

**Aus der Universitätsmedizin Rostock**

**Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten**

Direktor: Prof. Dr. med. G. Lamprecht

**Die Dynamik der parenteralen Ernährung bei**

**Patienten mit**

**chronischem Darmversagen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von:

Torid Jacob, geb. am 11.08.1993 in Duisburg

aus Münster

Rostock, 20.11.2021



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0  
International Lizenz.

Dekan: Prof. Dr. med. univ. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Lamprecht

Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten,  
Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. Nat. D.-C. Fischer

Klinik und Poliklinik Kinder- und Jugendmedizin, AG Experimentelle Pädiatrie  
Universität Rostock

3. Gutachter: PD Dr. med. I. Blumenstein

Medizinische Klinik 1

Goethe-Universität Frankfurt am Main

Jahr der Einreichung: 2021

Jahr der Verteidigung: 2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	6
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Darmversagen, Darminsuffizienz und Kurzdarmsyndrom .....	7
1.1.1 Definitionen.....	7
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie .....	7
1.1.3 Anatomie .....	8
1.1.4 Klassifikationen .....	9
1.2 Parenterale Ernährung.....	12
1.2.1 Indikation .....	12
1.2.2 Applikationsformen parenteraler Substitution.....	12
1.2.3 Richtlinien der Zusammensetzung/ Bedarf.....	13
1.2.4 Mögliche Kontrollparameter .....	14
1.2.5 Komplikationen der parenteralen Ernährung .....	14
1.2.6 Adaptation und „Weaning off“ .....	16
1.3 Medikamentöse und operative Therapie .....	16
1.3.1 Medikamentöse Therapie .....	16
1.3.2 Operative Therapie .....	17
1.4 Intravenöse Zugänge/Katheter .....	18
1.4.1 Katheter-Komplikationen.....	18
1.5 Fragestellungen .....	19
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Patienten.....	20
2.2 Vorgehen.....	20
2.3 Quellen.....	21
2.4 Datenbankstruktur.....	21
2.4.1 Tabellen.....	21
2.4.2 Formulare.....	24
2.4.3 Abfragen.....	24
2.5 Untersuchte Parameter .....	24
2.5.1 Zu Grunde liegenden Erkrankungen .....	24
2.5.2 Body Mass Index .....	25
2.5.3 Angaben zur Darmlänge und zur postoperativen Anatomie .....	25
2.5.4 Parenterale Ernährung.....	27

2.5.5 Klinische Klassifikation des chronischen Darmversagens .....	27
2.5.6 Intravenöse Zugänge .....	27
2.5.7 Medikation .....	28
2.6 Statistische Auswertung .....	28
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1 Ätiologie des chronischen Darmversagens.....	30
3.2 Anatomie, Operationen und typwechselnde Operationen .....	31
3.3 Beobachtungszeitraum und Zeitverlauf .....	33
3.4 Zusammensetzung der parenteralen Ernährung.....	37
3.4.1 Darreichungsformen der parenteralen Ernährung .....	37
3.4.2 Quantitative Veränderungen der parenteralen Ernährung .....	40
3.4.3 Energiesubstitution .....	41
3.4.4 Volumensubstitution.....	49
3.4.5 Natriumsubstitution.....	51
3.4.6 Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie .....	53
3.5 Der Verlauf des Body Mass Index (BMI) .....	54
3.6 Relativer Einfluss der Veränderungen der parenteralen Ernährung auf den BMI .....	56
3.7 ESPEN-Kategorien .....	59
3.8 Reduktion der Infusionstage.....	64
3.9 Von der parenteralen Ernährung entwöhnte Patienten .....	65
3.10 Medikation.....	66
3.11 Intravenöse Katheter .....	67
3.12 Lost-to-follow-up und verstorbene Patienten.....	73
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>74</b>
4.1 Betrachtung der Methoden .....	74
4.2 Aufbau der Datenbank.....	76
4.3 Ätiologie.....	76
4.4 Parenterale Ernährung.....	77
4.4.1 Standard-Ernährungsbeutel versus individuell zusammengestellte (compoundete) parenterale Substitution .....	77
4.4.2 Quantitative Veränderungen der parenteralen Ernährung .....	78
4.4.3 Relativer Einfluss der parenteralen Ernährung auf den BMI .....	80
4.4.4 Veränderungen anhand der ESPEN-Klassifikation .....	82
4.4.5 Reduktion der Infusionstage und Entwöhnung von der parenteralen Ernährung .....	83
4.5 Ernährungszustand der Patienten und dessen Verlauf .....	83

4.6 Anatomie .....	85
4.7 Katheter .....	87
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
6 Referenzen .....	89
7 Tabellenverzeichnis .....	96
8 Abbildungsverzeichnis .....	97
9 Thesen .....	99
10 Selbstständigkeitserklärung .....	100

## **Abkürzungen:**

2ge	zweilumig getunnelt
AS	Aminosäuren
BE	Base excess/Basenabweichung
BIA	Bioelektrische Impedanz Analyse
BMI	Body Mass Index
d	Tag
ESBMD	Extensive small bowel mucosal disease
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ex	entfernt
FE	Flüssigkeit und Elektrolyte
GI	Gastrointestinaltrakt
GLP-2	Glucagon-like-peptide-2
IF	intestinale Fistel
IFALD	intestinal failure associated liver disease
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
kcal	Kilokalorie
KDS	Kurzdarmsyndrom
KG	Körpergewicht
LILT	longitudinal intestinal lengthening and tailoring
MO	Mechanische Obstruktion
nnBz	nicht näher bezeichnet
PE	parenterale Ernährung
PN	parenterale Ernährung/Nutrition
PS	parenterale Substitution
STEP	serial transverse enteroplasty
V.	Vena
X <sup>2</sup>	Chi-Quadrat-Test
ZVK	zentralvenöser Katheter

# **1 Einleitung**

Das chronische Darmversagen ist eine seltene Erkrankung und beruht auf einer verminderten Resorptionskapazität des Darmes. Aufgrund dessen kann es zur Notwendigkeit für eine parenterale Ernährung kommen. Die optimale Ernährung und der zeitliche Verlauf der parenteralen Ernährung sind aktuell noch nicht gut untersucht.

Die vorliegende Arbeit aus der Universitätsmedizin Rostock hat das Rostocker Patientenkollektiv mit chronischem Darmversagen differenziert erfasst und hinsichtlich der Dynamik der parenteralen Ernährung ausgewertet.

## **1.1 Darmversagen, Darminsuffizienz und Kurzdarmsyndrom**

### **1.1.1 Definitionen**

Sowohl das Darmversagen, als auch die Darminsuffizienz beziehen sich auf die Unfähigkeit des Darmes „... die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoffbilanz aufrechtzuerhalten“[1] aufgrund einer eingeschränkten Resorptionskapazität. Während die Darminsuffizienz keine parenterale Substitution benötigt, bezieht sich das Darmversagen auf einen Zustand mit der Notwendigkeit zur parenteralen Substitution [2].

Das Kurzdarmsyndrom ist eine Sonderform des Darmversagens/-insuffizienz. Darunter wird ein Darmversagen verstanden, welches aufgrund einer Dünndarmresektion entstanden ist [1]. Frühere Definitionen, welche eine explizite maximale Restdünndarmlänge für ein Kurzdarmsyndrom enthielten, sind zu Gunsten einer funktionellen Definition verlassen worden [1, 3].

### **1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie**

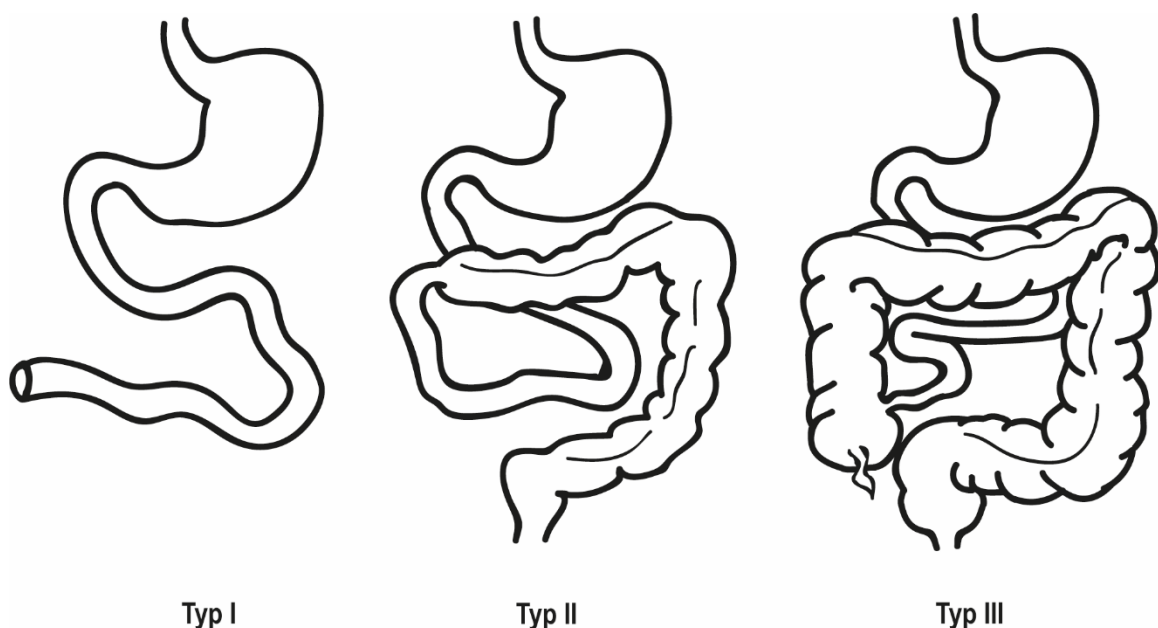
Wegen des nicht einheitlichen Gebrauchs der Begriffe Darmversagen und Darminsuffizienz ist es schwierig differenzierte Angaben zur Epidemiologie zu erheben und festzuhalten, unter anderem auch auf Grund der nicht präzisen Abbildung des Krankheitsbildes in der ICD-10-Kodierung. 2013 publizierte Zahlen zeigen für Deutschland eine Prävalenz von 34 Patienten pro 1 Mio. Einwohner [4]. In dieser Studie wurde das Kurzdarmsyndrom ebenfalls mit dem chronischen Darmversagen gleichgesetzt.

