleriert. Als Ausdruck des systemisch-septischen Geschehens zeigt sich aber ein deutlicher AP- und GGT-Peak. Der dabei nachgewiesene Erreger ist mit dem Pilz *Fusarium oxysporium* untypisch und äußerst selten-eine Erklärung für die nur milde Beeinträchtigung der Nierenfunktion könnte in der Tatsache liegen, dass es sich hierbei um mykotische Sepsis gehandelt hat. Konkrete laborchemische Anzeichen für eine HPNALD liegen bei deutlich regredienter AP und GGT nicht vor.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden

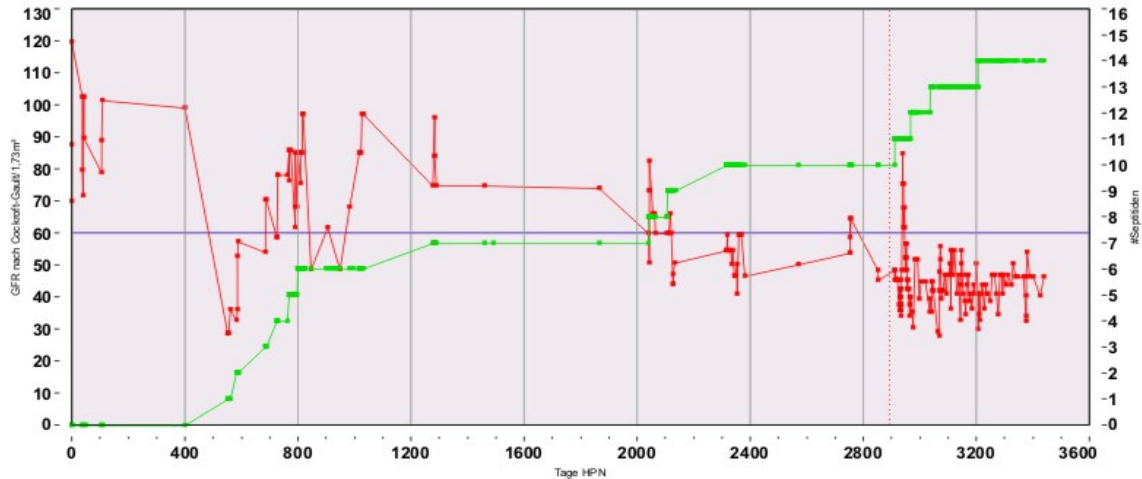


Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

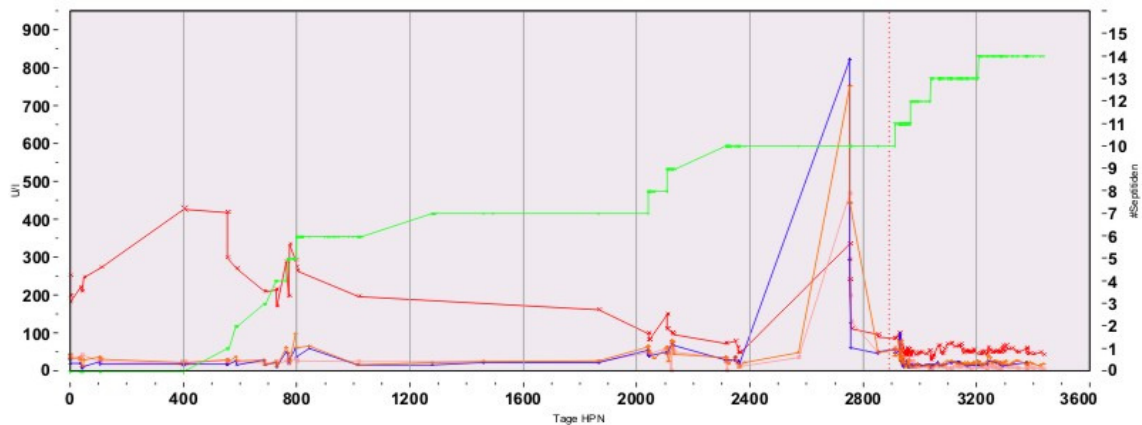
■ #Septitiden × AP □ GGT ◆ GOT
 ▲ GPT

Pat. S.B., ♂, 53 Jahre, Mesenterialinfarkt, Restdünndarmlänge 15 cm, Compounding, † durch Portsepsis, ND: Z.n. Hoden-Karzinom

Auch dieser Patient erlitt zahlreiche Portseptikämien, die über 14 PN-Monate hinweg renal jedoch weitgehend toleriert wurden. Die initial massiv eingeschränkte GFR ist im Rahmen der Dünndarmresektion bei Verschluss der A. mesenterica sup. infolge perioperativen Flüssigkeitsdefizits zu sehen. Bei zuvor blanden Leberfunktionswerten ist am ehesten die unmittelbar postoperativ aufgenommene PN für die anhaltend hohen AP- und GGT-Werte verantwortlich. Die eklatante Abnahme der GFR und der fulminante Anstieg sowohl der Transaminasen als auch der Cholestaseparameter um den 450. PN-Tag ist auf eine fulminante Portsepsis zurückzuführen, an der der Patient im Folgenden verstarb.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden



Transaminasen, Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

■ #Septitiden
 x AP
 ▲ GPT
 ◆ GOT

Pat. S.P., ♀, 47 Jahre, M.Crohn, Restdünndarmlänge 80 cm, Compounding, ND: Z.n. Dünndarmtransplantation, Z.n. Hepatitis B, Jodmangelstruma, Z.n. biliärer Pankreatitis bei Cholezystolithiasis

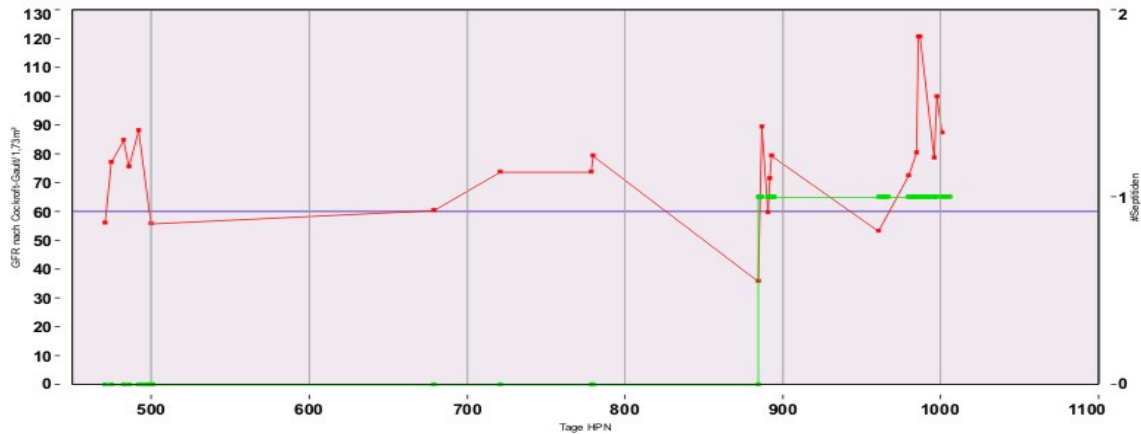
Die bereits vor Beginn des Beobachtungszeitraumes parenteral ernährte Patientin ist die einzige im Kollektiv, bei der eine Dünndarmtransplantation (um den 2900. PN-Tag, symbolisiert durch die zusätzliche vertikale Linie) durchgeführt worden ist. Seither steht die Patientin unter Immunsuppression mit Tacrolimus, Sirolimus und Azathioprin. Die wesentliche Indikation zur Transplantationsleistung bestand im fast vollständigen „loss of venous access“, also dem Verlust venöser Zugangswege zur Applikation der parenteralen Ernährung.

Der zwischen dem 400. und 600. PN-Tag zu beobachtende Rückgang der GFR ist im Zusammenhang mit 6 kurz aufeinanderfolgenden Portseptitiden und de-

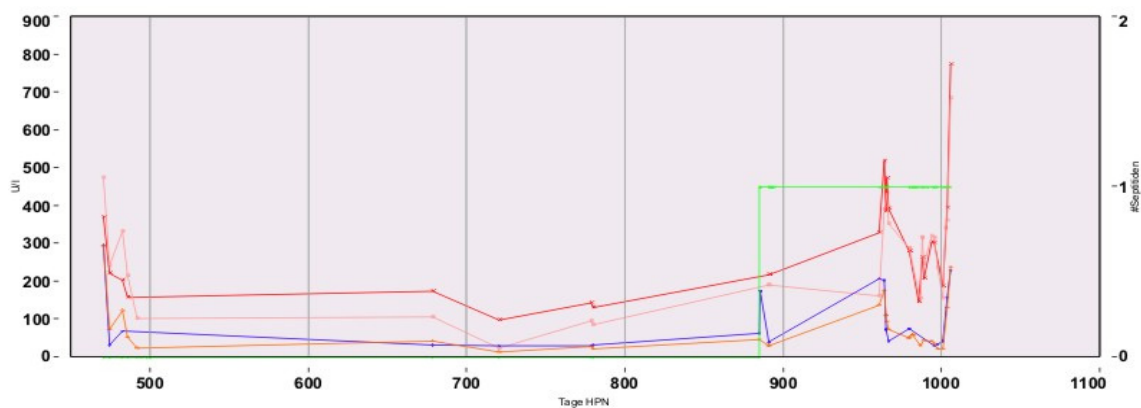
ren antibiotischer Sanierung zu verstehen. Die dennoch über die erste Hälfte des Beobachtungszeitraumes überwiegend gute Nierenfunktion nimmt ab dem 2000. PN-Tag in Folge weiterer infektiöser Episoden kontinuierlich ab. Die Leberfunktionsparameter normalisieren sich im Verlauf nach den ersten 6 kumulierten Sepsisepisoden bei anhaltender Sepsisfreiheit wieder. Ein negativer Einfluss der jahrzehntelangen individuell zusammengestellten PN im Sinne einer Tendenz zur Entwicklung einer HPNALD ist nicht zu erkennen. Der eindrucksvolle GPT- und GOT-Peak kurz vor Transplantation repräsentiert eine stattgehabte biliäre Pankreatitis bei bekannter Choledocholithiasis.

Die Transplantation selbst wurde von der Patientin gut vertragen, es kam im weiteren Verlauf jedoch wiederholt zum mehrmaligem Nierenversagen unter der immunsuppressiven Medikation, so dass diese modifiziert werden musste.

Die Patientin erhielt zur Verwendung während der Adaptationsphase des Transplantats einen weiteren Port subxiphoidal zur supportiven PN-Therapie, welche kontinuierlich reduziert wurde. Auch post transplantationem traten wegen des durch die Immunsuppression kompromittierten Immunsystems noch 4 Portseptikämien auf-dies obgleich der Port nun nicht mehr täglich befahren werden musste. 3 der 4 Sepsisepisoden ließen sich jedoch konservativ beherrschen. Ob sich die Nierenfunktion der Patientin langfristig von den Komplikationen der parenteralen Ernährung erholt, muss sich im Verlauf und unter reduzierter immunsuppressiver Medikation zeigen. Für eine nachhaltig erfolgreiche Therapie des Kurzdarmsyndroms durch eine Dünndarmtransplantation ist nicht zuletzt entscheidend, wie stark die Niere durch PN-assoziierte Komplikationen wie Portseptikämien vorgeschädigt ist, um anschliessend noch genügend Spielraum für eine suffiziente Immunsuppression zu besitzen, ohne den Patienten in ein permanentes Nierenversagen zu treiben.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden



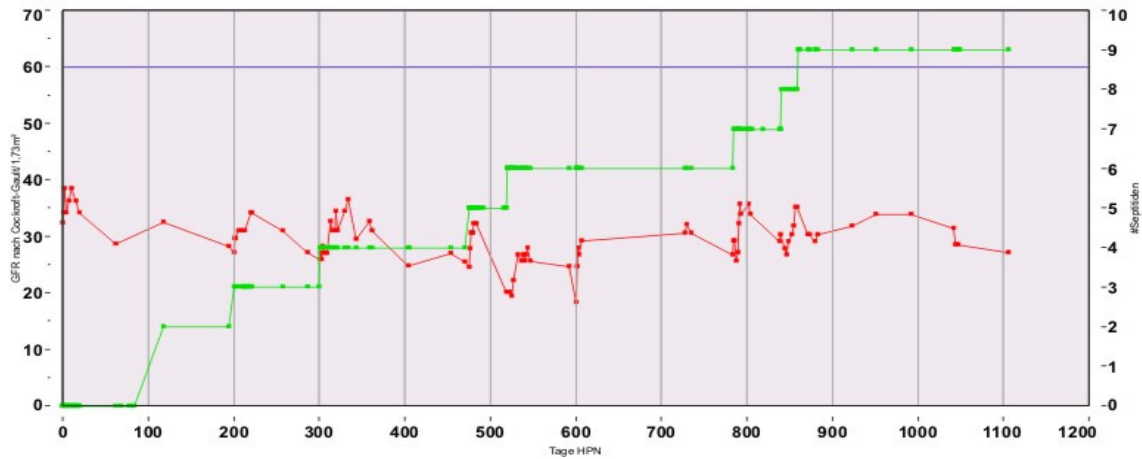
Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

■ #Septitiden
 x AP
 ■ GGT
 ♦ GOT
▲ GPT

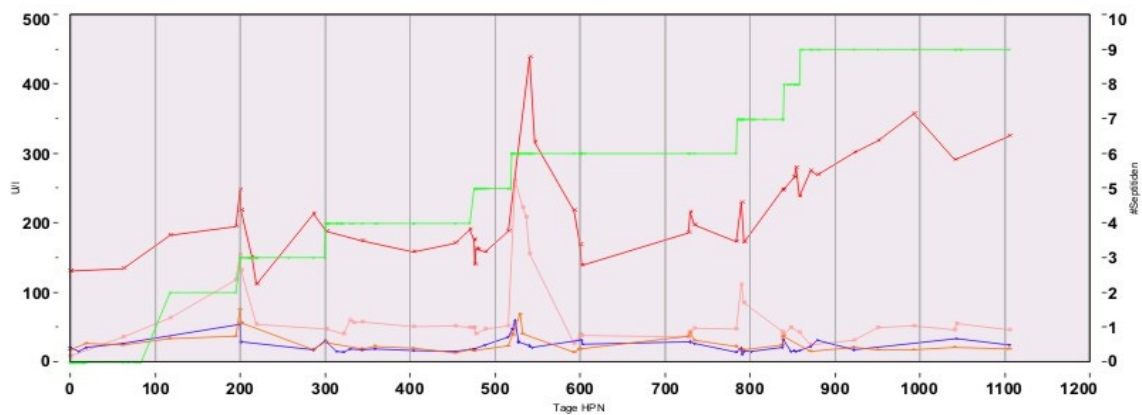
Pat. S.M., ♀, 38 Jahre, CIPO mit funktionellem KDS, Standardbeutel, ND: Z.n.

Ileorektostomie, Z.n. Hemikolektomie, alimentär bedingte Steatohepatitis

Die Patientin leidet unter einem funktionellen KDS bei chronisch intestinaler Pseudoobstruktion, bis zu deren Diagnose sie bereits mehrmals voroperiert worden war. Die grundsätzlich gute Nierenfunktion wurde während des Beobachtungszeitraumes lediglich einmal im Rahmen einer Portsepsis mit konsekutiver Portexplantation und damit verbundenem Flüssigkeitsdefizit beeinträchtigt. Nachhaltig geschädigt durch die lipidreiche PN aus Standardbeuteln scheint jedoch das Leberparenchym zu sein. Nach initial hohen Transaminasen und AP sowie GGT waren die Laborparameter unter Reduktion der zugeführten Kalorienmenge regredient. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes kam es jedoch ohne greifbares ursächliches Ereignis wiederum zu einem dramatischen Anstieg, insbesondere der Cholestaseparameter, so dass die Gefahr einer HPNALD mit eventueller Notwendigkeit zur Transplantationslistung besteht.



GFR [ml/min 1,73m² KÖF] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]; rot = GFR; grün = # Septitiden



Cholestaseparameter [U/l] + Zahl der Septitiden über PN-Dauer [Tage]

#Septitiden · AP · GGT · GOT
▲ GPT

Pat. V.G., ♂, 66 Jahre, M.Crohn, Restdünndarmlänge 90 cm, Compounding, ND: Niereninsuffizienz II°, chron. Pankreatitis, Osteoporose

Der bereits zu Beginn der PN-Therapie in Folge einer Calciumoxalatnephrose niereninsuffiziente Patient erlitt über den Beobachtungszeitraum hinweg 9 Portseptikämien, welche die sich im Stadium der kompensierten Retention befindliche Nierenfunktion nicht nachhaltig beeinträchtigten. Dennoch imponieren simultan zum infektiösen Ereignis jeweils akute Verschlechterungen der GFR.

Der um den 520. PN-Tag zu beobachtende AP- und GGT-Peak ist a.e. als cholestatische Reaktion im Rahmen einer Candida-Portsepsis zu erklären, die bei V.a. Sepsis bakterieller Genese zunächst erfolglos intensiv mit Ciprofloxacin und Erythromycin, die beide eine Cholestase begünstigen, anbehandelt worden war. Die daraufhin progredient ansteigende AP sollte an die Entwicklung einer HPNALD und deswegen an die Adaptation des PN-Regimes denken lassen.

Erfüllte Indikation(en) zur Transplantationslistung

Dieser Fragestellung wurden die folgenden 2 der 4 bisher gültigen Indikationen zur Listung zur Dünndarmtransplantation zugrunde gelegt:

- HPN-bedingtes Leberversagen (Gesamtbilirubin > 4 mg/dl als Indikation zur kombinierten Leber-/Dünndarmtransplantation; Gesamtbilirubin < 4 aber > 2 mg/dl als Indikation zur isolierten Dünndarmtransplantation)
- multiple katheterassoziierte Septitiden
(≥ 2 Septitiden / Jahr bzw. ≥ 1 katheterassoziierte Fungämie / Jahr)

Von den noch lebenden 12 der 13 im vorhergehenden Abschnitt näher untersuchten Patienten erfüllten 41,7% (n = 5) eine Indikation zur Dünndarmtransplantation. Alle Patienten wiesen entweder mehr als 2 Portseptikämien pro Jahr (n = 4) oder 1 stattgehabte mykotische Portsepsis (n = 1) auf. Kein Patient erfüllte die erste der beiden oben genannten Indikationen: weder auf Grundlage des mittleren Gesamtbilirubins über den gesamten PN-Zeitraum noch bezüglich des letztmalig ermittelten Gesamtbilirubins zum Ende des Beobachtungszeitraums. 33,3% (n = 4) präsentierten sich zum Ende des Beobachtungszeitraumes mit einer manifesten Niereninsuffizienz, davon erfüllten drei Viertel bereits die Indikation „multiple katheterassoziierte Septitiden“.

2- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate bei KDS bzw. unter PN

Das 2- bzw. 5-Jahres-Überleben mit der Diagnose Kurzdarmsyndrom betrug im untersuchten Patientenkollektiv 94,1% respektive 70,0%. Unter parenterale Ernährung betrug das 2- bzw. 5-Jahres-Überleben 75,0% respektive 42,9%.

Die verstorbenen Patienten wiesen alle die Diagnose „mesenteriale Ischämie“ als der dem Kurzdarmsyndrom ursächlich zugrunde liegenden Erkrankung auf.

Diskussion

Die Therapie des Kurzdarmsyndroms und das Management der therapieassoziierten Komplikationen sind eine große klinische Herausforderung, denn sie erfordern einen hohen personellen, strukturellen und finanziellen Aufwand und sind nur in multidisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Patienten, Ärzten verschiedenster Fachrichtungen und häuslichen Versorgungsdiensten erfolgreich zu gewährleisten. Das Leben der Betroffenen wird maßgeblich vom Rhythmus der parenteralen Ernährung und den engmaschig wahrzunehmenden Kontrollterminen bestimmt. Nur durch eine kontinuierliche Evaluation des klinischen Zustandes eines Kurzdarmpatienten in darauf spezialisierten Zentren wird es überhaupt möglich, Komplikationen der krankheitsspezifischen Therapie vorzubeugen. Anhand der oben beschriebenen niedrigen Prävalenz des Kurzdarmsyndroms benigner Ätiologie wird bereits deutlich, wie schwer es ist, eine verlässliche Datengrundlage für evidenzbasierte Therapienentscheidungen zu schaffen. Insbesondere zu infektiösen und renalen Komplikationen bei Kurzdarmpatienten wurden daher bisher nur wenige prospektive Studien durchgeführt: neben Bozzetti et al. (15), die mit einer weltweit angelegten prospektiven Studie an 447 parenteral ernährten Patienten infektiöse Komplikationen in nennenswertem Umfang analysierten, von denen jedoch nur bei 139 Patienten ein Kurzdarmsyndrom die PN notwendig werden ließ (malignom-bedingte Kurzdarmsyndrome mit eingeschlossen), führten lediglich Van Gossum et al. (141) größere Studien zu PN-assoziierten Infektionen und weiteren Komplikationen durch. Hinsichtlich kurzdarmsyndromassoziiierter renaler Komplikationen gestaltet sich die Studienlage noch schwieriger: lediglich Boncompain et al. (14) und Buchman et al (21) führten bisher prospektive Studien zur Nierenfunktion bei Kurzdarmpatienten mit benigner zugrunde liegender Diagnose durch. Weitere Arbeiten zu diesem Thema stützen sich im Wesentlichen auf Fallstudien (8).

In Einklang mit den erwähnten Arbeiten sollen die im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Ergebnisse zu einer Verbesserung der klinischen Versorgung und konsekutiv der individuellen Lebensqualität von Betroffenen führen. Ferner soll festgestellt werden, dass weitere Forschung zur Therapieoptimierung bei Kurzdarmsyndrom angestrebt werden muss, um die bereits existierenden ver-

meintlich suffizienten Therapiemöglichkeiten neu zu bewerten und gegenüber nun möglich gewordenen Alternativen wie der Dünndarmtransplantation abzuwägen. Auch wenn das Kurzdarmsyndrom per se keine lebensbedrohliche Erkrankung ist, so gewinnt der Kurzdarmpatient durch Dünndarmtransplantation als Ultima ratio bei PN-Versagen immens an Lebensqualität. Dieser Faktor findet in der jüngeren Forschung im Vergleich zu den etablierten Bewertungsgrößen wie Überlebensrate oder progressfreies Überleben, immer mehr Beachtung (39). Gleichzeitig ist jedoch zu beachten, dass ein (möglicher und erwarteter bzw. erhoffter) Gewinn an Lebensqualität bisher keine etablierte Indikation zur Dünndarmtransplantation darstellt (23; 142).

Bewertung der Methoden

Bei der beschriebenen Prävalenz und Inzidenz des Kurzdarmsyndroms und der Seltenheit assoziierter Komplikationen ist eine prospektive Untersuchung diagnose- und therapiebezogener Problemstellungen nur an einem großen Zentrum über einen langen Zeitraum hinweg möglich. Randomisierte und kontrollierte Studien besitzen zwar den höchsten Evidenzgrad in der Bewertung von Zusammenhängen, sind aber sehr aufwändig und erfordern prinzipiell eine hohe Probandenzahl, um signifikante Schlußfolgerungen ziehen zu können. Insbesondere bei sehr seltenen Erkrankungen lassen sich oft nicht genügend Studienteilnehmer rekrutieren. Im Falle des Kurzdarmsyndroms erscheint dies als besonders schwierig, da wegen der hochindividualisierten Therapie und der äußerst unterschiedlichen Ausgangssituation der einzelnen Patienten kaum standardisierte Bedingungen geschaffen werden können. Dennoch werden von Patienten und Klinikern gerade in solchen Fällen Fortschritte erwartet. Retrospektive Analysen können dazu einen Teil beitragen: rückwirkend lassen sich durch Strukturierung und Homogenisierung verschiedenster Daten auf einen einheitlichen Standard verhältnismäßig einfach Zusammenhänge aufdecken und bisher nur Vermutetes prinzipiell bestätigen. Im vorliegenden Fall konnten so Daten von Patienten, die teilweise schon über Jahrzehnte hinweg an der Tübinger Universitätsklinik mit der Diagnose Kurzdarmsyndrom erfolgreich behandelt wurden, gesichtet und vereinheitlicht werden. Die retrospektive Analyse

bot so zum Beispiel durch die Feststellung des Status Quo noch während des Analysezeitraumes die Möglichkeit, Veränderung in der individuellen Betreuung der Patienten vorzunehmen, ohne dabei Rücksicht auf ein übergeordnetes Studienprotokoll nehmen zu müssen. Darüber hinaus erfolgte die Gestaltung der Datenbank derart, dass eine Fortführung jederzeit sinnvoll und einfach möglich ist, um gewonnene Erkenntnisse zu vertiefen oder neue Aspekte zu beleuchten. Ein weiterer Vorteil retrospektiver Untersuchungen ist, dass neu auftretende Fragen durch Beurteilung der bereits umfassend vorhandenen Daten relativ zügig bearbeitet werden können. Selbstverständlich ist es wünschenswert, diese retrospektive Untersuchung um prospektiv ausgerichtete Arbeiten zu ergänzen. Diese Arbeit soll Ausgangspunkt dafür sein, indem durch Aufarbeitung der bisher verfügbaren Daten eine Basis für zukünftige Arbeiten geschaffen worden ist.

Ein Schwachpunkt retrospektiver Betrachtungen, wie auch der im vorliegenden Fall, ist die unterschiedliche Qualität und Kontinuität der verfügbaren Daten, die a posteriori nicht verbessert werden können. Während statistische Angaben zum Patientenkollektiv, mikrobiologische Befunde und Antibiogramme sowie Laborparameter in physischer oder elektronischer Form nahezu lückenlos dokumentiert sind und ausgewertet werden konnten, fanden sich für bestimmte Aspekte wie implantiertes Portsystem, Zeitpunkt der Portimplantation, definitiver Beginn der parenteralen Ernährung oder auch Zykluslänge und Zusammensetzung der parenteralen Ernährung lückenhafte oder widersprüchliche Angaben. Auch die Dokumentation der bei fast allen Patienten im Rahmen von Wiedervorstellungen durchgeführten körperlichen Untersuchung wies Unterschiede in Qualität und Umfang auf. So wurde beispielsweise die einfache Angabe des Körpergewichts, das zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs und des Therapieerfolgs von großer Bedeutung ist, vereinzelt nicht verzeichnet.

Ein weiteres Problem dieser retrospektiven Studie stellt die Verwendung des Serum-Kreatinins als Ausgangspunkt zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate unter Einbeziehung weiterer anthropometrischer Daten mit Hilfe der Formel nach Cockcroft und Gault (s.o.) dar. Da das Serumkreatinin abhängig von der Muskelmasse ist, können bei hypoalbuminösen Patienten falsch niedri-

ge glomeruläre Filtrationsraten resultieren. Im vorliegenden Fall wiesen jedoch nahezu alle Patienten einen BMI-Wert im Referenzbereich aus und waren somit nicht unterernährt. Die sich teilweise auftuenden Lücken oder scheinbar plötzlich eklatant veränderten anthropometrischen oder laborchemischen Parameter erscheinen aber in einem anderen Licht, wenn man bedenkt, dass Patienten im Rahmen von (Routine-)Kontrollen oder Krankenhausaufenthalten aufgrund akuter Exazerbation der Grunderkrankung bzw. Auftreten von Komplikationen in anderen Häusern vorstellig und fremdärztlich begutachtet worden sind. Daher kann seit der letztmaligen Vorstellung in der Kurzdarmambulanz der medizinischen Poliklinik des UKT ein langer Zeitraum verstrichen sein. Einige Patienten erschienen also teilweise zwischenzeitlich als „lost to follow-up“, konnten in den meisten Fällen wieder ausfindig gemacht werden. Selbstverständlich ist es wünschenswert, dass insbesondere bei Kurzdarmpatienten, die Betreuung kontinuierlich durch ein routiniertes, interdisziplinäres Team in einem Zentrum mit großer klinischer Erfahrung erfolgt. Nur so kann die Zahl der PN-bedingten Komplikationen minimiert werden (140). In diesem Zusammenhang ist es wesentlich, dafür zu sorgen, standardisierte Algorithmen für Kurzdarmpatienten bei Kontrollterminen und Akutaufnahmen zu etablieren, um eine sorgfältige Evaluation des Langzeitverlaufs, deren Ergebnisse wieder in die klinischen Praxis einfließen, vornehmen zu können.

Konzeption und Aufbau der Datenbank

Zur Strukturierung und Verwaltung der gewonnenen Daten in einer Datenbank fiel die Wahl auf MicrosoftAccess® 2003 aufgrund seiner besonderen Eigenschaften, die die Vorteile einer strukturierten SQL-Datenbank, mit den Vorzügen einer flexiblen Formularverwaltung verbinden und sich zudem neben der Datenerfassung und Verwaltung auch zahlreiche Möglichkeiten der Datenauswertung durch Abfragen, Formulare und Berichte ergeben. Darüber hinaus lassen sich strukturelle Veränderungen auch bei großen eingearbeiteten Datenmengen verhältnismäßig einfach durchführen, was im Hinblick auf eine prospektive Fortführung der Beobachtungen sowie zukünftige Pflege der Datensätze von Bedeutung ist. Des Weiteren bot sich das Programm wegen der Möglichkeit einfa-

cher Anpassung vorgefertigter Strukturen und Elemente an die besonderen Bedürfnisse einer Patientendatenbank im Vergleich zu fertigen Lösungen wie für VisualBasic oder JAVA, als Arbeitsumfeld an. Durch die Kompatibilität mit anderen MicrosoftOffice[®]-Programmen, insbesondere MicrosoftWord[®] und Microsoft-Excel[®], lassen sich Daten einfach im- oder exportieren und programmübergreifend bearbeiten. Der wesentliche Nachteil von MicrosoftAccess[®] besteht in einer deutlichen Verlangsamung der Abläufe, sobald eine bestimmte Anzahl an Daten beziehungsweise Anwendern überschritten wird. Dies wurde bei der Auswahl des Arbeitsumfeldes bewusst in Kauf genommen, da nicht geplant ist, die Datenbank einer größeren Anzahl an Anwendern zugänglich zu machen und die Zahl der erfassten Patienten aufgrund der geringen Inzidenz des Krankheitsbildes (75) auch zukünftig moderat bleiben wird.