Die Ätiologie beruht auf verschiedenen Erkrankungen, die als gemeinsamen Faktor in ein Darmversagen/-insuffizienz münden. Diese Erkrankungen können auf Grund ihres pathophysiologischen Mechanismus in fünf Kategorien eingeteilt werden: Kurzdarmsyndrom, intestinale Fisteln, intestinale Dysmotilität, mechanische Obstruktion und ausgedehnte Dünndarmschleimhauterkrankung [2]. Mit 64,4 % stellt das Kurzdarmsyndrom, gefolgt von der intestinalen Dysmotilität (17,5 %) mit Abstand den häufigsten pathophysiologischen Mechanismus für ein Darmversagen/-insuffizienz dar [5].

### 1.1.3 Anatomie

Die anatomischen Verhältnisse spielen für die Resorptionskapazität eine große Rolle, auch wenn die starre Definition bzgl. einer genau definierten Länge in Zentimetern verlassen wurde [1, 3].

Das Kurzdarmsyndrom, als Sonderform des Darmversagens/-insuffizienz, wird nach der Dünndarmresektion anatomisch in drei verschiedene Typen eingeteilt (**Abbildung 1**): Typ I ist eine Dünndarmenterostomie, so dass kein Kolon mehr in Kontinuität steht. Typ II ist definiert als eine jejunokolische Anastomose und Typ III als eine jejunoileokolische Anastomose, bei der die Ileozökklappe vorhanden ist [6]. Auf Grund von operativen Maßnahmen ist es möglich, dass Patienten die Anatomietypen wechseln, sowohl durch rekonstruktive Chirurgie zu längeren Typen, als auch durch resezierende Chirurgie zu kürzeren Typen.



**Abbildung 1:** Anatomietypen des Kurzdarmsyndroms nach Messing [6].



Auch wenn das Kurzdarmsyndrom sich auf das Ausmaß der Dünndarmresektion bezieht, sind die Kontinuität und der Kolonanteil ein wichtiger Faktor für die Resorptionskapazität des gesamten Darmes sowohl in der Flüssigkeitsresorption als auch im Hinblick auf die Resorption von Energieträgern [7–9]. Der Restanteil des Kolons wird in Prozent angegeben und bezieht sich zumeist auf die Einteilung nach Cummings [10].

#### **1.1.4 Klassifikationen**

Das chronische Darmversagen/-insuffizienz kann anhand der Pathophysiologie, anhand des zeitlichen Verlaufes und anhand der Intensität der parenteralen Ernährung klassifiziert werden.

Pathophysiologisch kann das chronische Darmversagen/-insuffizienz in fünf Hauptmechanismen unterteilt werden (Kurzdarmsyndrom, intestinale Fistel, intestinale Motilitätsstörung, mechanische Obstruktion und Schleimhauterkrankungen des Dünndarms) [2]. Der gemeinsame Endpunkt der Erkrankungen der verschiedenen Kategorien ist die Unfähigkeit des Darmes ausreichend Nährstoffe, Flüssigkeit und Elektrolyte zu resorbieren [1–3].

Das Kurzdarmsyndrom (KDS) beruht auf einer ausgedehnten Resektion oder auf kongenitalen Erkrankungen des Dünndarms [2]. Hierbei wurde eine Dünndarmlänge von unter 200 cm als ein Kurzdarmsyndrom bezeichnet, ausgehend von einer durchschnittlichen Dünndarmlänge von 275 bis 850 cm bei Erwachsenen [11, 12]. Diese Definition wurde jedoch in Hinblick auf eine funktionelle Definition verlassen [1, 3].

Intestinale Fisteln (IF) sind Verbindungen zwischen dem Darm und anderen Organen oder der Haut, dadurch kann es zu teilweise erheblichen Einbußen der funktionellen Darmlänge bzw. Resorptionsfläche kommen [2, 13]. Die Folge ist ein erhöhter Flüssigkeits- und Elektrolytverlust und meist eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes. Ebenso kann, je nach Pathophysiologie der Fistel, eine zugrundeliegende Inflammation des Darmes und des Organismus zu einem erhöhten metabolischen Bedarf bei einer systemischen Entzündung führen [2].

Bei einer – in den meisten Fällen hypomotilen – intestinalen Motilitätsstörung handelt es sich um eine Einschränkung der Darmmotilität ohne eine organische Stenose. Hierbei kann

es durch eine bakterielle Fehlbesiedelung zur Malabsorption kommen. Außerdem kommt es im betroffenen Abschnitt zur erhöhten Sekretion von Flüssigkeit und Elektrolyten. Aufgrund der Motilitätsstörung kann es auch zu Übelkeit und Erbrechen mit sekundären Verlusten kommen [2].

Im Gegensatz zur Motilitätsstörung liegt bei der mechanischen Obstruktion (MO) ein fassbarer Verschluss des Darmes vor. Die pathophysiologischen Mechanismen zur Entstehung eines Darmversagens/-insuffizienz gleichen jedoch denen der intestinalen Motilitätsstörung [2].

Schleimhauterkrankungen des Dünndarms (ESBMD) können durch eine insuffiziente Absorption und/oder vermehrte Verluste über die Schleimhaut zu einem Darmversagen/-insuffizienz führen. Dabei kann unter anderem eine krankheitsassoziierte verminderte Nahrungsaufnahme eine zusätzliche Rolle spielen [2].

Die funktionelle Klassifikation des Darmversagens bezieht den zeitlichen Verlauf und den Schweregrad mit ein. Das funktionelle Typ-I-Darmversagen ist als ein selbstlimitierendes Darmversagen nach abdominaler Chirurgie definiert, bei welchem nach wenigen Wochen eine vollständige Rekompensation stattfindet [14, 15]. Beim Typ-II-Darmversagen kommt es zu einem komplikativen Verlauf über Wochen bis Monate mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen Übergang in ein Typ-III-Darmversagen [2, 14]. Das funktionelle Typ-III-Darmversagen ist als ein chronisches Darmversagen mit einer Notwendigkeit zur langzeitigen parenteralen Ernährung definiert [14].

Die vorliegende Arbeit betrachtet Patienten mit funktionellem Typ-II- oder Typ-III-Darmversagen.

Die klinische Klassifikation des Darmversagens findet anhand der parenteralen Ernährung statt. Diese gilt hauptsächlich für Patienten mit einem funktionellen Typ-III-Darmversagen, aufgrund der angenommenen Stabilität dieser Patienten im Vergleich zu Patienten mit funktionellem Typ-I- und Typ-II-Darmversagen. Auf Grundlage der infundierten Energie und des infundierten Volumens werden 16 verschiedene Subgruppen unterschieden (**Tabelle 1**). Dabei wird die tägliche Energiesubstitution in kcal/kg Körpergewicht angegeben und aufsteigend in den Stufen „A“ bis „D“ und das Volumen wird abhängig von der Infusionsmenge in ml/d aufsteigend in die Stufen „1“ bis „4“ angegeben [2].

Energie [kcal/kg/KG]	Volumen [ml/d]			
	< 1000 (1)	1001-2000 (2)	2001-3000 (3)	>3000 (4)
0 (A)	A1	A2	A3	A4
1 – 10 (B)	B1	B2	B3	B4
11 – 20 (C)	C1	C2	C3	C4
>20 (D)	D1	D2	D3	D4

**Tabelle 1:** Klinische Einteilung des chronischen Darmversagens nach der „European Society for Clinical Nutrition and Metabolism“ (ESPEN) anhand der parenteralen Energie- und Volumensubstitution pro Tag in 16 Subgruppen. [2]

Aufgrund der Überpräsentation und Dysbalance einzelner Gruppen in einer großangelegten internationalen Multicenterstudie wurde die Einteilung von 16 Subgruppen auf acht Subgruppen vereinfacht (**Tabelle 2**). Hierbei wird zwischen der alleinigen Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten gegenüber der Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten in Kombination mit Makronährstoffen (Lipide, Aminosäuren, Glukose) unterschieden [5].