Grunderkrankungen und Epidemiologie

Im beobachteten Kollektiv wiesen 35,5% der Patienten einen M.Crohn als Grunderkrankung auf-ebenso viele wie wegen einer akuten mesenterialen Ischämie dünn darmreseziert werden mussten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Angaben in der einschlägigen Literatur (19; 75; 141). Mit durchschnittlich 6,8 Jahren unter Kurzdarmsyndrom und einer maximalen Lebensdauer unter KDS von 27,6 Jahren liegt das betreute Patientenkollektiv im Schnitt, auch im Vergleich mit deutlich größeren Studienpopulationen (141). Die Erfahrung der Tübinger Kurzdarmambulanz darf also im internationalen Vergleich als groß eingeschätzt werden.

Anatomische Verhältnisse

Unter dem Gesichtspunkt der anatomischen Verhältnisse fällt auf, dass bei einer durchschnittlich verbliebenen Restdünndarmlänge von knapp 95 cm, 7 Patienten (41,2%) lediglich prognostisch ungünstige 50 cm oder weniger an Restdünndarmlänge verblieb. 6 davon wiesen darüber hinaus die für den Langzeitverlauf ungünstige Grunderkrankung (83) einer mesenterialen Ischämie auf. Zwei der Patienten dieses Subkollektivs verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Offensichtlich ist der schwerere Verlauf eines Kurzdarmsyn-

droms bei mesenterialer Ischämie als zugrunde liegender Ursache dem fulminanten Akutereignis geschuldet und die verminderte Restdünndarmlänge somit Ausdruck ein und desselben Geschehens und kein isolierter Risikofaktor. Ob die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hinweisen, dass bestimmte Grunderkrankungen auch mit gehäuftem Auftreten PN-assoziiierter Komplikationen einhergehen, wird im Verlauf näher erörtert werden.

Betrachtet man die anderen anatomischen Determinanten, so zeigt sich, dass in der Mehrzahl der Fälle eine prognostisch günstige enterokolische Anastomose gelang (64,7% vs. 35,3%), wohingegen sich das Verhältnis bei der ebenfalls prognostisch günstigen erhaltenen Ileozökalklappe invertiert zeigte (17,6% mit vs. 76,4% ohne Erhaltung). Wie die bisherigen Daten zeigen, erhöht die Wiederherstellung der enterokolischen Kontinuität nachweislich die Gesamtüberlebensrate wie auch die Wahrscheinlichkeit langfristig die orale Autonomie wiederzuerlangen (83), während der Erhalt der Ileozökalklappe keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben zu haben scheint (49). Die Entscheidung, welcher Darmabschnitt belassen werden kann, obliegt allein dem resezierenden Chirurgen und kann häufig aufgrund des Ausmaßes des pathologischen Prozesses nur minimal variiert werden. Dennoch werden Dünndarmresektionen stets so restriktiv wie möglich durchgeführt, was im Falle chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sicherlich eher realisiert werden kann als bei akuter Infarzierung großer Darmabschnitte. Die Daten des untersuchten Patientenkollektivs bestätigen, dass diese vorsichtige Vorgehensweise mit vordringlicher Wiederherstellung der enterokolischen Kontinuität in den meisten Fällen angestrebt und tatsächlich verwirklicht werden kann. Dies belegt auch die Tatsache, dass lediglich bei 17,4% der Patienten die langfristig prognostisch ungünstige Anlage eines Enterostomas unumgänglich war.

Ernährungszustand des Patientenkollektivs

Der ermittelte durchschnittliche BMI von 22,1 kg/m² bei lediglich einem unterernährten Patienten mit 16,4 kg/m² weist auf die Effektivität moderner Ernährungsregime hin. Bei lediglich 3 präadipösen Patienten (BMI > 25,0 kg/m²) offenbart sich die bedarfsgerechte parenterale Ernährung der großen Mehrheit

der Patienten und dies sowohl in Form von individuell zusammengestellten Beuteln als auch in Form von Standardbeuteln. Unter den 3 präadipösen Patienten befand sich eine Patientin mit unter PN deutlich rückläufigem Körpergewicht (erwünscht). Im Rahmen der Prophylaxe einer PN-assoziierten Leberverfettung ist die Patientin somit auch adäquat therapiert.

Statistische Angaben zur parenteralen Ernährung

Die durchschnittliche Dauer der parenteralen Ernährung betrug im beobachteten Patientenkollektiv 4,2 Jahre bei einem durchschnittlichen Alter zu Beginn der PN von 51,5 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der PN-Initiierung 20 Jahre alt. Dabei fällt auf, dass keiner der untersuchten Patienten eine kongenitale Ursache des Kurzdarmsyndroms aufwies. Dies bestätigt wiederum, dass bestimmte Grunderkrankungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, auf langfristiger parenterale Ernährung angewiesen zu sein, einhergehen. Offensichtlich scheinen also adulte KDS-Grunderkrankungen eine höhere Abhängigkeit von PN nach sich zu ziehen. Allerdings werden Patienten mit pädiatrischen Grunderkrankungen des KDS auch nach Erreichen des Erwachsenenalters häufiger beim pädiatrischen Gastroenterologen vorstellig. Ein direkter Vergleich der Wahrscheinlichkeit dauerhafter PN-Abhängigkeit in Bezug auf die Grunderkrankung muss also fächerübergreifend erfolgen.

Auch wenn jeder Kurzdarmpatient grundsätzlich nach Resektion über Tage bis Wochen parenteral ernährt wird, so zeigen sich dennoch unterschiedlich lange Latenzen, nach denen mit der dauerhaften parenteralen Ernährung begonnen wird: im beschriebenen Patientenkollektiv wurde durchschnittlich erst nach 27,1 Monaten mit der seither nicht mehr abgesetzten langfristigen PN begonnen. Dieses Ergebnis wurde jedoch durch 2 Patienten mit extrem langen Latenzzeiten von 178 bzw. 227 Monaten verzerrt. Beide Patienten waren an M.Crohn erkrankt und hatten sich über Jahre eine fragile enterale Homöostase bewahrt. Die unter Ausschluss dieser beiden Fälle ermittelten durchschnittlichen 1,8 Monate Latenzzeit zwischen Resektion und dauerhafter parenteralen Ernährung, die im Allgemeinen durch mehrmalige Auslassversuche geprägt sind, sprechen eine deutlichere Sprache und illustrieren, dass ab einer kritischen Resektions-

grenze schon früh offensichtlich ist, dass eine orale Autonomie nicht mehr möglich sein wird. In welchem Bereich diese Grenze anzusiedeln ist, müssen weitere Untersuchungen klären, um solche Patienten zu identifizieren, die bereits sehr früh von einer längerphasigen, intensivierten PN-Therapie profitieren mit dem Fernziel, diese nach dem Ablauf von 12 bzw. 24 Monaten komplett zu oralisieren.

Individuell zusammengestellte PN vs. Standardbeutel

Bezüglich der parenteralen Ernährung wurde das individuell ernährte Subkollektiv mit aus industriell vorgefertigten Ernährungslösungen parenteral ernährten Patienten verglichen. Während industriell verfügbare Fertiglösungen eine lange Mindesthaltbarkeitsdauer von über einem Jahr aufweisen und im Preis deutlich unter den individuell zusammengestellten Ernährungsregimen rangieren, bieten sie nicht die Möglichkeit auf die individuellen Bedürfnisse, insbesondere einen KDS-bedingten hohen Flüssigkeitsbedarf des Patienten einzugehen (47). Der Frage ob individuell zusammengestellte Ernährungslösungen neben der sinnvollerer Handhabbarkeit auch entscheidende therapeutische und präventive Aspekte besitzen, wurde bisher jedoch in der einschlägigen Literatur kaum nachgegangen. Im untersuchten Kollektiv wiesen die individuell parenteral ernährten Patienten bei einem fast identischen BMI durchschnittlich einen um 17% höheren Energiegrundumsatz und damit -bedarf auf als die Patienten, die aus Standardbeuteln ernährt wurden. Die infundierte Gesamtkalorienmenge lag durchschnittlich um 28% höher, wobei mit 47% mehr vor allem mehr Kalorien in Form von Kohlenhydraten bei individuell ernährten Patienten zugeführt wurden. Die industriell vorgefertigten Ernährungslösungen hätten diesbezüglich also zu einer Hypoalimentation geführt. Auch im Hinblick auf den Elektrolytgehalt unterschieden sich die Ernährungsregime: während individuell ernährte Patienten fast doppelt so viel Kalium und Magnesium erhielten wie aus Standardbeuteln ernährte Patienten und Natrium sogar durchschnittlich in 2,5facher Dosis verabreicht wurde, entsprach der Calcium- und Chloridgehalt der Compounding-Lösung nur etwas mehr als 70% bzw. der Hälfte der durchschnittlichen Menge in Standardbeuteln. Im Rahmen des Compounding erhielten darüber hinaus die

Patienten im Mittel 19% mehr Volumen als diejenigen, die aus Standardbeuteln ernährt wurden (vgl. Tabelle 10). Die Fertiglösungen scheinen also gerade die Grundbedürfnisse parenteral ernährter Kurzdarmpatienten nicht zu berücksichtigen, die mit der Formel „Viel Kohlenhydrate, viel Flüssigkeit, viel Standard-Elektrolyte“ vereinfacht umschrieben werden können (87). Eine Reevaluierung der verfügbaren Standardbeutel erscheint sinnvoll, da durch Erhöhung des Glukose- und Natriumgehalts bereits viele Patienten des untersuchten Kollektivs einfach auf die deutlich preiswerteren Standardbeutel umzustellen wären. So lange jedoch keine glukose- und natriumreicheren Zusammenstellungen fertig verfügbar sind, ist die individuelle PN-Zusammenstellung für zahlreiche Kurzdarmpatienten weiterhin indiziert. Dass dieser Aspekt auch durchaus volkswirtschaftliche Bedeutung besitzt, zeigt sich daran, dass allein die Hälfte des untersuchten Gesamtkollektivs über individuelle Ernährungslösungen ernährt wird. Hinsichtlich infektiöser Komplikationen fiel auf, dass individuell ernährte Patienten mit 7,4 katheterassoziierten Septitiden pro 1000 PN-Tage durchschnittlich etwa 2 katheterassoziierte Infektionen mehr pro 1000 PN-Tagen durchlitten als das Vergleichskollektiv mit 5,0, jedoch im selben Zeitraum nur 3,1 vs. 7,1 Portsysteme implantiert werden mussten. Da die Zahl der verfügbaren Portimplantationsstellen naturgemäß begrenzt ist, kommt dem häufigen Portwechsel eine große therapeutische Bedeutung zu. Schließlich ist der Verlust zentralvenöser Versorgungsmöglichkeiten eine häufige Indikation zur Transplantationslistung (23), die wie die vorliegenden Ergebnisse nahe legen offensichtlich durch Optimierung der parenteralen Ernährung in ihrer Häufigkeit reduziert werden kann. Im Hinblick auf die Einschränkung der Nierenfunktion kann gegenwärtig von einem unterschiedlichen Einfluss individuell bzw. industriell vorgefertigter parenteraler Ernährung auf die GFR ausgegangen werden. Gemittelt ergibt sich in beiden Gruppen eine Nettoabnahme der GFR, die im Subkollektiv der mit Standardbeuteln ernährten Patienten mit durchschnittlich-7,5% pro Jahr größer ist als mit-1,0% pro Jahr bei individuell ernährten Patienten (vgl. Tabelle 5). Dennoch blieb der Anteil niereninsuffizienter Patienten in beiden Kollektiven am Stichtag auf dem gleichen Niveau wie zu Beginn des Beobachtungszeitraums. Der höhere Anteil an niereninsuffizienten Patienten im Kollektiv der aus Stan-

dardbeuteln ernährten Patienten ist dabei vermutlich auf eine gehäufte Vorschädigung der Nierenfunktion anderer Genese vor PN-Beginn zurückzuführen. Boncompain et al. (14) schlossen in ihrer Studie, die allerdings ausschließlich individuell ernährte Patienten mit einschloss, einen Einfluss der Zusammensetzung auf die Nierenfunktion aus. Unsere Ergebnisse verweisen jedoch durchaus auf einen positiven Effekt individuell zusammengestellter Ernährungsregime. Gerade auch im Hinblick auf den Verlauf der Nierenfunktion unter parenteraler Ernährung muss eine regelmäßige Evaluation der Energie- und insbesondere der Elektrolytbedürfnisse erfolgen, um bei stark eingeschränkter GFR eine relative Hyperalimentation, insbesondere mit Kalium und Proteinen zu vermeiden.

Infektionshäufigkeit und Keimspektrum

Die nachgewiesene Infektionshäufigkeit von 1,2 katheterassoziierten Septitiden pro PN-Jahr stellt sich im Vergleich mit verfügbaren Literaturangaben, die eine Infektionshäufigkeit von 0,1-1,5 Septitiden pro Jahr angeben (15; 17; 22; 67) als durchaus akzentuiert dar. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es bei zur parenteralen Ernährung verwendeten Portsystemen im Vergleich zu getunnelten zentralvenösen Kathetern mehr als doppelt so häufig zu katheterassoziierten Infektion kommt (23% vs. 10%; (118)) verbleibt eine relativ ausgeprägte Infektionsrate. Da nicht davon auszugehen ist, dass die Hygiene- oder Therapiestandards im Rahmen der stationären oder ambulanten Behandlung der Kurzdarmpatienten an der Universitätsklinik Tübingen wesentlich von denen anderer Häuser abweichen, müssen Erklärungen dafür andersweitig gefunden werden: es fällt auf, dass im Vergleich unseres Kollektivs mit einer Studie von Bozzetti et al. an 447 Patienten (15) allein 41,2% der ausgewerteten Patienten älter als 65 Jahre waren, in der zitierten Studie jedoch lediglich 27,3%. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer katheterassoziierten Infektion mit dem Alter (67) zunimmt und somit eine mögliche Erklärung für die Infektionshäufigkeit in unserem Patientenkollektiv darstellt. Darüber hinaus ergeben sich Unterschiede in der Infektionshäufigkeit auch zwangsläufig aus Unterschieden der verschiedenen Kollektive hinsichtlich Komorbidität, Vor-

erkrankungen und anatomischen Verhältnissen nach Resektion. Weiterhin wurden die von uns beobachteten Patienten nahezu täglich parenteral ernährt und die Portsysteme ebenfalls nahezu ausschließlich zum Zwecke der parenteralen Ernährung verwendet-beides Risikofaktoren für erhöhte Infektionsraten (15). Mit 24,9% Mischinfektionen ist der Anteil von Infektionen durch mehr als einen Erreger im Vergleich zu anderen Studien ebenfalls erhöht (22; 57). In 5,6% der Fälle wurden 3 oder mehr pathogene Mikroorganismen im peripheren Blut nachgewiesen. In explantierten Portsystemen war der Anteil an Mischinfektionen mit 40,0% nochmals deutlich höher. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass polymikrobielle Portbesiedelungen per se schwieriger zu sanieren sind und daher häufiger in einer Portexplantation resultieren, zum anderen jedoch manche Erreger im Biofilm der Portkammer bzw. des Portschlauches persistieren und es zu keiner Dissemination der Keime in den Kreislauf kommt, während andere Mikroorganismen zum gleichen Zeitpunkt inokuliert worden sein können, ausschwemmen und so die systemische Entzündungsreaktion provozieren. Jene Erreger bleiben also in der peripheren Blutkultur nicht nachweisbar, sondern sind allenfalls aus Proben zu isolieren, die direkt aus den Portsystemen gewonnen wurden. In 62% der positiven peripheren Blutkulturen ließen sich koagulase-negative Staphylokokken, v.a. *Staphylococcus epidermidis*, davon 60% methicillin-resistente Stämme, isolieren (insgesamt 37% MRSE). In 18% ließen sich andere grampositive Erreger wie *Staphylococcus aureus* oder *Staphylococcus haemolyticus*, in 14% gramnegative Spezies sowie in 3% Pilze nachweisen. Im Einklang mit anderen Studien (22; 57) dominieren im untersuchten Kollektiv die grampositiven Hautkeime, was auf eine Inokulation der Erreger im Rahmen der Manipulation an den Portsystemen, der Handhabung der Portnadeln sowie der Pflege der Einstichstelle schließen lässt. Erfreulich ist, dass der Anteil an schwer zu therapierenden mykotischen Portinfektionen deutlich niedriger lag als in vergleichbaren Arbeiten. Das gehäufte Auftreten von Mischinfektionen können wir gegenwärtig nicht erklären.

Bezüglich der Diagnostik kann postuliert werden, dass die periphere Blutkultur nach wie vor die einfachste und verhältnismäßig zuverlässige Nachweismethode für katheterassoziierte Sepsisepisoden darstellt: in 68% der Fälle erfolgte die

Isolation der Erreger nur aus entnommenen Blutproben. In 20% erfolgte der Nachweis bei klinischem Verdacht erst nach Explantation der Portkammern. In 5% ging der Portexplantation ein positiver Blutkulturbefund voraus. Diese Daten bestätigen die Vermutung, dass in zahlreichen Fällen, die Erreger selbst nicht wesentlich im Organismus zirkulieren, sondern vielmehr im Portsystem selbst in Form von Biofilmen ansässig sind und von dort aus die entzündliche Reaktion triggern. Das in den explantierten Portkammern bzw. -schläuchen nachgewiesene Keimspektrum differiert insofern, als dass die Fraktion der anderen grampositiven Erreger als *Staphylococcus epidermidis* mit 29% deutlich größer ist (vgl. Abbildungen 13 und 16) als in positiven peripheren Blutkulturen. Der Anteil von Pilzen als pathogener Mikroorganismen lag mit 6% in den Untersuchungen auf dem Niveau anderer Arbeiten (57). 92% der Explantationen erfolgten aufgrund nachgewiesener oder vermuteter katheterassoziierter Sepsis. In 48,4% konnte eine bakterielle oder mykotische Kontamination auch nachgewiesen werden. In knapp 52% der Fälle beruhte die Diagnose „katheterassoziierte Sepsis“ jedoch auf klinischen und laborchemischen Parametern ohne direkten Keimnachweis im Port.

Der häufige Nachweis von typischen Biofilm-Bildnern wie *Staphylococcus epidermidis* oder auch in Einzelfällen *Pseudomonas species* illustriert wie bedeutsam die Entstehung von Biofilmen in der Pathogenese katheterassoziierter Septikämien ist. Während aufgrund des nur geringgradig thrombogenen Kathetermaterials Katheterthrombosen zu den wirklich seltenen Komplikationen parenteraler Ernährung gehören (57), scheinen die verwendeten Materialien die Bildung von Biofilmen zu begünstigen. Die bisherigen Experimente mit antimikrobiellen Stoffen beschichteten Kathetern haben nur kurzfristige Erfolge erzielt (81). Angesichts der schwierigen antibiotischen Therapie und der häufig notwendig werdenden Portexplantation mit der Gefahr des „Loss of venous access“ muss der Vorbeugung der Biofilmentstehung große Bedeutung beigemessen werden. Es fiel darüber hinaus auf, dass bei Monoinfektionen ausschließlich *Staph. epidermidis* (sowohl MRSE als auch nicht resistente Formen) nachgewiesen werden konnten. Die für eine Portinfektion untypischen und daher selteneren gramnegativen Erreger oder Pilze traten in den explantierten

Portsystemen jedoch lediglich im Rahmen einer (bahnenden?) Mischinfektion mit Staphylokokken auf.

Portkomplikationen, Portverweildauer und Portsicherheit

Berücksichtigt man sämtliche Portkomplikationen, so erfolgte eine Portexplantation im untersuchten Kollektiv durchschnittlich alle 382 Tage. Betrachtet man lediglich die in Folge einer katheterassoziierten Sepsis explantierten Portsysteme so verlängert sich die durchschnittliche Liegedauer geringfügig auf 403 Tage. Durchschnittlich wurden 1,9 verschiedene Portsysteme über 1000 PN-Tage hinweg benötigt, wobei die Liegedauer der einzelnen Systeme anhaltend konstant blieb (vgl. Abbildung 17). Nimmt man die ermittelten 1,9 Portsysteme pro 1000 PN-Tage als Grundlage, so errechnet sich eine durchschnittliche Liegedauer von 526 Tagen. Die Diskrepanz zu den oben erwähnten Mittelwerten ergibt sich daraus, dass zum Ende des Beobachtungszeitraums nahezu alle Patienten ihren zuletzt implantierten Port noch besaßen, jedoch zum einen die Liegedauer dieses Portsystems formell zum Stichtag als beendet betrachtet werden müsste, zum anderen Patienten am Stichtag auf eine Neuimplantation eines Ports nach erlittener Portsepsis warteten und daher zwischenzeitlich über alternative Zugänge (zentraler Venenkatheter) ernährt wurden. Da dies in der Berechnung der Liegedauer berücksichtigt werden muss, ist im vorliegenden Kollektiv von einer echten Liegedauer von durchschnittlich 403 Tagen auszugehen, die sich als Mittelwert aller tatsächlichen Liegedauern berechnet und nicht aus der Gesamtzahl aller Ports bezogen auf die Gesamtzahl aller PN-Tage. Bis zur endgültigen Explantation ereigneten sich durchschnittlich 1,7 katheterassoziierte Septikämien, so dass durchschnittlich mindestens eine Sepsisepisode unter antibiotischer Therapie ohne weitere Maßnahmen beherrschbar war. Angesichts der nachgewiesenen höheren Lebensqualität (33) und Praktikabilität subkutaner Portsysteme (147) scheint deren Einsatz unter Berücksichtigung der hier gewonnenen Zahlen nach wie vor empfehlenswert. Insbesondere zeigten sich keine Einbußen der Funktionsdauer eines Portsystems auch über mehrere implantierte Exemplare hinweg. Auch wenn die ermittelten durchschnittlichen Funktionsdauern von etwas mehr als 12 Monaten (s.o.) unter Literaturangaben

von bis zu 20 Monaten (67) Funktionsdauer liegen, so erscheint die Verwendung vollständig implantierbarer Portsysteme zur Applikation der parenteralen Ernährung als gerechtfertigt.

Bedeutung der Grunderkrankung in Bezug auf Komplikationen der PN

Wie bereits an mehreren Stellen erwähnt wurde, gibt es Hinweise darauf, dass die dem Kurzdarmsyndrom ursächlich zugrunde liegende Erkrankung als eigenständiger Risikofaktor in Bezug auf das Langzeitüberleben (82) und die Häufigkeit katheterassoziierter Infektionen (104) zu werten ist. Um diesen Aspekt näher zu beleuchten wurde das untersuchte Patientenkollektiv in 2 Untergruppen stratifiziert: Kurzdarmsyndrom in Folge M.Crohn versus Kurzdarmsyndrom anderer Genese als M.Crohn. Einen Überblick über beide Subkollektive, die sich in Altersstruktur und Ernährungszustand nur geringfügig unterscheiden, gibt Tabelle 3.

Die Differenz des Patientenalters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Kurzdarmsyndrom“ von über 11 Jahren, scheint sich auf die epidemiologischen Unterschiede der Grunderkrankungen zu gründen, da die Inzidenz von M.Crohn bei beiden Geschlechtern einen Altersgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr aufweist (17; 53), venöse Gefäßokklusionen oder abdominelle Traumata jedoch in jedem Lebensalter auftreten können. Ferner sind atherosklerotische Veränderungen der Mesenterialgefäße häufig Ausdruck einer generalisierten Angiopathie beim älteren Menschen. Die geringere Latenzzeit zwischen Diagnose der Grunderkrankung und Beginn der parenteralen Ernährung ist offensichtlich auf die Dramatik des zur Darmresektion führenden Ereignisses zurückzuführen: während bei M.Crohn als segmentaler chronisch-entzündlicher Darmerkrankung Resektionen meist in Form einer „Salamitaktik“ abschnittsweise vorgenommen werden können, um möglichst viel gesunde Resorptionsfläche für oral eingenommene Nahrung zu erhalten, gilt bei Mesenterialinfarkten sowie abdominalen Traumata häufig das „Alles-oder-nichts-Prinzip“. Bei nicht rechtzeitiger Reperfusion müssen nekrotische Darmabschnitte oft großräumig entfernt werden, was eine langfristige orale Autonomie nicht mehr zulässt und die zeitnahe Einleitung einer parenteralen Ernährung erforderlich macht. Ferner ist zu disku-

tieren, ob die für die Crohn-Gruppe beschriebene, erst nach Jahren eintretende PN-Pflichtigkeit nicht eher auf eine langandauernde, erfolglose Adaptationsphase mit definitiver Darminsuffizienz am Ende oder auf ein Akutereignis in Form einer schweren Infektion oder Nebenerkrankung, das die empfindliche Kurzdarmhomöostase plötzlich dekomensieren lässt, zurückzuführen ist. Zur endgültigen Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen notwendig, gerade auch, um prophylaktische Maßnahmen ergreifen zu können, die eine Spät-Abhängigkeit von PN vermeiden helfen.

Für die beschriebene höhere Zahl an Ports/1000 PN-Tage (5,8 vs. 3,6) im Non-Crohn-Kollektiv lassen sich verschiedene Ursachen anführen. Da das Durchschnittsalter zu Beginn der PN im Kollektiv der Non-Crohn-Patienten durchschnittlich um 5 Jahre höher liegt als im Vergleichskollektiv und das Patientenalter als Risikofaktor für die Entwicklung von katheterassoziierten Septitiden beschrieben worden ist (67), lässt sich der erhöhte Portbedarf zumindest teilweise durch die epidemiologischen Unterschiede erklären. Auffällig ist jedoch, dass die Sepsishäufigkeit pro 1000 PN-Tage im Non-Crohn-Kollektiv um 0,1 niedriger liegt und ein erhöhtes Patientenalter ja bisher nur mit erhöhter Sepsishäufigkeit, nicht jedoch mit einem erhöhten Bedarf an zentralvenösen Zugängen assoziiert worden ist. In diesem Zusammenhang fällt ebenfalls auf, dass es bei Crohn-Patienten durchschnittlich zwei Mal gelang, eine katheterassoziierte Sepsisepisode konservativ zu therapieren, ehe eine Explantation unumgänglich wurde. Bei Non-Crohn-Patienten war dies jedoch nur für durchschnittlich 1,4 Septitiden möglich. Diese geringere Sanierungsrate kann den erhöhten Portbedarf im Non-Crohn-Kollektiv erklären, wirft jedoch die Frage auf, ob die Grunderkrankung selber oder andere Faktoren, wie z.B. das Patientenalter oder das PN-Regime die konservative Therapie katheterassoziiierter Septikämien und damit die antibiotische Sanierung der Portsysteme erschweren. Eine definitive Antwort darauf muss in weiteren Studien gefunden werden. Wie in Tabelle 3 ersichtlich, wurden die Crohn-Patienten durchschnittlich beinahe 5 Jahre länger parenteral ernährt als Non-Crohn Patienten und wiesen damit auch eine ungleich größere Erfahrung im Umgang mit ihren Portsystemen auf. Es gibt Hinweise darauf (15), dass durch häufigere Verwendung des Portsystems, freilich

bei liegender Portnadel, die Infektionshäufigkeit abnimmt, was wie bereits oben erwähnt auch auf die Zahl der notwendig werdenden Portexplantationen Einfluss nimmt. Wiederum gilt aber der Einwand, dass sich die Zahl der aufgetretenen Septikämien in beiden Kollektiven nicht wesentlich unterscheidet. und dies trotz wesentlich mehr Erfahrung im Umgang mit Portsystemen im Crohn-Kollektiv. Ein weiterer augenfälliger Unterschied beider Kollektive ist die durchschnittliche Restdünndarmlänge, die mit ungefähr 65 cm im Non-Crohn-Kollektiv weniger als halb so lang ist, wie bei Patienten mit M.Crohn. Dies ließe den Schluss zu, dass Non-Crohn Patienten häufiger parenterale Ernährungslösungen über ihren Port zugeführt bekommen müssten, da deren zur Verfügung stehende enterale Resorptionsfläche wesentlich kleiner ist als bei Crohn-Patienten. Dieser Annahme widerspricht jedoch die Tatsache, dass, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, Patienten mit M. Crohn als Grunderkrankung häufiger individuell und mit erhöhtem Flüssigkeitsanteil parenteral ernährt werden mussten und somit eine hochfrequentere PN-Applikation trotz längerer Restdünndarmlänge erforderlich ist. Es ist also davon auszugehen, dass sich trotz unterschiedlicher Genese des KDS keine wesentlichen Differenzen hinsichtlich der Häufigkeit der PN-Applikationen in beiden Untergruppen ergeben. Die erhöhte Infektrate im Kollektiv der Non-Crohn-Patienten ließe sich daher am ehesten auf die geringere verbliebene Dünndarmlänge zurückführen und dies nicht nur im Sinne gesteigerter Infektanfälligkeit bei verminderter Nährstoffzufuhr sondern auch durch Verlust immunologisch aktiven Gewebes (Mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe des Darms). Auch unter Annahme einer häufigeren Verwendung implantierter Portsysteme bei Non-Crohn-Patienten ergäbe sich daraus nicht zwangsläufig eine erhöhte Infektionswahrscheinlichkeit: zum einen scheint die Infektionshäufigkeit bei häufigem Befahren des Ports abzunehmen (15), zum anderen machen die mutmaßlich bei häufiger Verwendung öfters auftretenden mechanischen Komplikationen wie Dislokationen oder Okklusionen lediglich einen Anteil von 4% aller zur Portexplantation führenden Komplikationen aus, zumal sich diese zu etwa gleichen Teilen auf beide Kollektive verteilten. In diesem Zusammenhang sei ebenfalls darauf verwiesen, dass die Art der parenteralen Ernährung (Compounding bzw. Stan-

dardbeutel, s.u.) ebenfalls einen Einfluss auf die unterschiedliche Notwendigkeit an Portex- und -neuimplantationen haben könnte. Dass der grundsätzliche Unterschied in der Häufigkeit notwendig werdender Portneuanlagen aber nicht zwangsläufig nur auf infektiöse Komplikationen zurückgeht, zeigt nicht zuletzt die bemerkenswerte Tatsache, dass die Grunderkrankung keinen wesentlichen Einfluss auf die Sepsishäufigkeit zu haben scheint. Sowohl bei Patienten mit M.Crohn als Grunderkrankung als auch bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom anderer Genese ergab sich eine durchschnittliche Infektionsrate von etwa 5,9 respektive 5,8 katheterassoziierten Infektionen pro 1000 PN-Tagen und damit kein signifikanter Unterschied. Im Gegensatz zu O'Keefe et. al., die jedoch auch M.Crohn als Risikofaktor für das vermehrte Auftreten von katheterassoziierten Septikämien (104) identifizierten, ließ sich diese Aussage anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht reproduzieren.