	Volumen [ml/d]			
	< 1000 (1)	1001-2000 (2)	2001-3000 (3)	>3000 (4)
Flüssigkeit und Elektrolyte (FE)	FE 1	FE 2	FE 3	FE 4
Parenterale Ernährung (PN)	PN 1	PN 2	PN 3	PN 4

**Tabelle 2:** Überarbeitete klinische Einteilung des chronischen Darmversagens nach ESPEN anhand der Volumensubstitution und des Vorhandenseins von Makronährstoffen pro Tag [5]. (PN = parenteral nutrition).

## **1.2 Parenterale Ernährung**

### **1.2.1 Indikation**

Die Indikation für den Beginn einer parenteralen Ernährung bei Patienten mit Darmversagen ist die Erhaltung und/oder Verbesserung des Ernährungszustandes, des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes und der Lebensqualität [16]. Die parenterale Substitution bei einem Darmversagen im Zusammenhang mit einer Operation sollte begonnen werden, wenn aufgrund der postoperativen Anatomie ein Darmversagen zu erwarten ist, hierbei sollte die Flüssigkeitssubstitution unmittelbar nach der Operation und die Energiesubstitution nach der hämodynamischen Stabilisierung begonnen werden [1, 16]. Ebenso stellt bei langsamem Darmversagen die nicht mehrausreichende enterale Aufnahme von Energie, Flüssigkeit und Elektrolyten eine Indikation zur Aufnahme der parenteralen Substitution dar [1].

### **1.2.2 Applikationsformen parenteraler Substitution**

Bei der Substitution von Energieträgern, Flüssigkeit und Elektrolyten wird zwischen zwei verschiedenen Systemen unterschieden [17]. Von verschiedenen Herstellern angebotene „Standard“-Ernährungsbeutel werden industriell hergestellt und erlauben keine individuelle Zusammensetzung für den einzelnen Patienten. Ein eventuell erhöhter Bedarf an Flüssigkeit und/oder Elektrolyten muss über zusätzlich zu infundierende industriell hergestellte Infusionen ergänzt werden. Standard-Ernährungsbeutel und -Infusionen weisen eine längere Haltbarkeit auf und sind durch die industrielle Produktion kostengünstiger [18–20].

Das zweite System beruht auf einer individuell hergestellten Infusionslösung für den individuellen Patienten. Diese Lösung sollte alle benötigten Energieträger sowie Flüssigkeit und Elektrolyte beinhalten und bedarf somit keiner zusätzlichen Infusion von industriell hergestellten Infusionen. Diese individuell zusammengesetzten und produzierten Infusionslösungen werden als „compounded“-Ernährungsbeutel bezeichnet und werden nach einem individuellen Rezept in spezialisierten Apotheken zusammengestellt.

Ein sogenanntes „Mehrflaschensystem“, bei dem die verschiedenen Inhaltsstoffe einzeln substituiert werden und nicht in einem Ernährungsbeutel enthalten sind, ist für den ambulanten Bereich aufgrund der zeitintensiven Handhabung, Einschränkung der

Patientenmobilität und vermehrter Manipulation am Kathetersystem mit nachfolgend erhöhtem Infektionsrisiko nicht geeignet [17].

### **1.2.3 Richtlinien der Zusammensetzung/ Bedarf**

Prinzipiell muss bei jedem Patienten der individuelle Bedarf und die individuelle Bilanz, welche sich aus der oralen und parenteralen Einfuhr und Ausfuhr über den Urin und Stuhl zusammensetzt, berücksichtigt werden [15]. Dabei muss die parenterale Substitution an die Resorptionsfähigkeit des Darmes angepasst werden und wird ergänzend zur enteralen Ernährung gesehen [1].

Die Energieträger setzen sich aus Aminosäuren, Glukose und Lipiden zusammen. Dabei werden 0,8 – 2,0 g Aminosäuren/kg Körpergewicht pro Tag (d) empfohlen [1, 21]. Der Glukose- und Lipidanteil soll für jedes Gramm Stickstoff 100 – 150 kcal betragen, dabei sollen jeweils 40 – 60 % aus Glukose und Lipiden stammen [1]. Die Lipide sollten 1,0 - 1,3 g/kg/d nicht überschreiten. Der Bedarf an essenziellen Lipiden beträgt 7 – 10 g/d, welche aus Sojaölen, Oliven-/Sojaölgemischen oder Fischölen stammen [1, 21].

Die Flüssigkeitssubstitution ist vom Alter des Patienten, dem individuellen Flüssigkeitsverlust und der aktuellen Situation (z.B. Fieber) abhängig. Dabei sollte der individuelle Verlust über den Urin und Stuhl bzw. Stoma-Output abgeschätzt und auf den Basisflüssigkeitsbedarf von 35 – 30 ml/kg/d addiert werden [21].

Der Grundbedarf an Natrium liegt bei 1,0 – 1,5 mmol/kg/d und ist bei einem Dünndarmstoma um 100 mmol/L Stoma-Output erhöht, bzw. um 30 – 60 mmol/L Diarrhoe bei Patienten mit Kolon in Kontinuität [22, 23].

Die parenterale Kaliumsubstitution orientiert sich an einem normwertigen Serumkalium [1]. Bei einem Gesunden liegt der tägliche Kaliumbedarf bei 1,0 – 1,5 mmol/kg/d [21]. Pro Liter Dünndarmstoma-Output sollten zusätzlich 10 – 30 mmol Kalium und bei mehr als 50 % Kolon in Kontinuität 30 - 120 mmol/L substituiert werden [22].

Laut den Leitlinien der ESPEN zur parenteralen Ernährung bei Erwachsenen sollte Kalzium mit 0,1 – 0,15 mmol/kg/d, Magnesium mit 0,1 – 0,2 mmol/kg/d und Phosphat mit 0,3 – 0,5 mmol/kg/d substituiert werden [21].

Eine vollständige parenterale Substitution sollte bei den Vitaminen und Spurenelementen erfolgen [1, 24]. Dabei spielt Zink eine besondere Rolle, da pro Liter Stoma-Output ca. 12 mg Zink verloren gehen [25]. Pro Tag sollte eine Zinksubstitution von 0,045 mmol Zink plus 0,18 mmol/L Diarrhoe erfolgen [25, 26].

Für das richtige Säure-Basen-Verhältnis sollte ein balanciertes Verhältnis von Chlorid zu Azetat oder ein azetatlastiges Gemisch verwendet werden um eine ausgeglichene Basenabweichung (BE) zu schaffen [1].

#### **1.2.4 Mögliche Kontrollparameter**

Zur Einschätzung der Substitution von den Energieträgern werden die klinische Evaluation und der Gewichtsverlauf benötigt, bei den Aminosäuren kann der Serum-Harnstoff, bei der Glukose der HbA1c-Wert und bei den Lipiden die Serum-Triglyceride laborchemisch herangezogen werden [15].

Die Natriumsubstitution wird mit Hilfe des Urinvolumens (Soll > 15 ml/kg/d oder > 800 ml/d), des Urin-Natriums (Soll > 20 mmol/L) und dem Verhältnis von Urin-Natrium zu Urin-Kalium (Soll > 1) eingestellt [1, 23, 27]. Die Parameter können sowohl im Spontanurin als auch im 24h-Sammelurin gemessen werden, wobei der 24h-Sammelurin von kurzfristigeren Schwankungen weniger beeinflusst wird.

Zur Beurteilung der parenteralen Substitution von Kalium, Magnesium und Phosphat kann laborchemisch der Serum-Normalbereich herangezogen werden. Zur Abschätzung der Kalziumsubstitution sollte ein normwertiges Parathormon angestrebt werden [1].

#### **1.2.5 Komplikationen der parenteralen Ernährung**

Zu den Komplikationen der parenteralen Ernährung gehören die verschiedenen Elektrolytstörungen, das Refeeding-Syndrom beim Beginn der parenteralen Ernährung und verschiedene metabolische Störungen in Assoziation mit der langzeitigen parenteralen Ernährung, wie die „intestinal failure associated liver disease“ (IFALD), Stoffwechselstörungen der Knochen, Nierenversagen, Nephrolithiasis und D-Laktat-Azidose als Sonderform der bakteriellen Fehlbesiedelung. Auch die Katheter-assoziierten Komplikationen wie Thrombosen, mechanische Probleme und vor allem Infektionen werden

im weitesten Sinne zu den Komplikationen bei einer parenteralen Ernährung gerechnet und werden im Kapitel „Katheter-Komplikationen“ einzeln behandelt.

**Elektrolytstörungen:** Bedingen sich durch eine Dysbalance von Elektrolytverlusten durch Stoma-Output/Diarrhoe und Elektrolytsubstitution. Hierbei können primäre Störungen durch Verluste und sekundäre Störungen durch nachfolgende Regulationsmechanismen des Körpers unterschieden werden.