Die Tatsache, dass nahezu 84% der Crohn-Patienten, jedoch nur knapp 45% der Non-Crohn-Patienten über individuell zusammengestellte Ernährungslösungen (Compounding) ernährt werden müssen, ist unserer Meinung nach ebenfalls mit auf die längere Dauer der PN zurückzuführen. Im Laufe der Zeit gestaltet sich die Substitutionstherapie zum einen komplikationsträchtiger, zum anderen muss außerhalb eines akut-klinischen Settings und der etwa 2-Jahre dauernden Adaptationsphase vermehrt auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten eingegangen werden, um ein geregeltes Alltagsleben zu ermöglichen. Individuell zusammengestellte Beutel werden diesem Anspruch eher gerecht. Darüber hinaus lassen die vorliegenden Daten aber auch einen Einfluss der Grunderkrankung auf die Art und Zusammenstellung der benötigten parenteralen Ernährung vermuten:: bei M.Crohn können Darmabschnitte plötzlich in ihrer Funktion eingeschränkt sein, diese bei adäquater antiinflammatorischer Therapie jedoch wieder aufnehmen. Bei M.Crohn variiert die funktionell verfügbare Resorptionsfläche also stets und gründet sich auf ein komplexes, chronisch-schubförmig auftretendes Krankheitsbild. Dass die parenterale Ernährung im Entzündungsschub anderes leisten muss als während einer Remissionsphase ist offensichtlich. Daher erscheint eine individuell zusammengestellte Ernährung bei Crohn-Patienten also als besonders sinnvoll und effektiv. Einmal resezierte

(Dünn-)Darmabschnitte nach Gefäßverschlüssen oder Traumata dagegen fehlen dauerhaft, während bei belassenen Abschnitten von einer anhaltend ausreichenden Resorptionsfunktion auszugehen ist. Es scheint also plausibel, dass nach erfolgreicher Adaptation, sofern sie erreicht wird, ein fixes Ernährungsregime bei Non-Crohn-Patienten mit Kurzdarmsyndrom eher möglich ist.

Dynamik der Nierenfunktion und deren Einflussgrößen im Verlauf der PN

Betrachtet man nun die Nierenfunktion des beschriebenen Kollektivs zu Beginn und zum Ende des Beobachtungszeitraumes, so stellt man fest, dass die Zahl der niereninsuffizienten Patienten konstant geblieben ist. Je 50% des Kollektivs wiesen zu beiden Zeitpunkten eine glomeruläre Filtrationsrate von weniger als 60 ml/min/1,73m² KÖF auf. Der Zeitraum dazwischen ist jedoch von einer starken Dynamik geprägt: Abbildung 21 illustriert, dass die durchschnittliche GFR aus dem formal nierensuffizienten Bereich im Laufe des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich sinkt und zwar um durchschnittlich 3,8% pro Jahr parenteraler Ernährung. Gegen Ende der Betrachtung beläuft sich die gemittelte GFR auf etwas mehr als 50 ml/min/1,73m² KÖF und befindet sich damit im Stadium einer moderaten Niereninsuffizienz. Eine nahezu identische Abnahme der GFR um etwa 3,5% pro PN-Jahr wurde von Buchman et al. in einer prospektiven Studie an 33 langfristig parenteral ernährten Patienten ermittelt (21). Die Ursachen für die GFR-Abnahme sind weitgehend unbekannt. Es wird aber vermutet, dass das Alter selbst, Infektionen in der Vorgeschichte und die kumulative Schädigung durch nephrotoxische Substanzen zur GFR-Abnahme beitragen (18). Weitere denkbare Faktoren bei Kurzdarmpatienten sind Flüssigkeitsdepletion durch enterale Flüssigkeitsverluste im Sinne einer prärenalen Niereninsuffizienz, wie sie im vorliegenden Kollektiv bei mehreren Patienten aufgetreten ist sowie eine postrenale Nierenschädigung durch bei Patienten mit verbliebenem Kolon zu findenden Calciumoxalatsteinen in den ableitenden Harnwegen. Darüber hinaus könnte laut Buchman die Zusammensetzung der parenteralen Ernährungslösung, insbesondere der Säuregehalt, zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion beitragen. Zum Einfluss der Dauer der parenteralen Ernährung auf die Nierenfunktion gibt es widersprüchliche Daten (14; 21; 90).

Bei 4 Patienten wurde im ausgewerteten Kollektiv eine teils deutliche Zunahme der GFR von bis zu 45,8% pro PN-Jahr beobachtet (vgl. Tabelle 4). Die dramatische GFR-Zunahme in einen Fall ist jedoch auf die im Rahmen einer Endokarditis stattgehabten renalen Mitbeteiligung zu Beginn der Beobachtung zurückzuführen. Dennoch fällt auf, dass 3 der 4 Patienten mit zunehmenden Filtrationsraten mit individuell zusammengestellten Ernährungslösungen parenteral ernährt wurden, so dass die Vermutung nahe liegt, dass auch hier eine möglichst optimale Flüssigkeits-, Energie- und Nährstoffversorgung protektive bzw. supportive Effekte bezüglich der Nierenfunktion aufweist. Hinweise darauf finden sich auch in der Literatur: insbesondere zu große Mengen infundierten Eiweißes können bei einem präexistentem Nierenschaden die Nierenfunktion offensichtlich weiter verschlechtern (71). Im Vergleich des individuell ernährten Subkollektivs zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine schwächere jährliche GFR-Abnahme von lediglich -1,0% im Vergleich zu -7,5% bei den Patienten, die ihre PN aus Standardbeuteln erhielten. Von den 7 am Ende des Beobachtungszeitraumes nierensuffizienten Patienten erhielten 71,4% eine individuell zusammengestellte parenterale Ernährung, von den 7 nierensuffizienten Patienten nur 43,9%. Dabei wiesen die individuell ernährten Patienten mit durchschnittlich 2 katheterassoziierten Sepsisepisodes sogar eine höhere Infektionslast auf! Ein gewisser Einfluss der Zusammensetzung der PN auf die Nierenfunktion (wie von Buchman et al. postuliert (21)), der größer zu sein scheint als die die Nierenfunktion beeinträchtigende Wirkung durch wiederholte Sepsisepisodes, ist also durchaus anzunehmen, auch wenn in der experimentellen Arbeit von Boncompain et al., die die Nierenfunktion anhand der renalen Elektrolytausscheidung bewerteten, kein Zusammenhang erkennbar war (14). Häufige Störungen im Säure-Basenhaushalt des hier untersuchten Patientenkollektivs werfen darüber hinaus die Frage auf, ob diese Störungen, die durch enterale Bicarbonatverluste bzw. D-Laktatazidosen initiiert oder zumindest begünstigt werden, ebenfalls, wie von Buchman et al. vermutet (21), Ursache oder vielmehr Folge einer beeinträchtigten Nierenfunktion sein können.

Auch in der von Boncompain et al. durchgeführten prospektiven Studie ließ sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion anhand der GFR und nächtlichen

Elektrolytausscheidung im Urin aufgrund parenteraler Ernährung beobachten, die allerdings nicht von der Dauer der parenteralen Ernährung abhängig war. Die GFR betrug bei durchschnittlich 31 Monaten parenteraler Ernährung durchschnittlich $86,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$ Körperoberfläche im Vergleich zu $117 \text{ ml/min/1,73m}^2$ KÖF im herangezogenen Vergleichskollektiv (14). Der Einfluss von stattgehabten Infektionen oder nephrotoxischen Substanzen wurde in diesem Setting nicht untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse legen jedoch nahe, dass der vermutete Einfluss katheterassoziierter Septikämien auf die Nierenfunktion kleiner ist als bisher angenommen, wenn man von einer kumulativen Schädigung der Nierenfunktion durch infektiöse Episoden ausgeht. Die zum Ende des Beobachtungszeitraumes nierensuffizienten Patienten wiesen mit durchschnittlich 6,3 erlittenen Sepsisepisoden sogar eine geringfügig höhere Belastung durch systemische infektiöse Ereignisse auf als die am Stichtag als niereninsuffizient klassifizierten mit 6,1 Episoden. Bemerkenswert sind diese Zahlen auch deswegen, da bei häufigeren infektiösen Ereignissen auch häufiger eine antibiotische Therapie, die oftmals zusätzlich nephrotoxisch oder zumindest nierenbelastend ist, eingeleitet wird und so in kurzer Abfolge zwei potentiell nierenschädigende Ereignisse eintreten. Diese Daten harmonisieren diesbezüglich mit den Ergebnissen von Moukarzel et al. (90), die anhand eines Kollektivs von 13 langfristig parenteral ernährten Kindern den Einfluss der Grunderkrankung, der Zahl katheterassoziierter infektiöser Komplikationen sowie der Dauer der parenteralen Ernährung auf die Nierenfunktion untersuchten. Auch die vorgenommene Einzelbetrachtung von 13 Patienten des untersuchten Kollektivs legt nahe, dass katheterassoziierte Infektionen vielmehr zu einer akuten Einschränkung der Nierenfunktion führen als zu einer chronischen Niereninsuffizienz. Unter adäquater Therapie scheinen nach stattgehabter Portsepsis keine renalen Residualschäden zu verbleiben. Um jedoch einen wirklich relevanten Beitrag katheterassoziierter Infektionen zur beschriebenen durchschnittlichen GFR-Abnahme auszuschließen, müssen weitere Untersuchungen erfolgen, die insbesondere schwere nierenfunktionseinschränkende Komorbiditäten oder die Einnahme nephrotoxischer Substanzen mit in die Betrachtung einbeziehen.

Unter Berücksichtigung der dem Kurzdarmsyndrom zugrunde liegenden Erkrankung war auffällig, dass Patienten mit M.Crohn als Hauptdiagnose eine durchschnittliche Zunahme der GFR von 6,7% pro PN-Jahr aufwiesen, während Non-Crohn KDS-Patienten mit -11,6% eine deutliche GFR-Abnahme zeigten (vgl. Tabelle 5). Moukarzel et al. konnten in ihrer an 13 Kindern durchgeführten Studie (s.o.) jedoch keinen Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und eingeschränkter Nierenfunktion im experimentellen Setting feststellen. Diese Diskrepanz lässt sich aber mit der gänzlich anderen Ätiologie des Kurzdarmsyndroms im Kindesalter erklären: M.Crohn und mesenteriale Ischämien, die im Erwachsenenalter die häufigsten zu einem Kurzdarmsyndrom führenden Diagnosen darstellen, treten im Kindesalter extrem selten auf (75). Wie oben erwähnt, unterschieden sich die untersuchten Patienten mit M.Crohn als Grunderkrankung von den KDS-Patienten anderer Genese im wesentlichen durch den vermehrten Einsatz von individuell zusammengestellten Ernährungslösungen zur PN. Wie bereits beschrieben, weisen individuell ernährte Patienten per se eine geringe GFR-Abnahme pro PN-Jahr auf als diejenigen Patienten, die nicht individuell ernährt werden. So liegt die Vermutung nahe, dass die positivere Entwicklung der Nierenfunktion bei M.Crohn-Patienten und individuell ernährten Individuen auf ein und denselben Faktor, nämlich die Zusammensetzung der PN zurückzuführen ist. Unserer Meinung nach kann dies allein die durchschnittliche GFR-Zunahme von 6,7% im M.Crohn-Kollektiv jedoch nicht erklären. Solange keine experimentellen Studien zum Einfluss der parenteralen Ernährung, der Häufigkeit katheterassoziierter infektiöser Episoden und der Grunderkrankung erfolgt sind, lassen sich bei bisher widersprüchlichen Angaben in der Literatur (s.o.) leider nur Vermutungen anstellen.

Empfehlungen zur zielgerichteten Prophylaxe PN-bedingter renaler Dysfunktion gibt es daher bisher nicht. Umso wichtiger erscheinen vor diesem Hintergrund die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und des Ernährungsstatus des Patienten sowie die konsequente Prävention anderer PN-bedingter Komplikationen. Angesichts der wachsenden Expertise und der zunehmenden Zahl an Dünndarmtransplantationen sollte über eine Ausweitung der Indikation unter Berücksichtigung der in dieser wie auch in den erwähnten anderen Arbeiten

nachgewiesenen progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion unter PN nachgedacht werden.

Indikation zur Dünndarmtransplantation im untersuchten Kollektiv

Im untersuchten Kollektiv ließ sich bereits für knapp 42% der Individuen eine der anerkannten Indikationen zur Transplantationslistung stellen. Jeder dieser Patienten wies eine für eine Listung ausreichende Anzahl stattgehabter katheterassoziierter Septitiden auf, wohingegen kein Patient derart hepatisch beeinträchtigt war, dass von einer baldigen PN-bedingten Leberinsuffizienz und damit einer notwendig werdenden Transplantation auszugehen war. Ein Drittel der Patienten war zum Ende des Beobachtungszeitraumes manifest niereninsuffizient, wovon 75% eine Indikation zur Listung erfüllten. An diesen Zahlen wird deutlich, dass das Problem der unter parenteraler Ernährung zurückgehender Nierenfunktion keineswegs rein akademischer Natur ist, sondern unmittelbar praktischen Bezug hat. Wie soll man mit einem Patienten verfahren, der aufgrund seiner renalen Situation weder zur Weiterführung einer dauerhaften parenteralen Ernährung noch zur Transplantationslistung bei drohendem Nierenversagen durch die notwendig werdende immunsuppressive Medikation geeignet ist? Allein die Fortführung der PN unter gleichzeitiger Dialysepflichtigkeit kann den Patienten am Leben erhalten. Das Risiko für infektiöse Komplikationen und für den Verlust von Gefäßzugängen, die für beide Therapien unerlässlich sind, vervielfacht sich jedoch, ganz abgesehen von einem eklatanten Verlust an Lebensqualität, die tagsüber durch Dialyse und des Nachts durch die PN-Applikation massiv beeinträchtigt wird. Auch wenn in jüngster Zeit katheterassoziierte Infektionen im Hinblick auf eine Indikationsstellung zur Dünndarmtransplantation neu bewertet und in ihrer Bedeutung diesbezüglich geringer eingeschätzt werden (43), zeigt die vorliegende Arbeit, dass katheterassoziierte Infektionen als häufigste Komplikation parenteraler Ernährung und potentiell negativem Einfluss auf die Nierenfunktion zur Gesamtevaluation eines Kurzdarmpatienten im Hinblick auf eine mögliche Dünndarmtransplantation Berücksichtigung finden müssen. Die Tatsache, dass keiner der Patienten im untersuchten Kollektiv derart massive Leberfunktionseinschränkungen aufwies, die

eine baldige Indikationsstellung zur Transplantation zuließe, zeigt einmal mehr, wie wichtig eine auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnittene parenterale Ernährung ist und wie effektiv Komplikationen parenteraler Ernährung vermieden werden können. Unterstrichen wird diese Tatsache, durch die offensichtlich nephroprotektivere Wirkung individuell zusammengestellter Ernährungslösungen, die im Falle einer notwendig werdenden Transplantation eine bessere renale Restfunktion und damit einen größeren Spielraum für eine immunsuppressive Therapie hinterlässt, als die Ernährung aus Standardbeuteln.

5-Jahres-Überleben im untersuchten Kollektiv

Selbstverständlich werden sich solche Anstrengungen immer an etablierten Maßnahmen messen lassen müssen, insbesondere anhand des Vergleichs von Kennzahlen wie dem 5-Jahres-Überleben. Im untersuchten Kollektiv belief sich die 5-Jahres-Überlebensrate unter Kurzdarmsyndrom auf 70,0% und unter PN bei Kurzdarmsyndrom im Besonderen auf 42,9%. Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu anderen Arbeiten deutlich (70,0% vs. 86,0%) bzw. geringfügig (42,9% vs. 49,0% (83)) schlechter. Die höhere Mortalität unter Kurzdarmsyndrom an sich ist darauf zurückzuführen, dass zwei der drei im untersuchten Kollektiv verstorbenen Patienten aufgrund mangelnder Compliance in einem bzw. langfristiger Hospitalisation im anderen Fall nur lose an die Kurzdarmambulanz angebunden waren und so nicht regelmäßig evaluiert und therapieoptimiert werden konnten. Die geringfügig höhere Mortalität unter parenteraler Ernährung lässt sich darauf zurückführen, dass die große Mehrheit der Patienten zum Stichtag erst zwischen 2 und 5 Jahren parenteral ernährt waren und so keinen Eingang in die Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate fanden, die vorzeitig Verstorbenen jedoch schon. Die Ermittlung von Überlebensraten in den Subkollektiven individuell vs. industriell ernährter Patienten bzw. Patienten mit M.Crohn vs. Non-Crohn-Grunderkrankungen erfolgte aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht. Insbesondere der langfristige Einfluss individuell zusammengestellter Ernährungsregime sollte jedoch angesichts der hier gewonnenen erfreulichen Daten in Bezug auf einen Langzeitnutzen näher untersucht werden. Es

ist davon auszugehen, dass die Gesamtmortalität unter PN im untersuchten Patientenkollektiv in Zukunft weiter abnehmen und die 5-Jahres-Überlebensrate deutlich über derjenigen der von Messing et al. beschriebenen (83) liegen wird. Dennoch ist und bleibt die Mortalität für eine über Jahrzehnte alternativlose Therapie zu hoch, auch wenn die parenterale Ernährung nur für 5-15% der Todesfälle selbst verantwortlich zeichnet (121; 141) Trotz der immer besseren Ergebnisse der Dünndarmtransplantation, die nach Meinung mancher Autoren schon jetzt die medizinisch und volkswirtschaftlich sinn- und hoffnungsvollere Therapieoption darstellt (56; 108; 119), müssen die Ergebnisse der parenteralen Ernährung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom optimiert werden, da nur die PN auch zukünftig die einzige Möglichkeit bietet, die Wartezeit auf der Transplantationsliste zu überleben.

Schlussfolgerung

Infektiöse und renale Komplikationen der parenteralen Ernährung sind für Kurzdarmsyndrompatienten, die langfristig parenteral ernährt werden müssen, physisch und psychisch stark belastend und stellen die behandelnden Ärzte und Pflegedienste vor große Herausforderungen. Die vorliegende Arbeit bestätigt die bereits im Rahmen anderer Studien gewonnene Erkenntnis, dass langfristige parenterale Ernährung zu einer quantifizierbaren Einschränkung der Nierenfunktion führt. Da die parenterale Ernährung über lange Zeit hinweg die einzig wirklich praktikable Therapiemöglichkeit des Kurzdarmsyndroms darstellte und bei nach wie vor knappen Spenderorganen auch angesichts der immer besseren Ergebnisse von Dünndarmtransplantationen eine übergeordnete Stellung in der Therapie von Betroffenen einnimmt, bedarf es trotz der Seltenheit der Erkrankung einer bestmöglichen Reduktion von komplikativen Ereignissen im Zusammenhang mit der parenteralen Ernährung. Die Individualisierung („Compounding“) der zugeführten parenteralen Ernährung kann dazu offensichtlich einen wesentlichen Beitrag leisten. Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch parenterale Ernährung lässt sich offensichtlich durch deren Anpassung auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten deutlicher abmildern als durch die Vermeidung von katherassozierten Septikämien und stellt daher die höhe-

ren Kosten der individualisierten Lösungen in ein anderes Verhältnis zu den Kosten einer drohenden Dialysepflichtigkeit. Die Prävention von infektiösen Ereignissen gewinnt insbesondere vor dem Hintergrund der häufig notwendig werdenden Portexplantationen, die in über 90% der Fälle durch Portseptikämien bedingt sind bei gleichzeitig zunehmendem Verlust venöser Zugangsmöglichkeiten an Bedeutung. In diesem Zusammenhang wurde ermittelt, dass im Einklang mit älteren Arbeiten typische Biofilm-Bildner und Hautkeime wie koagulase-negative Staphylokokken das Keimspektrum dominieren. Hier gilt es durch konsequente Anleitung der Patienten im Umgang mit den Portsystemen und durch anhaltend intensive Erforschung der Entstehung und Vermeidung von Biofilmen sowie Entwicklung möglichst inerten Kathetermaterials die Infektionsraten zu senken. Erfreulicherweise stellen sich intravenöse Portsysteme dennoch als relativ zuverlässig und verhältnismäßig langlebig dar und können also nach wie vor als Applikationsweg der parenteralen Ernährung empfohlen werden. Sowohl die antibiotische Sanierung einer katheterassoziierten Infektion gelang im vorliegenden Fall durchschnittlich knapp 2 Mal vor einer endgültigen Explantation und auch die Liegezeiten der einzelnen Systeme blieben über eine lange Zeit hinweg konstant.

Die gewonnenen Erkenntnisse implizieren schließlich auch, dass die Identifikation von Risikogruppen bezüglich einer dauerhaften Nierenfunktionseinschränkung ein essentieller Bestandteil im Monitoring und in der Therapie von Kurzdarmpatienten darstellt und Patienten mit M.Crohn als Hauptdiagnose von der Individualisierung der parenteralen Ernährung überproportional profitieren, die Rate der katheterassoziierten Infektionen jedoch nicht von der Grunderkrankung beeinflusst wurde. Die Kernaussagen der vorliegenden Arbeit lassen sich also wie folgt zusammenfassen:

- langfristige parenterale Ernährung führt zu einer progredienten Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Risikofaktor für eine raschere Abnahme der GFR ist vielmehr ein nicht angepasstes Ernährungsregime als häufige katheterassoziierte Infektionen

- Patienten mit M.Crohn als Grunderkrankung benötigen häufiger individuell zusammengestellte Ernährungsregime
- Implantierbare Portsysteme sind als Applikationsweg parenteraler Ernährung weiterhin zu empfehlen und insbesondere bei im Umgang erfahrenen Patienten sinnvoll

Zusammenfassung

Das Kurzdarmsyndrom ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer Prävalenz von etwa 3 pro 1 Million und charakterisiert durch einen Verlust eines großen Teils der enteralen Resorptionsfläche mit oftmals dauerhafter Abhängigkeit von parenteraler Ernährung (parenteral nutrition PN). Komplikationen der parenteralen Ernährung sind häufig katheterassoziiert: am bedeutendsten sind Katheter-Septikämien, Okklusionen und der Verlust zentralvenöser Zugangswege durch Thrombosierung; aber auch die PN-assoziierte Leberschädigung, eine dauerhafte Beeinträchtigung der Nierenfunktion und die PN-assoziierte Knochenstoffwechselstörungen zählen zu den typischen Komplikationen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es Zusammenhänge zwischen Grunderkrankung, Art und Zusammensetzung der parenteralen Ernährungsregime und Häufigkeit sowie Ausprägung infektiöser und renaler Komplikationen zu identifizieren, zu charakterisieren und nach Möglichkeit zu quantifizieren.

Grundlage dieser Analyse bildete eine eigens dafür etablierte Datenbank aller Patienten mit Kurzdarmsyndrom der Abteilung I der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen. Bei der Auswertung der Daten von 17 über insgesamt 26278 Tage dauerhaft parenteral ernährten Patienten mit Kurzdarmsyndrom benigner Ätiologie wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

M.Crohn und mesenteriale Ischämien waren jeweils mit 35,5% der Fälle die häufigsten zugrunde liegende Diagnosen des Kurzdarmsyndroms. Durchschnittlich konnten 94,4 cm Restdünndarm und in 70,6% der Fälle eine enterokolonische Kontinuität erhalten werden. 1 Patientin war während des Beobachtungszeitraumes transplantiert worden. Der durchschnittliche BMI belief sich auf 22,1 kg/m² KÖF, die durchschnittliche Dauer der parenteralen Ernährung betrug 4,2 Jahre bei einer durchschnittlich infundierten Kalorienmenge pro Zyklus von 1507 kcal in gemittelten 1904 ml Ernährungslösung. 50,0% der Patienten erhielten ein individuell zusammengestelltes parenterales Ernährungsregime, 43,8% wurden aus Standardbeuteln ernährt. Der Anteil an individuell ernährten Patienten gestaltet sich damit als angesichts der damit verbunden höheren Kosten und des größeren Aufwandes relativ hoch. Es zeigte sich, dass industriell vorgefertigte Ernährungslösungen, insbesondere im Hinblick auf den Kohlenhyd-

rat-, Natrium-, Kalium- und Magnesiumgehalt, keine Alternative darstellen, da sie die Patienten unersetzbar wären.

Insgesamt ereigneten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg 89 kathe-
terassozierte Sepsisepisoden, entsprechend 3,4 infektiösen Ereignissen pro
1000 PN-Tage bzw. 1,2 Septitiden pro PN-Jahr. In der Literatur werden Infekti-
onsraten von 0,1-1,5 katheterassozierten Infektionen pro Jahr genannt. Die
vergleichsweise hohe Infektionsrate ist dabei unserer Meinung nach auf Cha-
rakteristika des Patientenkollektives mit einem relativ hohen Durchschnittsalter
von 55,9 Jahren zurückzuführen. Im Rahmen dieser Infektionen kam es in
24,7% der Fälle zu Septikämien mit mehr als einem Erreger. Mit 70% stellten
Staphylokokken-Spezies die häufigsten Erreger dar. 37% aller Erreger waren
dabei Methicillin-resistente Staphylococci epidermidis. In 3% der Fälle war es
zu einer Fungämie gekommen. Über den Beobachtungszeitraum hinweg wur-
den insgesamt 51 intravenöse Portsysteme implantiert was einen Portverbrauch
von durchschnittlich 1,9 Portsystemen pro 1000 PN-Tage, respektive einer
durchschnittlichen Portverweildauer von 382 Tagen entsprach, die auch über
mehrere Ports hinweg konstant blieb. Durchschnittlich ließen sich 1,7 katheter-
assozierte Sepsisepisoden antibiotisch sanieren, bis eine Portexplantation er-
folgen musste. Individuell ernährte Patienten erlitten durchschnittlich 7,4 kathe-
terassozierte Infektionen pro 1000 PN-Tage, benötigten jedoch lediglich 3,1
Ports im gleichen Zeitraum. Daraus folgern wir, dass es bei individuell ernährten
Patienten häufiger gelungen sein muss, katheterassozierte Septikämien kon-
servativ zu therapieren. Bei den aus Standardbeuteln ernährten Patienten tra-
ten 5,0 Septitiden bei 7,1 benötigten Portsystemen pro 1000 PN-Tage auf. Indi-
viduell zusammengestellte Ernährung kann also zu einer Reduktion der Por-
texplantationen beitragen und somit dem Verlust zentralvenöser Zugangsmög-
lichkeiten durch rezidivierende Portanlagen vorbeugen. Angesichts dieser Da-
ten können implantierbare Portsysteme zur Applikation parenteraler Ernährung
insbesondere bei im Umgang erfahrenen Patienten weiterhin sinnvoll sein.

Für den Vergleich der zugrunde liegenden Erkrankungen wurde das Gesamt-
kollektiv in die zwei Subkollektive „M.Crohn“ versus „Non-Crohn“ unterteilt. Da-
bei fiel bei fast identischer Altersstruktur und Ernährungszustand sowie nahezu

gleich häufig aufgetretenen Sepsisepisoden pro 1000 PN-Tage auf, dass Crohn-Patienten in 83,3% individuell parenteral ernährt wurden, Patienten mit Non-Crohn-Diagnosen dagegen nur in 44,4%. Ferner wiesen Non-Crohn-Patienten eine häufigere Notwendigkeit zum Portwechsel auf, nicht zuletzt bedingt durch seltenere Erfolge bei der konservativen Portsanierung im Vergleich zu Crohn-Patienten.

Bezüglich der Nierenfunktion ermittelten wir eine kontinuierliche Abnahme der durchschnittlichen glomerulären Filtrationsrate von 3,8% pro Jahr parenteraler Ernährung. Dabei wiesen 71,4% der Patienten eine progrediente Abnahme, 28,6% eine im Durchschnitt zunehmende GFR auf. Patienten mit M.Crohn wiesen eine durchschnittliche GFR-Zunahme von 6,7%, Patienten mit anderen Grunderkrankungen eine GFR-Abnahme um -11,6% pro Jahr auf. Bei aus Standardbeuteln ernährten Patienten erfolgte die GFR-Abnahme pro PN-Jahr mit -7,5% erheblich rascher als bei individuell ernährten Patienten mit -1,0%. Man kann also annehmen, dass M.Crohn als Grunderkrankung und individuell zusammengestellte Ernährungslösungen nephroprotektive Faktoren darstellen. Das 5-Jahres-Überleben war unter beiden Formen parenteraler Ernährung mit 42,9% nur geringfügig schlechter als in vergleichbaren Arbeiten.

Zum Stichtag erfüllten 41,7% der ausgewerteten Patienten eine Indikation zur Dünndarmtransplantation. 3 Patienten, die mindestens eine Indikation zur Transplantationslistung erfüllten, waren zudem deutlich niereninsuffizient, was eine immunsuppressive Therapie post transplantationem verkomplizieren bzw. die betroffenen Patienten dialysepflichtig werden lassen könnte.

Wie die vorliegenden Ergebnisse und die anderen zu diesem Thema erschienenen Arbeiten zeigen, ist ein Zusammenhang zwischen langfristiger parenteraler Ernährung und beeinträchtigter Nierenfunktion definitiv gegeben. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind jedoch weiterhin nicht verstanden.