**Refeeding-Syndrom:** Beim Beginn der Nahrungszufuhr (sowohl oral als auch parenteral), bei einem Patienten welcher eine erhebliche Zeit einer Unterernährung ausgesetzt war, kann eine Dysbalance der Elektrolyte mit Verringerung des Serum-Phosphat, -Kalium, -Magnesium und/oder Manifestation eines Thiaminmangels auftreten [28].

**„Intestinal failure associated liver disease“ (IFALD):** Leberschädigung aufgrund von verschiedenen Faktoren, die auf ein Darmversagen zurückzuführen sind [29]. Unter anderem kann eine Sepsis, die spezifische intestinale Anatomie und die Zusammensetzung und Intensivität der parenteralen Ernährung das Auftreten eines IFALD beeinflussen [30].

**Darmversagen assoziierte metabolische Knochenerkrankungen:** Patienten mit einer langzeitigen parenteralen Ernährung haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, Osteomalazie und Frakturen [31] unter anderem aufgrund von Faktoren, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind, wie eine chronische Inflammation, Malabsorption von Kalzium und Vitamin D oder Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden (z.B. im Rahmen eines Morbus Crohn) [21].

**Nierenversagen und Nephrolithiasis:** Akute und chronische Nierenschädigungen können unter anderem aufgrund von Hypovolämie-Episoden, hervorgerufen durch Natrium- und Volumenmangel, mit Folge der Nierenminderperfusion entstehen [27, 32]. Die Nephrolithiasis ist unter anderem mit einer Hypovolämie und einer gewissen Dehydratation, sowie einem erhöhten Oxalat Spiegel, erniedrigtem Citrat und Urin-pH verbunden [30, 32].

**D-Laktat-Azidose bei bakterieller Fehlbesiedelung:** Durch Dickdarmbakterien fermentiertes D-Laktat wird absorbiert und – im Gegensatz zum physiologisch entstehenden L-Laktat – nur schlecht metabolisiert. Folge ist eine metabolische Azidose unter anderem mit Verwirrung,

Gedächtnisverlust, Sprachstörungen und visueller Unschärfe im Sinne einer Intoxikation mit D-Laktat [23, 33].

### **1.2.6 Adaptation und „Weaning off“**

Nach einer intestinalen Resektion kommt es zu einer Hypersekretionsphase und anschließend zu einer Phase der Adaptation des Darmes. In dieser versucht der Körper die fehlende Darmlänge und die damit verbundene kleinere Resorptionsfläche auszugleichen. Die genauen Mechanismen sind zurzeit im Einzelnen noch nicht verstanden [34]. Physiologisch kommt es unter anderem zu einer Verlängerung der Darmvilli und eine Vertiefung der Krypten, sowie zu einer erhöhten Enterozytenproliferation und einer vermehrten Aufnahme von Makro- und Mikronährstoffen [35, 36]. Ebenso spielt das luminale Nährstoffangebot eine wichtige Rolle um den Darm zu stimulieren [36, 37].

Neben den physiologischen Mechanismen der Adaptation haben noch weitere Faktoren Einfluss auf die Erhöhung der Resorptionskapazität des Darmes. Zwei Hauptmechanismen können dabei unterschieden werden: zu einem die Erhöhung der Resorptionsfläche und zum anderen die Verlängerung der Passagezeit. Die verbliebene Darmlänge, rekonstruktive Chirurgie, Darmtransplantation und Medikamente (GLP-2-Analoga) haben unter anderem Einfluss auf die Resorptionsfläche. Motilitätshemmende Medikamente und ggf. bestimmte chirurgische Verfahren verlängern die Passagezeit.

In Folge der Adaptation und der Erhöhung der Resorptionskapazität des Darmes kann es zur Reduktion der Infusionstage und zur Entwöhnung von der parenteralen Ernährung (=“weaning off“) bei gleichzeitiger adäquater oraler Nährstoffversorgung und damit einhergehender Aufrechterhaltung und/oder Verbesserung des Ernährungszustandes kommen.

## **1.3 Medikamentöse und operative Therapie**

### **1.3.1 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach den verbliebenen Darmanteilen, nach der jeweiligen zeitlichen Phase nach der Resektion (Hypersekretionsphase, Adaptationsphase, Erhaltungsphase) und nach den jeweiligen Symptomen [38]. Vereinfacht können die



verwendeten Medikamente im weitesten Sinne als „antidiarrhoeische Medikamente“ und „adaptationsfördernde Therapie“ eingeteilt werden [15].

**Antidiarrhoeische Medikamente:** Als Medikamenten zur Reduzierung der Diarrhoe können unter anderem Opiate, Somatostatinanaloga (Ocreotid), Protonenpumpeninhibitoren, Gallensäurebinder (Cholestyramin, Colsevelam) und bei bakterieller Fehlbesiedelung Antibiotika eingesetzt werden [1, 15, 38–43].

**Adaptationsfördernde Therapie:** Durch Resektionen des Darmes kommt es auch zu einer Reduktion des sogenannten diffusen enteroendokrinen Systems, unter anderem zur Reduktion der L-Zellen. Diese sezernieren Glucagon-like-peptide-2 (GLP-2) auf ein luminales Nährstoffangebot hin, welches verschiedene protrophische Auswirkungen hat [44, 45]. Unter einer adaptionsfördernden Therapie wird eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen (Teduglutid) verstanden, wodurch die pathophysiologische GLP-2-vermittelte Adaptation unterstützt wird. GLP-2 bewirkt eine Zunahme der Kryptenzellproliferation und Kryptentiefe, sowie eine Verlängerung der Zotten mit Erhöhung des Zotten-Kripten-Verhältnisses [44, 46]. Ebenso zeigen sich eine vermehrte Expression von absorptiv relevanten Molekülen und positive Effekte auf den intraluminalen Nährstofftransport und -stoffwechsel [15, 47].

Kontrovers diskutiert werden L-Glutamin und Wachstumshormone wie IGF-1, welche in Studien unterschiedliche Ergebnisse brachten und nur temporäre Effekte zeigten [38, 40].

### **1.3.2 Operative Therapie**

Zu der operativen Therapie zählen verschiedene operative Verfahren. Diese können als Therapien zur Behandlung von Komplikationen, Wiederanschlussverfahren, Verlangsamung/Verlängerung der Darmpassage und Darmtransplantation eingeteilt werden. In diesem Zusammenhang wird der Begriff der „intestinalen Rehabilitation“ verwendet welcher im Zusammenhang mit dem chronischen Darmversagen und -insuffizienz steht. Zum Beispiel können durch den Verschluss von Fisteln zuvor abgehängte Darmanteile und deren Resorptionsfläche wieder angeschlossen werden. Ebenso besteht die Möglichkeit von rekonstruktiver Chirurgie, bei der Stomata verschlossen und zurückverlegt werden oder noch im Körper verbliebene abgehangene Darmanteile wieder angeschlossen werden [1,

48]. Hierbei müssen die genaue anatomische Situation, die verbliebene Darmlänge und der Zustand des Darmes berücksichtigt werden.

Zur Verlangsamung der Darmpassage existieren verschiedene Verfahren, unter anderem die Umkehr eines Dünndarmsegmentes oder die Zwischenschaltung eines Kolonsegmentes in den Dünndarm [41, 49]. Bei einem dilatierten Dünndarm stehen unter anderem dünndarmverlängernde Verfahren wie „longitudinal intestinal lengthening and tailoring“ (LILT), „serial transverse enteroplasty“ (STEP) und „tapering enteroplasty“ zur Verfügung [49].

Darmtransplantation kann sowohl als einzelne Transplantation als auch als Multiviszeraltransplantation in Kombination mit Leber- und/oder Nierentransplantation erfolgen. Eine Transplantation wird bei Patienten erwogen, bei denen das chronische Darmversagen mit einem drohenden Scheitern der parenteralen Ernährung einhergeht, auch im Zusammenschau mit Komplikationen wie einer IFALD oder fehlenden intravenösen Zugangswegen [1, 30, 41].

## **1.4 Intravenöse Zugänge/Katheter**

Für eine parenterale Ernährung wird ein intravenöser Zugang benötigt. Bei einer vorübergehenden Ernährung kann eine periphere parenterale Ernährung über einen einfachen venösen peripheren Katheter erfolgen oder als zentrale parenterale Ernährung über einen zentralvenösen Katheter (ZVK), welcher in der V. subclavia oder V. jugularis interna liegt und am Übergang der V. cava superior zum Atrium cordis dextrum endet. Für eine dauerhafte parenterale Ernährung wird ein dauerhafter venöser Zugang benötigt. Beim chronischen Darmversagen haben sich einlumige getunnelte Katheter (Hickman-Katheter oder Broviac-Katheter) oder Ports bewährt [1, 30, 50, 51]. Sind aus anderen Indikationen schon Dialyse-Shunts vorhanden, können auch sie für eine parenterale Ernährung genutzt werden [50, 52].

### **1.4.1 Katheter-Komplikationen**

Eine der wichtigsten Katheter-Komplikationen stellen die Katheter-assoziierten Infektionen und Katheterinfektionen dar. Dabei werden Exit-site-Infektionen (lokale Rötung und Überwärmung an der Eintrittsstelle in die Haut), Tunnel-Infektionen und

Porttaschenabszesse von Katheterinfektionen unterschieden [1]. Zur Prophylaxe von Katheterinfektionen stehen verschiedene Lösungen zum Blocken des Katheters zur Verfügung. Taurolidin wirkt als lokales Antiseptikum und wird primär- und sekundärprophylaktisch angewendet [1, 30]. Die Blockung mit 50 % oder 70 % Ethanol sowie der Block mit Antibiotika- oder Heparin-Lösungen wird von der ESPEN nicht mehr empfohlen, findet aber immer noch zu Teilen ihre Anwendung [30, 50, 51].

Weitere mögliche Katheter-Komplikationen stellen Thrombosen dar, welche den Katheter „verstopfen“ können und die Infusion der parenteralen Ernährung erschweren bis unmöglich machen können. Ebenso können mechanische Probleme und Leckagen auftreten.

## **1.5 Fragestellungen**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war das Rostocker Patientenkollektiv mit chronischem Darmversagen detailliert hinsichtlich der funktionellen Anatomie und hinsichtlich Veränderungen der parenteralen Ernährung, der venösen Zugänge und der spezifischen Medikation zu beschreiben und anhand des Verlaufes auszuwerten. Dabei sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie verändert sich die parenterale Ernährung hinsichtlich der Energie-, Volumen- und Natriumsubstitution über den zeitlichen Verlauf und in den einzelnen funktionellen Anatomie-Gruppen?
2. Welchen relativen Einfluss haben die einzelnen Veränderungen der parenteralen Ernährung auf den BMI?
3. Wie verändert sich die Anatomie im zeitlichen Verlauf und welchen Einfluss hat die rekonstruktive Chirurgie auf die parenterale Ernährung?
4. Welche Veränderungen zeigen sich an Hand der ESPEN-Klassifikation von 2015 [2] über den zeitlichen Verlauf?
5. Welche zentralvenösen Katheter kommen für die parenterale Ernährung zur Anwendung und welche Komplikationen haben sie?

## **2 Material und Methoden**

Für die vorliegende Arbeit wurde eigens eine Datenbank aller Patienten mit chronischem Darmversagen und –insuffizienz der Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Universitätsmedizin Rostock erstellt.

### **2.1 Patienten**

Es wurden 50 Patienten mit parenteraler Ernährung auf Grund eines benignen oder malignen Darmversagens retrospektiv und prospektiv im Verlauf untersucht. Dabei wurden alle Patienten über die gastroenterologische Ambulanz für Darmversagen der Universitätsmedizin Rostock zwischen dem 1. April 2012 und dem 30. Juni 2018 gesehen. Um den Verlauf der parenteralen Ernährung beurteilen zu können, wurden nur Patienten eingeschlossen, die mehr als einmal in der Ambulanz und/oder auf der gastroenterologischen Station betreut wurden und eine parenterale Ernährung erhielten.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Anatomie in drei Gruppen eingeteilt, welche sich an den Anatomietypen nach Messing orientieren [6]. Die parenterale Ernährung wurde anhand der Zusammensetzung an den einzelnen Vorstellungszeitpunkten und im Verlauf analysiert, wobei die Erst- („FIRST“) und Letztvorstellung („LAST“) sowie der Zeitpunkt mit der maximalen parenteralen Ernährung („MAX“) ausgewertet wurden.

### **2.2 Vorgehen**

Die Grundlage dieser Arbeit beruht auf einer eigens angefertigten Datenbank, welche mittels MicrosoftAccess® 2010 angelegt wurde. Hierbei ermöglicht das Programm eine strukturierte Dateneingabe mittels Formularen und eine differenzierte Datenausgabe zur statistischen Analyse über Abfragen. Der Beginn der Aufzeichnungen startet mit der Erstdiagnose des Darmversagens oder mit der Erstvorstellung in der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock. Somit ist die Erkrankungsdauer zur Erstvorstellung sehr variabel ( $1869 \pm 2749$  Tage; Median 373 (0 – 11661 Tage)). Die Daten wurden regelmäßig aktualisiert und enden mit der letzten Vorstellung vor dem zweiten Stichtag (30. Juni 2018) oder mit dem Tag des Versterbens des Patienten (n = 3).

## **2.3 Quellen**

Die Daten wurden manuell in die angelegten Eingabeformulare von MicrosoftAccess® 2010 eingetragen und entstammten den Patientenakten der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock, dem elektronischen Patientenverwaltungssystem „SAP“ und den elektronischen und gedruckten Arztbriefen. Die Labordaten wurden aus der elektronischen Labordatenbank „Lauris“ in eine MicrosoftExcel®-Tabelle überführt, welche anschließend in die MicrosoftAccess®-Datenbank eingepflegt wurden.

## **2.4 Datenbankstruktur**

Die Datenbank wurde mittels MicrosoftAccess® 2010 angelegt und setzt sich aus Formularen, Tabellen und Abfragen zusammen, welche miteinander über Beziehungen verknüpft sind.

### **2.4.1 Tabellen**

Die Patientendaten wurden in folgenden Tabellen dokumentiert.

***tbl\_Patienten:*** Diese Tabelle enthält die unveränderbaren Stammdaten. Dazu zählen das Geschlecht, das Geburtsdatum und die zugrundeliegende Erkrankung für das Darmversagen/-insuffizienz. Alle Patienten sind mit einer Patienten-ID hinterlegt.

***tbl\_Status:*** Der Status der Erkrankung und der anatomische Status wurden in dieser Tabelle zusammengefasst. Die zugrundeliegende Erkrankung für das Darmversagen/-insuffizienz wurde um die pathophysiologischen Bedingungen für das Darmversagen nach den ESPEN-Kriterien von 2015 [2] ergänzt. Ebenso wurde das Datum der Erstdiagnose Darmversagen und der erstmaligen parenteralen Ernährung vermerkt. Da diese Daten nicht immer exakt in den vorliegenden Quellen dokumentiert waren, wurde, wenn nicht anders angegeben, das Datum der Erstdiagnose und der ersten parenteralen Ernährung auf 3 Monate nach der zugrundeliegenden resezierenden Operation gesetzt. Des Weiteren wurde die anatomische Situation mit Veränderungen am proximalen Gastrointestinaltrakt, Anastomosetypen nach Messing [6], Länge des Jejunums, Ileums und des gesamten Dünndarms ab dem Treitz'schen Band sowie das Vorhandensein des Kolons in prozentualen Anteilen nach Cummings [10], unabhängig von Kontinuität/Diskontinuität erfasst. Da es während des

Beobachtungszeitraumes zur Änderungen der Anatomie auf Grund von Operationen und Komplikationen kam, ist es möglich, dass ein Patient mehrere Status hat.

**tbl\_Visite:** Zum Status können eine oder mehrere Visiten zugeordnet werden, welche jeweils einer Vorstellung in der gastroenterologischen Abteilung entsprechen. Hierbei wurden die Art der Vorstellung (ambulant, stationär und teilstationär), mögliche anatomische Änderungen, mögliche Komplikationen, Vitalparameter, Größe, Gewicht und Art der Ernährung (parenterale oder keine parenterale Ernährung) erfasst. Der BMI wurde nach der Quetelet-Kaup-Formel in  $\text{kg}/\text{m}^2$  aus der Körpergröße und dem -gewicht errechnet.

**tbl\_Ernährung:** Die Ernährung jedes Patienten wurde zu jedem Visitenzeitpunkt erhoben. Festgehalten wurde das Körpergewicht, die Art der Ernährung, bei einer parenteralen Substitution die verwendeten Ernährungsbeutel (Standard oder Compounded), die Anzahl der Applikationstage pro Woche und die Applikationsmenge. Das Volumen wurde über die Applikationsmenge und -tage pro Tag berechnet. Die genaue Zusammensetzung der compoundeten Ernährungsbeutel wurde hinsichtlich ihres Gehalts an Aminosäuren, Glukose, Lipiden, Elektrolyten (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium, Phosphat, Zink) und des Acetat-Chlorid-Verhältnisses erfasst. Der Energiegehalt wurde anhand des physiologischen Brennwertes über die Energieträger errechnet. Der physiologische Brennwert wurde bei den Aminosäuren und der Glukose mit 4,1 kcal/g und bei den Lipiden mit 9,3 kcal/g berechnet [53]. Weiterhin wurde der Zusatz von Vitaminen und Spurenelementen vermerkt. Da einige Patienten verschiedene Ernährungsbeutel abwechselnd erhielten, wurde eine Ernährungsnummer (*tblErn\_ErnNr*) eingeführt, wodurch es möglich ist Details mehrerer Ernährungsnummern mit einer Visite zu verknüpfen.

Die Art des parenteralen Zuganges, seine Anzahl, Liegedauer, Prophylaxe, mögliche Komplikationen und Gründe für die Entfernung sind ebenfalls in dieser Tabelle enthalten.