Von Bedeutung für eine rasche Abnahme der GFR scheint jedoch nicht, wie bislang angenommen, die Rate katheterassoziierter Infektionen zu sein, sondern vielmehr ein nicht auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmtes Ernährungsregime. Dies ist insbesondere von Belang, als dass wir zeigen konnten,

dass vor allem Patienten mit M.Crohn als Grunderkrankung häufiger auf individuell zusammengestellte Ernährungslösungen angewiesen sind.

Um ein optimales Zeitmanagement in der supportiven Therapie zur Transplantation gelisteter Patienten zu erreichen, müssen die Risikofaktoren, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen, genauer identifiziert und näher charakterisiert werden. Es sollte also in weiteren Studien geklärt werden ab welchem Stadium der Niereninsuffizienz eine Dünndarmtransplantation sinnvoll ist und gleichzeitig von Seiten der Nierenfunktion toleriert werden wird, um eine weitere Nierenschädigung durch PN, die den Patienten dialysepflichtig werden lassen könnte, zu vermeiden.

Anhang

Tabelle 6 Übersicht häufig verwendeter HPN-Fertiglösungen

Hersteller	Baxter			Fresenius-Kabi					Braun			
	Oliclinomel 2,2	Oliclinomel 3,4	Oliclinomel 4	Structokabiven	Structokabiven elytfrei	Structokabiven peripher	Kabiven	Kabiven peripher	Nutriflex Lipid basal	Nutriflex Lipid peri	Nutriflex Lipid plus	Nutriflex Lipid special
AS (g/l)	22	34	40	51	51	31,5	33	24	25,6	32	38,4	57,44
Fett (g/l)	20	40	40	38	38	28	39	35	40	40	40	40
Glucose (g/l)	80	80	160	127	127	71	97	67	100	64	120	144
kcal/l	610	1015	1200	1115	1115	686	914	720	884	764	1012	1180
Na (mmol/l)	21	32	32	41	/	25	31	22	40	40	40	53,6
K (mmol/l)	16	24	24	30	/	19	23	17	28	24	28	37,6
Ca (mmol/l)	2	2	2	2,5	/	1,6	2	1,4	3,2	2,4	3,2	4,24
Mg (mmol/l)	2,2	2,2	2,2	5	/	3,2	4	2,8	3,2	2,4	3,2	5,3
PO4 (mmol/l)	8,5	10	10	12,5	2,8	8,2	9,7	7,5	12	6	12	16
SO4 (mmol/l)	/	/	/	5,1	/	3,2	4	2,8	/	/	/	/
Zink (mmol/l)	/	/	/	0,04	/	0,02	/	/	0,024	0,024	0,024	0,032
Acetat (mmol/l)	30	53	57	106	74,5	66	38	27	36	32	36	48
Cl (mmol/l)	33	46	48	36	/	22	45	32	32	38,4	36	48

Tabelle 7 Übersicht Patientengut

Nr.	Patient	Geschlecht	Alter	Alter bei ED	BMI	Grunderkrankung	Restdünndarmlänge	Dauer KDS	Dauer PN
		m/w	[J]	[J]	[kg/m ²]		[cm]	[J]	[J]
1	A. H.	m	48	38	19,3	Mesenterialinfarkt	13	9,7	9,3
2	D. B.	w	46	45	22	Z.n. Perforation	200	0,7	0,3
3	F. C.	m	44	41	19,8	M. Crohn	50	3,5	3,4
4	K. F.	w	33	31	29,3	Mesenterialinfarkt	20	1,8	1,8
5	K. W.	m	70	54	27,7	M. Crohn	200	16,6	1,7
6	K. M.	w	67	64	19,2	M. Crohn	100	3,1	2,3
7	L. I.	w	73	69	23,9	Mesenterialinfarkt	20	3,8	3,2
8	L. B.	w	77	75	16,4	Z.n. Bridenileus	70	2,3	1,2
9	P. S.	m	39	32	22	M. Crohn	310	6,8	5,9
10	R. E.	m	71	69	24,1	Mesenterialinfarkt	180	1,4	0,9
11	R. C.	w	45	40	23,1	Trauma	unbekannt	5,4	5,3
12	S. L.	w	74	73	20,3	Mesenterialinfarkt	50	1,2	1,0
13	S. B.	m	53	50	20,7	Mesenterialinfarkt	15	2,7	1,3
14	S. P.	w	47	20	21,3	M. Crohn	80	27,6	27,2
15	S. U.	w	58	58	27,4	Mesenterialvenenthrombose	25	0,3	0,2
16	S. M.	w	39	36	19,6	Pseudoobstruktion	unbekannt	3,3	3,8
17	V. G.	m	67	41	19,7	M. Crohn	90	26,3	3,0

Tabelle 8 Übersicht Energiegehalt der Ernährungsregime

(BMI = body mass index; kcal = Kilokalorien; Btl. = Beutel)

Nr.	BMI (kg/m ²)	Grundumsatz (kcal/d)	Compounded? Standardbeutel?	Fett (kcal/Btl.)	KH (kcal/Btl.)	AS (kcal/Btl.)	Stickstoff (g/Btl.)	Eiweißfreie Kal. (kcal/Btl.)	Gesamtkal. (kcal/Btl.)	Gesamtvol. (ml)
1	19,3	1539	compounded	930	1200	280	11	2130	2410	2500
2	19,8	1386	compounded	558	784	240	10	1342	1582	2000
3	29,3	1527	compounded	884	800	340	14	1684	2024	1500
4	22,0	1797	compounded	837	1200	200	8	2037	2237	4000
5	23,1	1402	compounded	558	400	240	10	958	1198	1700
6	20,7	1440	compounded	558	1200	240	10	1758	1998	2000
7	21,3	1213	compounded	186	800	160	6	986	1146	1500
8	19,7	1297	compounded	233	480	120	5	713	833	1260
9	27,7	1626	Mg-Substitution							
10	20,7	1125	Nutriflex lipid basal	698	750	192	8	1448	1640	1875
11	16,4	1024	Nutriflex lipid peripher	465	320	160	6	785	945	1250
12	19,6	1251	Oliclinomel 2,2%	372	640	176	7	1012	1188	2000
13	19,2	1120	Oliclinomel 2,2%	372	640	176	7	1012	1188	2000
14	22,0	1488	Oliclinomel 3,4 %	558	480	204	8	1038	1242	1500
15	27,4	1381	Oliclinomel 3,4 %	558	480	204	8	1038	1242	1500
16	23,9	1254	Structokabiven	716	764	260	10	1480	1740	1970
Ø	22,3	1371,8		527	691	209	8,4	1219	1428	1860
SEM	1,0	52,2		56	74	15	0,6	108	119	188

Tabelle 9 Übersicht Elektrolyt- und Spurenelementgehalt der Ernährungsregime

(Na = Natrium; K = Kalium; Ca = Calcium; Mg = Magnesium; Cl = Chlorid)

Nr.	BMI (kg/m ²)	Grundumsatz (kcal/d)	Compounded? Standardbeutel?	Na (g/Btl.)	K (g/Btl.)	Ca (g/Btl.)	Mg (g/Btl.)	Phosphat (g/Btl.)	Cl (g/Btl.)	Acetat (g/Btl.)
1	19,3	1539	compounded	138	70	15	10	35		
2	19,8	1386	compounded	150	45	8	8	12	53	150
3	29,3	1527	compounded	170	85	8	8	30		
4	22,0	1797	compounded	100	70	5	15	15		
5	23,1	1402	compounded	80	10	8	8	25		
6	20,7	1440	compounded	70	50	5	8			
7	21,3	1213	compounded	270	200	3	5	20		
8	19,7	1297	compounded						12	74
9	27,7	1626	Mg-Substitution				8			
10	20,7	1125	Nutriflex lipid basal	75	53	6	6	23	60	68
11	16,4	1024	Nutriflex lipid peripher	50	30	3	3	8	48	40
12	19,6	1251	Oliclinomel 2,2%	42	32	4	4	17	66	60
13	19,2	1120	Oliclinomel 2,2%	42	32	4	4	17	66	60
14	22,0	1488	Oliclinomel 3,4 %	48	36	3	3	15	69	80
15	27,4	1381	Oliclinomel 3,4 %	48	36	3	3	15	69	80
16	23,9	1254	Structokabiven	81	59	49	10	25	71	209
Ø	22,3	1371,8		95,9	57,1	8,5	6,8	18,0	56,8	94,0
SEM	1,0	52,2		19,1	13,7	3,6	0,9	1,9	6,6	18,9

Tabelle 10 Durchschnittliche Ernährungszusammenstellung im Vergleich

	Compounded	Standardbeutel	Comp./Standardbtl.
BMI [kg/m ²]	22,0	21,3	103%
Grundumsatz [kcal/d]	1450	1235	117%
Fett [kcal/Btl.]	593	534	111%
Kohlenhydrate [kcal/Btl.]	858	582	147%
AS [kcal/Btl.]	228	196	116%
Stickstoff [g/Btl.]	9,1	7,8	117%
Na [mmol/Btl.]	140	55	255%
K [mmol/Btl.]	76	40	190%
Ca [mmol/Btl.]	7	10	70%
Mg [mmol/Btl.]	9	5	180%
Phosphat [mmol/Btl.]	23	17	135%
Cl [mmol/Btl.]	33	65	51%
Acetat [mmol/Btl.]	112	85	132%
Eiweißfreie Kal.	1451	1116	130%
Gesamtkal.	1678	1312	128%
Gesamtvoll. [ml]	2058	1728	119%

Literaturverzeichnis

1. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1105-1110.
2. Amirkalali B, Hosseini S, Heshmat R, Larijani B. Comparison of harris benedict and Mifflin-ST Jeor equations with indirect calorimetry in evaluating resting energy expenditure. *Indian J Med Sci* 2008;62:283-290.
3. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:564-569.
4. Attar A, Flourie B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruszniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117:794-797.
5. Backman L, Hallberg D. Small-intestinal length. An intraoperative study in obesity. *Acta Chir Scand* 1974;140:57-63.
6. Bakker H, Bozzetti F, Staun M, Leon-Sanz M, Hebuterne X, Pertkiewicz M, Shaffer J, Thul P. Home parenteral nutrition in adults: a european multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999;18:135-140.
7. Ballarin A., Thul P, Van Gossum A. Administration of Home Parenteral Nutrition. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:302-306.
8. Banerjee A, Warwicker P. Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome. *QJM* 2002;95:37-40.
9. Baxter J. Adult Nutritional Requirements. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford, UK: CABI, 2006:201-206.
10. Beau P, Barrioz T, Ingrand P. [Total parenteral nutrition-related cholestatic hepatopathy, is it an infectious disease?]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:63-67.
11. Behrend C, Jeppesen PB, Mortensen PB. Vitamin B12 absorption after ileorectal anastomosis for Crohn's disease: effect of ileal resection and time span after surgery. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:397-400.
12. Benedetti E, Panaro F, Holterman M, Abcarian H. Surgical approaches and intestinal transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:1017-1040.
13. Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980;15:145-151.
14. Boncompain-Gerard M, Robert D, Fouque D, Hadj-Aissa A. Renal function and urinary excretion of electrolytes in patients receiving cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:234-239.
15. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, De Cicco M, Gigli G, Micklewright A, Moreno Villares JM, Orban A, Pertkiewicz M, Pironi L, Vilas MP, Prins F, Thul P. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr* 2002;21:475-485.

16. Bradshaw JH, Puntis JW. Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:179-186.
17. Buchman AL. Catheter-related infections. *Arch Intern Med* 1996;156:584.
18. Buchman AL. Complications of long-term home total parenteral nutrition: their identification, prevention and treatment. *Dig Dis Sci* 2001;46:1-18.
19. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:S5-S15.
20. Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2000;19:217-231.
21. Buchman AL, Moukarzel A, Ament ME, Gornbein J, Goodson B, Carlson C, Hawkins RA. Serious renal impairment is associated with long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:438-444.
22. 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 J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:297-302.
23. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124:1111-1134.
24. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, Beaugerie L, Ngo Y, Malafosse M, Parc R, Le Quintrec Y, Gendre JP. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:275-280.
25. Carsten CG, III, Taylor SM, Cull DL, Langan EM, III, Snyder BA, Jackson MR, Youkey JR, Caldwell RA. The surgically created arteriovenous fistula: a forgotten alternative to venous access. *Ann Vasc Surg* 2004;18:635-639.
26. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-532.
27. Chan S, McCowen KC, Bistrain BR, Thibault A, Keane-Ellison M, Forse RA, Babineau T, Burke P. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999;126:28-34.
28. Cisler JJ, Buchman AL. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. *J Investig Med* 2005;53:402-413.
29. Clare A, Teubner A, Shaffer JL. What information should lead to a suspicion of catheter sepsis in HPN? *Clin Nutr* 2008.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
31. Cosnes J. [Short bowel, operated bowel]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:B31-B38.
32. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Limitations of using a cancer registry to identify incident primary intracranial tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:94-97.

33. Craus W, Di Giacomo A, Tommasino U, Frezza A, Festa G, Cricri AM. Totally Implantable Central Venous Access: 15 years' experience in a single unit. *J Vasc Access* 2001;2:161-167.
34. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000;119:1496-1505.
35. Crenn P, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut* 2004;53:1279-1286.
36. DeLegge MH, Borak G, Moore N. Central venous access in the home parenteral nutrition population-you PICC. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:425-428.
37. Dharmasathaphorn K, Gorelick FS, Sherwin RS, Cataland S, Dobbins JW. Somatostatin decreases diarrhea in patients with the short-bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1982;4:521-524.
38. DiMartini A, Rovera GM, Graham TO, Furukawa H, Todo S, Funovits M, Lu S, Abu-Elmagd K. Quality of life after small intestinal transplantation and among home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:357-362.
39. DiMartini A, Rovera GM, Graham TO, Furukawa H, Todo S, Funovits M, Lu S, Abu-Elmagd K. Quality of life after small intestinal transplantation and among home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:357-362.
40. Donnell SC, Taylor N, van Saene HK, Magnall VL, Pierro A, Lloyd DA. Infection rates in surgical neonates and infants receiving parenteral nutrition: a five-year prospective study. *J Hosp Infect* 2002;52:273-280.
41. Elia M. History of Parenteral Nutrition. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:3-11.
42. Fanucci A, Cerro P, Fraracci L, Ietto F. Small bowel length measured by radiography. *Gastrointest Radiol* 1984;9:349-351.
43. Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:998-1008.
44. Fornaro R, Belcastro E, Lo PG, Carissimi T, Ferraris R. [The ileocecal valve as a prognostic factor in extensive resection of the small intestine]. *Chir Ital* 1991;43:49-54.
45. Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transpl* 2003;9:748-753.
46. Golden MH, Harland PS, Golden BE, Jackson AA. Zinc and immunocompetence in protein-energy malnutrition. *Lancet* 1978;1:1226-1228.
47. Gomis P. Preparation and Provision of HPN Solutions. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:292-301.
48. Goodman WG, Misra S, Veldhuis JD, Portale AA, Wang HJ, Ament ME, Salusky IB. Altered diurnal regulation of blood ionized calcium and serum parathyroid hormone concentrations during parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000;71:560-568.
49. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, De Potter S, Maurage C, Lortat-Jacob S, Martelli H, Nihoul-Fekete C, Ricour C. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991;119:18-23.