**tbl\_parentErnährung:** Die genaue Zusammensetzung der Standard-Ernährungsbeutel ist in einer separaten Tabelle hinterlegt und wurde aus der jeweiligen Fachinformation entnommen.

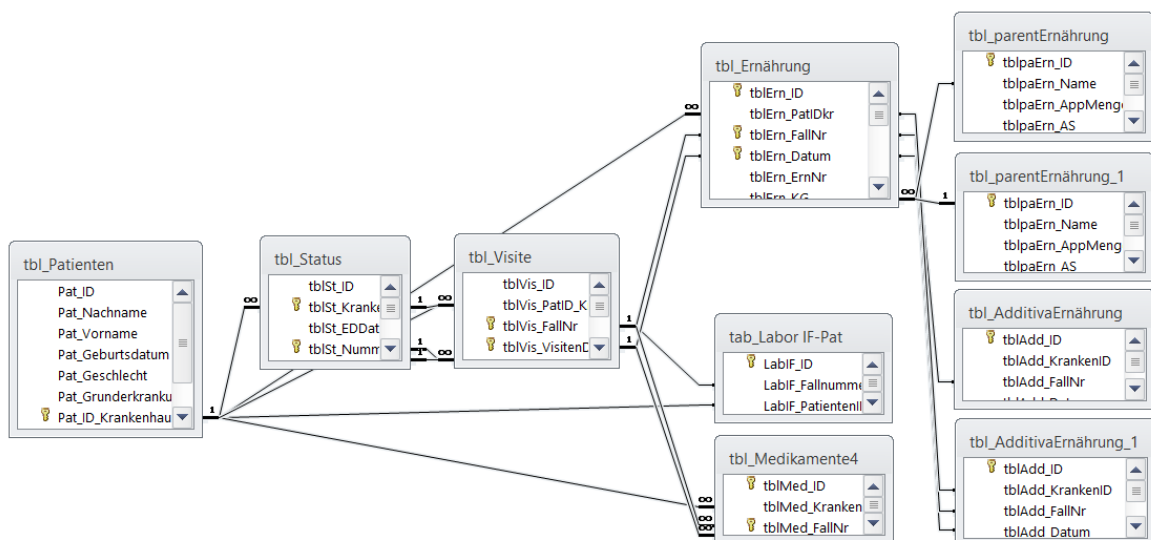
**tbl\_AdditivaErnährung:** Einige Patienten infundieren zu den Ernährungsbeuteln zusätzlich Flüssigkeit und Elektrolyte. Wie bei der Ernährung kann ein Patient mehrere verschiedene zusätzliche Infusionen parenteral erhalten. Die Zusammensetzung der Infusionen ist in einer

separaten Tabelle *tbl\_AddZusammensetzung* hinterlegt. Häufig werden zu den vorgefertigten Lösungen zusätzliche Elektrolyte hinzugefügt. Die mögliche Zugabe von Kalium und Kalzium wurde ebenfalls in der *tbl\_AdditivaErnährung* festgehalten.

**tbl\_Medikamente4:** Die eingenommenen Medikamente werden mit der Dosis und dem Einnahmeintervall registriert. Bei der Art der Medikamente wurde „andere“ von „KDS-spezifisch“ unterschieden. Als „KDS-spezifisch“ wurden die Medikamente klassifiziert, welche laut den S3-Leitlinien für Kurzdarmsyndrom spezifisch bei einem Kurzdarmsyndrom eingesetzt werden können. Dazu zählen Protonenpumpeninhibitoren, Gallensäurenbinder, Pankreasenzyme, peripher wirksame Opiate und GLP-2-Analoga [1] .

**tbl\_Labor IF-Pat:** Die extrahierten Labordaten aus der Laboratenbank „Lauris“ wurden über eine MicrosoftExcel®-Tabelle in die Datenbank eingepflegt und in eine anwendbare Formatierung umgeschrieben.

Die Tabellen sind untereinander mittels Beziehungen verknüpft um die Daten differenziert analysieren zu können (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Übersicht der Beziehungen zwischen den einzelnen Tabellen. Die Linien zeigen die festen Verknüpfungen an, dabei gibt es 1:1- (hier nicht ausgeschrieben) und 1:∞-Verknüpfungen. Die angezeigten Tabellen *tbl\_parentErnährung\_1* und *tbl\_AdditivaErnährung\_1* sind die ursprünglichen Tabellen *tbl\_parentErnährung* und *tbl\_AdditivaErnährung*, welche zur besseren Übersicht der Beziehungen doppelt angezeigt werden und somit mit dem Zusatz „\_1“ angezeigt werden.

## **2.4.2 Formulare**

Formulare sind in der Lage bei MicrosoftAccess® 2010 verschiedene Funktionen zu übernehmen. Sie können Daten sortiert anzeigen; diese können in den Formularen direkt bearbeitet und es können neue Daten eingegeben werden. Die Datenaktualisierung mit den verknüpften Tabellen erfolgt automatisiert.

Das Hauptformular *frm\_Patienten2* stellt die Benutzeroberfläche der Datenbank dar. Die Basis ist die Tabelle *tbl\_Patienten*. Die drei Unterformulare bestehen aus dem Formular *frm\_Status*, *frm\_Visite1* und *frm\_Ernährung* welche auf den jeweiligen Tabellen basieren. In das *frm\_Visite1* ist ebenfalls ein Unterformular für die Medikamente eingegliedert (*frm\_Medikamente4*).

## **2.4.3 Abfragen**

Abfragen ermöglichen eine präzise sortierte und gefilterte Datendarstellung für die Auswertung. Sie basieren auf Tabellen und/oder anderen Abfragen. Eine der sehr komplexen Abfragen stellt die Ernährung der Patienten detailliert da. In der Abfrage *qry\_gesErn\_C+S\_Detail* werden alle Ernährungen und zusätzlichen Infusionen mit möglichen Zusätzen zu den jeweiligen Visitedaten miteinander verrechnet, sodass eine genaue Zusammensetzung der parenteralen Substitution abgebildet wird. Ebenso erfolgt die Einordnung in die ESPEN-Kategorien von 2015 [2]. Diese Abfrage stellt die Grundlage für alle weiteren Abfragen dar, welche sich auf die Ernährungsdaten beziehen.

## **2.5 Untersuchte Parameter**

### **2.5.1 Zu Grunde liegenden Erkrankungen**

Die Ätiologie des Kurzdarmsyndrom wurde zum einen nach den zugrunde liegenden Erkrankungen für eine Resektion und zum anderen nach der pathophysiologischen Einteilung nach den ESPEN-Empfehlungen eingeteilt [2].

Bei den Grunderkrankungen wurde unterschieden zwischen Resektionen bzgl. einer Ischämie, auf Grund einer Komplikation nach einer Operation anderer Art, auf Grund eines Morbus Crohn, nach einem Ileus, einem Trauma oder nach einem Tumor. In gleicher Weise



können auch eine Schleimhauterkrankung oder eine Motilitätsstörung die Ursache für ein Darmversagen/-insuffizienz sein.

Beim pathophysiologischen Mechanismus des chronischen Darmversagens werden fünf Gruppen unterschieden: Kurzdarmsyndrom, intestinale Fisteln, intestinale Motilitätsstörung, mechanische Obstruktion und ausgedehnte Dünndarmschleimhauterkrankungen [2]. Einige Erkrankungen können nach ihrer Pathophysiologie in mehrere dieser Kategorien eingeordnet werden. Je nach Krankheitsausprägung wurde somit bei den einzelnen Patienten eine singuläre Pathophysiologie oder eine kombinierte Pathophysiologie als Grundlage für das Darmversagen/-insuffizienz angenommen.

Die zu Grunde liegende Erkrankung und die Pathophysiologie sind wichtig, da die verschiedenen Erkrankungen und Mechanismen im weiteren zeitlichen Verlauf des chronischen Darmversagens und der Darminsuffizienz unterschiedlichen Einfluss auf die qualitative und quantitative Resorptionskapazität des Darmes haben.

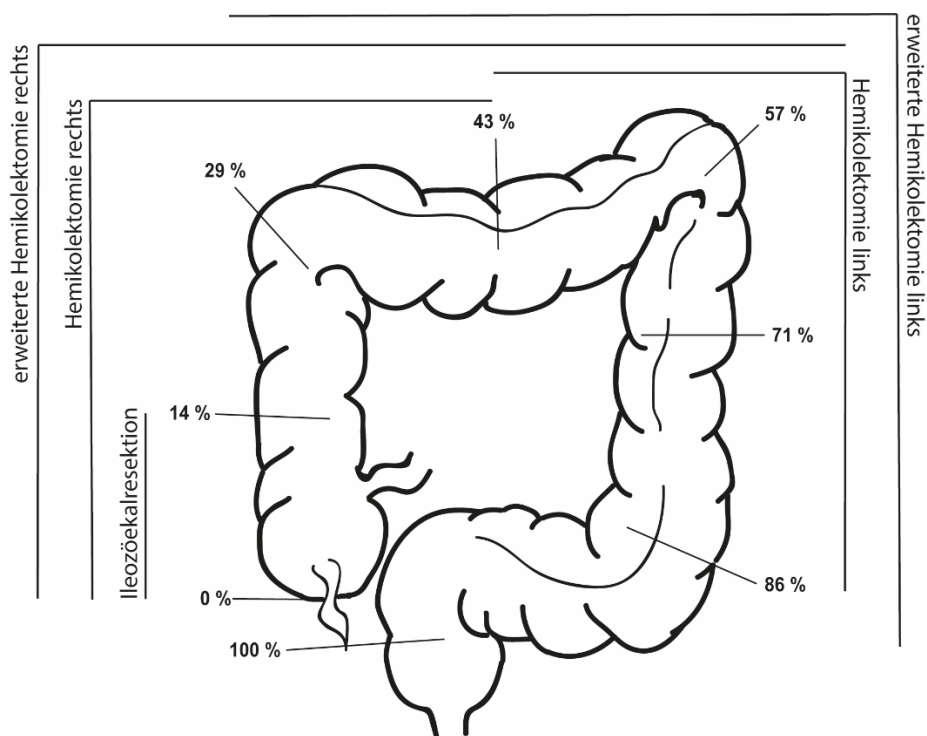
### **2.5.2 Body Mass Index**

Zur Beschreibung des Ernährungsstatus eines Patienten wurde der Body Mass Index (BMI in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) verwendet. Die dafür benötigten Parameter, Körpergröße und -gewicht, wurden aus den Ambulanzakten oder Arztbriefen entnommen. Wenn ein Patient keine parenterale Ernährung mehr benötigte, waren die Angaben des Gewichtes nur noch lückenhaft zu finden. So wurde das aktuelle Gewicht dem vorherigen als gleichgesetzt, wenn es als „stabil“ beschrieben wurde. Als Untergewichtig wird ein BMI von  $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ , als Normalgewichtig  $18,6 - 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ , als präadipös  $25,1 - 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  und  $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  als adipös angesehen [24].

### **2.5.3 Angaben zur Darmlänge und zur postoperativen Anatomie**

Arztbriefe und Operationsberichte bildeten die Grundlage für den anatomischen Status des Patienten. Operationen des proximalen Gastrointestinaltraktes, die verschiedenen Darmoperationen und Anastomosetypen wurden hieraus entnommen. Für die Vergleichbarkeit und zur statistischen Auswertung wurden die Patienten angelehnt an den Anastomosetyp in drei Gruppen eingeteilt. Patienten mit einer Typ-I-Anatomie (= Ileostomie) wurden als Gruppe 1, Patienten mit einer Typ-II-Anatomie (= Ileokolostomie) zu Gruppe 2 und Patienten mit einer Typ-III-Anatomie (= Jejunoleostomie), sowie Patienten ohne

Dünndarmresektionen zur Gruppe 3 zusammengefasst. Auch die verbliebenen Längen des Jejunums, Ileums und des gesamten Dünndarms ab dem Treitz'schem Band wurden aus den genannten Unterlagen entnommen. Die Längenangaben sind zwar in Zentimetern benannt, wurden von den Operateuren jedoch meist abgeschätzt und unterliegen damit Unschärfen. Die prozentualen Angaben zum verbliebenen Kolon beruhen auf der angegebenen Art der Resektionsoperationen und der Einteilung nach Cummings, der das gesamte Kolon in sieben Abschnitte a 14 % einteilt [10]. Wenn keine explizite Angabe bzgl. des Restkolons getroffen wurde, wurden anhand der Resektionsgrenzen bei den definierten Begriffen einer Hemikolektomie rechts/links, konventionell/erweitert in Kombination mit der Einteilung nach Cummings angenommen, dass bei einer Ileozökalresektion 14 % des Kolons, bei einer Hemikolektomie rechts 43 %, bei einer erweiterten Hemikolektomie rechts 57 %, bei einer Hemikolektomie links 43 %, bei einer erweiterten Hemikolektomie links 71 % und bei einer Proktokolektomie 100 % des Kolons reseziert wurden [10, 54, 55] (**Abbildung 3**). Ebenso wurden nicht in kontinuierlich stehende Darmanteile vermerkt, um die Möglichkeit einer späteren Kontinuitätswiederherstellung darzustellen.



**Abbildung 3:** Einteilung des Kolons in 7 Abschnitte nach Cummings in Kombination mit den Resektionsgrenzen bei einer Ileozökalresektion (14 %), Hemikolektomie rechts (43 %), erweiterte Hemikolektomie rechts (57 %), Hemikolektomie links (43 %) und erweiterter Hemikolektomie links (71 %) [10, 54, 55].

## **2.5.4 Parenterale Ernährung**

Die Angaben zur detaillierten Zusammensetzung der parenteralen Ernährung wurden aus den oben beschriebenen Quellen entnommen und hinsichtlich des physiologischen Brennwertes berechnet. Die Energie und die Energieträger (Glukose, Aminosäuren und Lipide) sind immer bezogen auf das Körpergewicht in kcal/kg/d bzw. g/kg/d und das Volumen in ml/d berechnet. Von den Elektrolyten wurde das Natrium differenziert betrachtet und analysiert. Die weiteren Elektrolyte wurden dokumentiert aber nicht explizit analysiert.

## **2.5.5 Klinische Klassifikation des chronischen Darmversagens**

Auf Grundlage der infundierten Energie und Volumens wird das chronische Darmversagen nach ESPEN in 16 verschiedenen Subgruppen eingeteilt. Dabei wird die Energiesubstitution in kcal/kg Körpergewicht angegeben und aufsteigend in die Stufen „A“ bis „D“ kategorisiert. Das Volumen wird abhängig von der Infusionsmenge in ml/d aufsteigend in die Stufen „1“ bis „4“ eingeordnet [2]. Um den Verlauf und die Veränderungen des Darmversagens beschreiben zu können, wurde eine zusätzliche Stufe in dieser Datenbank der ESPEN-Klassifikation hinzugefügt. Die Stufe „00“ beschreibt den Zustand der Entwöhnung von der parenteralen Ernährung, wenn keine Energie und keine Flüssigkeit/Elektrolyte mehr infundiert werden muss. Trotz der überarbeiteten Klassifikation auf acht Subgruppen von 2018 [5] wurde zugunsten der differenzierteren Einteilung die ursprünglich Einteilung von 16 Subgruppen in der Datenbank verwendet.

## **2.5.6 Intravenöse Zugänge**

Für eine parenterale Ernährung wird ein sicherer parenteraler Zugang benötigt. Die Zugänge wurden hinsichtlich ihrer Art (einlumig getunnelt, zweilumig getunnelt, Port oder zentralvenöser Katheter (= ZVK)) eingeteilt. Im Verlauf gab es sowohl Katheterwechsel innerhalb einer Art, als auch zu einer anderen Art. Untersucht wurden die Zugänge hinsichtlich ihrer Art, der Liegedauer, Grund zur Entfernung (elektiv vs. aufgrund von Komplikationen), Katheter-Komplikationen und Katheterprophylaxe. Die Komplikationen wurden unterteilt in Infektionen, mechanische Probleme, Blutungen und Thrombosen. Unter mechanische Komplikationen wurden alle Ereignisse registriert, die zu Benutzungsproblemen am Katheter führten. Darunter fielen sowohl Undichtigkeiten als auch

Probleme beim Anspülen des Katethers. Da sich diese teilweise im Verlauf als Verlegungen des Lumens aufgrund von Thrombosen herausstellten, war es hier nicht möglich eine exakte Grenze zuziehen.

### **2.5.7 Medikation**

Die Medikation der Patienten wurde nach der Einteilung in „KDS-spezifisch“ oder „andere“ betrachtet und ausgewertet. Da GLP-2-Analoga adaptionsfördernd wirken können, kommt diesen Medikamenten eine besondere Rolle zu und sie werden in der Auswertung im Hinblick der Dynamik der parenteralen Ernährung differenziert betrachtet.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die über Abfragen extrahierten Daten wurden zur statistischen Auswertung in das Programm IBM SPSS Statistics 25® übertragen und ausgewertet. Die Daten wurden sowohl als eine Einheit ausgewertet als auch aufgeteilt in die Anatomiegruppen. Um eine Vergleichbarkeit der zeitlich unterschiedlich langen Verläufe zu schaffen, wurden drei Analysezeitpunkte festgelegt. Als ersten Zeitpunkt wurde die Erstvorstellung bei der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock mit einer parenteralen Ernährung auf Grund eines Darmversagens festgesetzt („FIRST“). Der zweite Analysezeitpunkt ist der Zeitpunkt mit der maximalen parenteralen Substitution („MAX“). Dabei wurden alle Parameter der Ernährung einzeln betrachtet. Der letzte Zeitpunkt stellt die letzte Vorstellung vor dem 30.06.2018 in der Abteilung dar („LAST“). Die einzelnen Parameter waren zu den verschiedenen Zeitpunkten teilweise normalverteilt, teilweise nicht normalverteilt. Um die Ergebnisse überschaubar zu halten, wurden alle Parameter mittels nicht-parametrischer Tests für nicht-normalverteilte Stichproben ausgewertet, ebenso wurden immer der Median mit der dazugehörigen Spannweite (Minimum – Maximum) angegeben.