50. Grosset ABM, Rodgers GM. Acquired coagulation disorders. In: Lee GR, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, and Foerster J, eds. *Wintrob's Clinical Hematology*. Vol. II ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999:1733-1780.
51. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Sorensen HA, Graff J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Staun M, Mortensen PB. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:392-398.
52. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Effect of cyclical intravenous clodronate therapy on bone mineral density and markers of bone turnover in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2002;76:482-488.
53. Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, Griffin PM, Allison J. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996-2002. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1998-2006.
54. Heydorn S, Jeppesen PB, Mortensen PB. Bile acid replacement therapy with cholylsarcosine for short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:818-823.
55. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology* 1972;62:918-934.
56. Howard L. Home parenteral nutrition: survival, cost, and quality of life. *Gastroenterology* 2006;130:S52-S59.
57. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003;124:1651-1661.
58. Howard L, Ovesen L, Satya-Murti S, Chu R. Reversible neurological symptoms caused by vitamin E deficiency in a patient with short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1243-1249.
59. Hudson M, Pocknee R, Mowat NA. D-lactic acidosis in short bowel syndrome--an examination of possible mechanisms. *Q J Med* 1990;74:157-163.
60. Huskisson LJ, Brereton RJ, Kiely EM, Spitz L. Problems with intestinal lengthening. *J Pediatr Surg* 1993;28:720-722.
61. Jeejeebhoy KN. Small bowel failure: causes and current treatment options. In: Grant W, ed. *Small Bowel Transplantation*. London: Edward Arnold, 1994:1-8.
62. Jeejeebhoy KN. Metabolic bone disease and total parenteral nutrition: a progress report. *Am J Clin Nutr* 1998;67:186-187.
63. Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *CMAJ* 2002;166:1297-1302.
64. Jeppesen PB. Glucagon-like peptide-2: update of the recent clinical trials. *Gastroenterology* 2006;130:S127-S131.
65. Jeppesen PB, Hoy CE, Mortensen PB. Deficiencies of essential fatty acids, vitamin A and E and changes in plasma lipoproteins in patients with reduced fat absorption or intestinal failure. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:632-642.

66. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000;46:701-706.
67. Jeppesen PB, Staun M, Mortensen PB. Adult patients receiving home parenteral nutrition in Denmark from 1991 to 1996: who will benefit from intestinal transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1998;33:839-846.
68. Jeppesen PB, Staun M, Mortensen PB. Adult patients receiving home parenteral nutrition in Denmark from 1991 to 1996: who will benefit from intestinal transplantation? *Scand J Gastroenterol* 1998;33:839-846.
69. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidine lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr* 2005;24:462-465.
70. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006;130:S70-S77.
71. Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996;49:1783-1786.
72. Klein GL. Aluminum in parenteral solutions revisited--again. *Am J Clin Nutr* 1995;61:449-456.
73. Klein S. Influence of nutrition support on clinical outcome in short bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1995;11:233-237.
74. Koea JB, Wolfe RR, Shaw JH. Total energy expenditure during total parenteral nutrition: ambulatory patients at home versus patients with sepsis in surgical intensive care. *Surgery* 1995;118:54-62.
75. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:879-893.
76. Kusuhara K, Kusunoki M, Okamoto T, Sakanoue Y, Utsunomiya J. Reduction of the effluent volume in high-output ileostomy patients by a somatostatin analogue, SMS 201-995. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:202-205.
77. Lennard-Jones JE. Review article: practical management of the short bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:563-577.
78. Levey A., Coresh J. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm . 2000. 18-8-2008.
79. Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, Goetz FC, Lyons GW, Manax WG. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery* 1967;62:721-741.
80. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci* 1992;37:929-933.
81. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:257-266.

82. Messing B, Creann P, Beau P, Boutron MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition-dependency of adult patients with nonmalignant short bowel. *Transplant Proc* 1998;30:2548.
83. Messing B, Creann 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;117:1043-1050.
84. Messing B, Joly F. HPN-related Liver disease. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford, UK: CABI, 2006:143-158.
85. Messing B, Joly F, Jeppesen PB. Short Bowel Syndrome. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home parenteral nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:57-78.
86. Messing B, Lemann M, Landais P, Gouttebel MC, Gerard-Boncompain M, Saudin F, Vangossum A, Beau P, Guedon C, Barnoud D, . Prognosis of patients with nonmalignant chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1995;108:1005-1010.
87. Micklewright A, Todorovic V. *Pocket Guide to Clinical Nutrition*. Birmingham, UK: British Dietetic Association, 1997.
88. Miranda SC, Ribeiro ML, Ferriolli E, Marchini JS. Hypomagnesemia in short bowel syndrome patients. *Sao Paulo Med J* 2000;118:169-172.
89. Mokete B, De Cock R. Xerophthalmia and short bowel syndrome. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1340-1341.
90. Moukarzel AA, Ament ME, Buchman A, Dahlstrom KA, Vargas J. Renal function of children receiving long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1991;119:864-868.
91. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006;55 Suppl 4:iv1-12.
92. Nightingale JM. The Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Clinical problems of a short bowel and their treatment. *Proc Nutr Soc* 1994;53:373-391.
93. Nightingale JM. The short-bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:514-520.
94. Nightingale JM. The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity. *Proc Nutr Soc* 2003;62:703-710.
95. Nightingale JM, Kamm MA, van dS, Jr., Ghatei MA, Bloom SR, Lennard-Jones JE. Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying. *Gut* 1996;39:267-272.
96. Nightingale JM, Kamm MA, van dS, Jr., Morris GP, Walker ER, Mather SJ, Britton KE, Lennard-Jones JE. Disturbed gastric emptying in the short bowel syndrome. Evidence for a 'colonic brake'. *Gut* 1993;34:1171-1176.
97. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut* 1992;33:1493-1497.

98. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing MJ. Jejunal efflux in short bowel syndrome. *Lancet* 1990;336:765-768.
99. Nightingale JM, Walker ER, Farthing MJ, Lennard-Jones JE. Effect of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:405-412.
100. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Colon as a digestive organ in patients with short bowel. *Lancet* 1994;343:373-376.
101. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr* 1996;64:222-231.
102. O'Keefe SJ. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006;130:S67-S69.
103. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:6-10.
104. O'Keefe SJ, Burnes JU, Thompson RL. Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:256-263.
105. O'Keefe SJ, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B, Nelson DK, Shorter RG. Long-acting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patients with jejunostomies. *Gastroenterology* 1994;107:379-388.
106. Panis Y, Alves A., Joly F, Messing B. Surgical Alternatives in Patients with Short Bowel Syndrome. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:364-372.
107. Panis Y, Messing B, Rivet P, Coffin B, Hautefeuille P, Matuchansky C, Rambaud JC, Valleur P. Segmental reversal of the small bowel as an alternative to intestinal transplantation in patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 1997;225:401-407.
108. Pascher A, Kohler S, Neuhaus P, Pratschke J. Present status and future perspectives of intestinal transplantation. *Transpl Int* 2008;21:401-414.
109. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996;24:262-277.
110. Peters JH, Wierdsma NJ, Teerlink T, van Leeuwen PA, Mulder CJ, Bodegraven AA. Poor Diagnostic Accuracy of a Single Fasting Plasma Citrulline Concentration to Assess Intestinal Energy Absorption Capacity. *Am J Gastroenterol* 2007.
111. Pinna AD, Pironi L, Tzakis A. Intestinal Transplantation. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:395-411.
112. Pironi L. Metabolic Bone Disease in Long-term HPN in adults. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford, UK CABI: 2006:159-174.
113. Pironi L, Forbes A, Joly F, Colomb V, Lyszkowska M, Van Gossum A, Baxter J, Thul P, Hebuterne X, Gambarara M, Gottrand F, Moreno Villares JM, Messing B, Goulet O, Staun M. Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology* 2008;135:61-71.

114. Pironi L, Labate AM, Pertkiewicz M, Przedlacki J, Tjellesen L, Staun M, De Francesco A, Gallenca P, Guglielmi FW, Van Gossum A, Orlandoni P, Contaldo F, Villares JM. Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002;21:289-296.
115. Pironi L, Zolezzi C, Ruggeri E, Paganelli F, Pizzoferrato A, Miglioli M. Bone turnover in short-term and long-term home parenteral nutrition for benign disease. *Nutrition* 2000;16:272-277.
116. Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Thompson DG, Farthing MJ. The effects of octreotide, soy polysaccharide, codeine and loperamide on nutrient, fluid and electrolyte absorption in the short-bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:159-169.
117. Royall D, Wolever TM, Jeejeebhoy KN. Evidence for colonic conservation of malabsorbed carbohydrate in short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992;87:751-756.
118. Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, Violante G, Tiseo D, De Simone G, Contaldo F. Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002;21:207-211.
119. Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:931-942.
120. Scolapio JS. Effect of growth hormone and glutamine on the short bowel: five years later. *Gut* 2000;47:164.
121. 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 Clin Proc* 1999;74:217-222.
122. Seguy D, Vahedi K, Kapel N, Souberbielle JC, Messing B. Low-dose growth hormone in adult home parenteral nutrition-dependent short bowel syndrome patients: a positive study. *Gastroenterology* 2003;124:293-302.
123. Selby PL, Peacock M, Bambach CP. Hypomagnesaemia after small bowel resection: treatment with 1 alpha-hydroxylated vitamin D metabolites. *Br J Surg* 1984;71:334-337.
124. Shike M, Sturtridge WC, Tam CS, Harrison JE, Jones G, Murray TM, Husdan H, Whitwell J, Wilson DR, Jeejeebhoy KN. A possible role of vitamin D in the genesis of parenteral-nutrition-induced metabolic bone disease. *Ann Intern Med* 1981;95:560-568.
125. Shils ME, Wright WL, Turnbull A, Brescia F. Long-term parenteral nutrition through an external arteriovenous shunt. *N Engl J Med* 1970;283:341-344.
126. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis* 2008;8:102.
127. Smith R. Intestinal Transplant Registry Data. <http://www.intestinaltransplant.org/> . 2003. 10-8-2008.
128. Solomon R. The relationship between disorders of K⁺ and Mg⁺ homeostasis. *Semin Nephrol* 1987;7:253-262.
129. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996;111:716-719.

130. Spiller RC, Brown ML, Phillips SF. Decreased fluid tolerance, accelerated transit, and abnormal motility of the human colon induced by oleic acid. *Gastroenterology* 1986;91:100-107.
131. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, Jaffe R, Tzakis A, Hoffman AL, Esquivel C, Porter KA, Venkataramanan R, Makowka L, . Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989;261:1449-1457.
132. Staun M, Tjellesen L. Catheter-related Complications. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:185-193.
133. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358:135-138.
134. Straus E, Gerson CD, Yalow RS. Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1974;66:175-180.
135. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:207-220.
136. Thompson JS. Surgical considerations in the short bowel syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:89-101.
137. Thompson JS. The role of prophylactic cholecystectomy in the short-bowel syndrome. *Arch Surg* 1996;131:556-559.
138. Thompson JS. Surgical rehabilitation of intestine in short bowel syndrome. *Surgery* 2004;135:465-470.
139. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:340-347.
140. Van Gossum A. Home Parenteral Nutrition in Europe. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home Parenteral Nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:12-16.
141. 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. Clinical, social and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *Clin Nutr* 2001;20:205-210.
142. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg* 2008;42:129-150.
143. Walker M, Samii A. Delayed onset of ataxia in a patient with short bowel syndrome: a case of vitamin E deficiency. *Nutr Neurosci* 2004;7:191-193.
144. Wechsler RJ, Spirn PW, Conant EF, Steiner RM, Needleman L. Thrombosis and infection caused by thoracic venous catheters: pathogenesis and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:467-471.
145. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992;152:40-45.
146. Williams NS, Evans P, King RF. Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. *Gut* 1985;26:914-919.

147. Wood S. Venous access care. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. Home Parenteral Nutrition. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:273-284.

Danksagung

Wie jede Dissertation stets das Werk vieler unter der wortwörtlichen Federführung eines einzelnen ist, so wäre auch diese Schrift ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen nicht entstanden. Ein besonderer Dank gilt daher

- Meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Hans-Georg Lamprecht, der trotz seiner zahlreichen Verpflichtungen stets ein offenes Ohr für mich hatte, mir mit Rat und Tat zur Seite stand und mich auch über das Dissertationsvorhaben hinaus förderte und unterstützte
- Herrn Professor Dr. Michael Gregor, Chefarzt der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, für meine Annahme als Doktorand in seiner Abteilung
- Herrn Helmut Stärr, Informatiker in der Medizinischen Informationstechnologie (MIT) des Universitätsklinikums Tübingen, der meinen nicht abebben wollenden Anfragen nach elektronischen Labordaten immer gelassen und zuverlässig nachkam
- Herrn Dieter Zeller, Krankenpfleger und Fachkraft für Krankenhaushygiene im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Tübingen, der mir Zugang zur mikrobiologischen Datenbank gewährte und sich dabei zeitlich als sehr flexibel und ausdauernd erwies
- Meiner Frau Celeste Schuler, die mich mit ihrer Zuneigung und ihrem fröhlichen Wesen über das ganze Studium hinweg getragen und mir mit ihrer raschen Auffassungsgabe, ihrem Wissen und ihrer kritischen, aber stets ungeteilten Aufmerksamkeit in allen Lebensbereichen eine große Stütze war und ist
- Meinen Eltern Sabine und Dr. Michael Roggenbrod, ohne die mein Studienwunsch Medizin niemals in Erfüllung gegangen wäre und die mir zusammen mit meinen Schwestern Katharina und Kristina Zeit meines Lebens stets als fürsorgliche und liebevolle Menschen Rückhalt gegeben haben
- Meinen lieben Freunden und Tübinger Kommilitonen, insbesondere meinen beiden Mitbewohnern, die mich stets freundschaftlich unterstützten und mir als Gesprächspartner in fachlichen Fragen zur Seite standen.

Lebenslauf

Sebastian Michael Roggenbrod

Geboren am 14.03.1983 in Schwäbisch Hall

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet mit Celeste Madeleine Schuler

Schule

09/1989-07/1993: Grund- und Hauptschule Altenmünster
09/1993-06/2002: Albert-Schweitzer-Gymnasium, Crailsheim
06/2002: Abitur am Albert-Schweitzer-Gymnasium, Crailsheim

Zivildienst

08/2002-05/2003: Krankenpflegehelfer, Kreiskrankenhaus Crailsheim

Studium

- 10/2003-08/2005: **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**
- *vorklinischer Studienabschnitt*
- 08/2005: **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**
- *Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)*
Note: 1,5 („sehr gut“)
- 08/2005-07/2008: **Eberhard-Karls-Universität Tübingen**
- *klinischer Studienabschnitt*
- 08/2008-07/2009: **Technische Universität München**
Praktisches Jahr
- 08/2008-12/2008 Innere Medizin
Rotkreuzklinikum München
 - 12/2008-02/2009 Neurologie (Wahlfach)
Klinikum rechts der Isar, München
 - 02/2009-04/2009 Neurologie (Wahlfach)
Institute of Neurology, Queen Square, London
 - 04/2009-07/2009 Chirurgie
Städtisches Klinikum München-Bogenhausen
- 11.11.2009: **Technische Universität München**
- *Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung*
Note: 1,5 („sehr gut“)