Die statistische Auswertung der quantitativen Veränderungen der parenteralen Ernährung und der ESPEN-Kategorien fand zu den oben genannten drei Zeitpunkten statt. Die Auswertung erfolgte als verbundene Stichproben mittels Friedman- und Wilcoxon-Test zu den drei Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“ und als unabhängige Stichproben im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander mittels Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Test statt. Als signifikant wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

Der BMI wurde im Hinblick auf die parenterale Ernährung als Verlaufs- und Outcome-Parameter betrachtet. Um den Einfluss der Energie, des Volumens und des Natriums auf den BMI zu untersuchen, wurden alle Patienten in Gruppen eingeteilt, die entweder eine Erhöhung dieser Parameter zwischen dem ersten und zweiten Analysezeitpunkt (zwischen „FIRST“ und „MAX“) hatten oder unverändert infundiert wurden. Die Parameter wurden als „unabhängig“ voneinander betrachtet. Die einzelnen Gruppen wurden jeweils paarweise gegenübergestellt und mittels Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die Veränderung des BMI zwischen den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX“ untersucht.

Die Katheter wurden vor allem im Vergleich zwischen einlumig getunnelten Kathetern und Ports deskriptiv ausgewertet. Zur Auswertung der einzelnen Parameter wurde die komplette Anzahl der Visiten mit der zugehörigen Dokumentation des Katheters („Kathetervisiten“) betrachtet, um einer möglichen Verzerrung, durch eine deutlich höhere Anzahl einer einzelnen Katheterart, der Möglichkeit für mehrere Komplikationen an einem Katheter und der möglichen Bestückung mit verschiedenen Ernährungen entgegenzuwirken. Da die verschiedenen Faktoren nur nominalskaliert sind erfolgte die statistische Auswertung bzgl. der Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ), als signifikant wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

Die medikamentöse Therapie wurde im Hinblick auf die Gabe von GLP-2-Analoga ausgewertet. In der Auswertung der parenteralen Ernährung der gesamten Kohorte wurden die Patienten mit einem GLP-2-Analagon sowohl als Teil der Kohorte, als auch gesondert als eigene Untergruppe betrachtet, da die Anwendung von GLP-2-Analoga eine ausgeprägte Wirkung auf die Resorptionskapazität des Darmes hat [15, 47].

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde das Graphikprogramm Origin 2018b® in Kombination mit dem Adobe Illustrator 2021® verwendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Ätiologie des chronischen Darmversagens

Der M. Crohn stellte mit 16 Patienten (32%) die häufigste zu Grunde liegende Erkrankung dar, gefolgt von Komplikationen nach Operationen anderer Art mit neun Patienten (18%), Ischämie mit sieben Patienten (14%), Resektion nach Tumor bei sechs Patienten (12%), jeweils fünf Patienten (10%) mit einer Resektion nach einem Ileus und auf Grund einer Schleimhauterkrankung und jeweils ein Patient (2%) mit einer Resektion nach einem Trauma und einer Motilitätsstörung. Betrachtet man die Pathophysiologie nach ESPEN [2], hatten 27 Patienten (54%) ein reines Kurzdarmsyndrom (KDS), 20 Patienten (40%) eine multifaktorielle Pathophysiologie, zwei Patienten (4%) eine Schleimhauterkrankung des Dünndarms (ESBMD) und ein Patient (2%) eine mechanischen Obstruktion (MO). Die multifaktoriellen Pathophysiologien beinhalteten immer ein Kurzdarmsyndrom. Bei neun Patienten (45%) in Kombination mit einem Fistelleiden (IF), bei fünf Patienten (25%) in Kombination mit einer mechanischen Obstruktion, bei vier Patienten (20%) mit einer Schleimhauterkrankung des Dünndarms, jeweils ein Patient (5%) in Kombination mit einem Fistelleiden und einer mechanischen Obstruktion bzw. eine mechanische Obstruktion mit einer Schleimhauterkrankung kombiniert.

**Tabelle 3** zeigt die Grunderkrankungen und Pathophysiologie aufgeteilt nach den Gruppen.

	<b>Gruppe 1</b> Ileostomie	<b>Gruppe 2</b> Ileokolostomie	<b>Gruppe 3</b> Jejunioileostomie + nicht operiert
<b>n (männlich/weiblich)</b>	27 (16/11)	16 (5/11)	7 (3/4)
<b>Alter [Jahre]</b>	52 ± 15 ;53 (21 – 73)	55 ± 14; 51,5 (34 – 80)	59 ± 17; 62 (31 – 80)
<b>Grunderkrankung</b>	<b>Ischämie</b>	3 (11,1%)	4 (25%)
	<b>Komplikation nach OP anderer Art</b>	6 (22,2%)	3 (18,8%)
	<b>M. Crohn</b>	11 (40,7%)	5 (31,3%)
	<b>Resektion nach Ileus</b>	2 (7,4%)	1 (6,3%)
	2 (28,6%)	2 (28,6%)	0

	<b>Resektion nach Trauma</b>	1 (3,7%)	0	0
	<b>Resektion nach Tumor</b>	3 (11,1%)	3 (18,8%)	0
	<b>Schleimhautrekrankung</b>	1 (3,7%)	0	4 (57,1%)
	<b>Motilitätsstörung</b>	0	0	1 (14,3%)
<b>Pathophysiologie</b>	<b>KDS</b>	15	10	2
	<b>MO</b>	0	1	0
	<b>ESBMD</b>	0	0	2
	<b>Kombiniert</b>	12	5	3
	KDS + IF	7	2	0
	KDS + IF + MO	1	0	0
	KDS + MO	2	1	2
	KDS + ESBMD	2	2	0
	KDS + MO + ESBMD	0	0	1

**Tabelle 3:** Ätiologie des chronischen Darmversagens eingeteilt nach den Anatomiegruppen 1 bis 3. In der Gruppe 3 sind sowohl Patienten mit einer Jejunostomie, als auch Patienten ohne Dünndarmresektion. (KDS = Kurzdarmsyndrom; MO = mechanische Obstruktion; ESBMD = „Extensive small bowel mucosal disease“/Schleimhautrekrankung des Dünndarms; IF = intestinale Fistel)

### **3.2 Anatomie, Operationen und typwechselnde Operationen**

Auf Grundlage der Anastomosetypen nach Messing [6] wurden die Patienten in drei Anatomiegruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 (n = 27) beinhaltet den Anastomosetyp I mit einem Dünndarmstoma, die Gruppe 2 (n = 16) beinhaltet den Anastomosetyp II mit einer Jejunokolostomie und die Gruppe 3 (n = 7) enthält Patienten mit dem Anastomosetyp III (n = 2) einer Jejunostomie plus Patienten mit einem chronischen Darmversagen ohne ausgedehnte intestinale Resektionen (n = 5). **Tabelle 4** zeigt die anatomischen Verhältnisse der Patienten zum Zeitpunkt „FIRST“ aufgeteilt nach den Gruppen 1 bis 3. Sechs Patienten hatten einen veränderten proximalen Gastrointestinaltrakt worunter zwei Resektion nach Billroth I und eine nach Billroth II, eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, eine klassische Pankreaskopfresektion nach Whipple und eine Ösophagojejunostomie zusammengefasst wurden. Im Median bestand eine Dünndarmlänge von 100 cm (0 – 240

cm; n = 28) zum Zeitpunkt „FIRST“. Zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dünndarmlänge (Kruskal-Wallis-Test: p = 0,074). Von den 28 Patienten bei denen die Dünndarmlänge bekannt war hatten fünf Patienten (ein Patient in Gruppe 1 und vier Patienten in Gruppe 2) ein Ultrakurzdarmsyndrom mit einer Dünndarmlänge < 50 cm (10 cm [0 – 40 cm]). Im Median hatten alle Patienten 71 % Kolon (0 – 100 %, n = 43), Patienten der Gruppe 1 haben laut Definition kein Kolon in Kontinuität. Daher beziehen sich die Werte in Gruppe 1 auf das verbliebende Restkolon, welches nicht in Kontinuität stand, jedoch potentiell durch eine rekonstruktive Chirurgie wieder in Kontinuität gebracht werden könnte. Drei Patienten der Gruppe 1 besaßen kein Restkolon, bei sieben Patienten war die Länge des verbliebenden Restkolons unbekannt. Erwartungsgemäß haben Gruppe 3-Patienten signifikant mehr Kolon als das potentiellen Restkolon der Gruppe 1-Patienten und das Restkolon der Gruppe 2-Patienten (Mann-Whitney-U-Test: p < 0,01; p < 0,001).

	Alle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<b>Veränderter proximaler GI-Trakt [Anzahl]</b>	6	3 (11,1%)	0	3 (42,9%)
<b>Dünndarm [cm]</b>	100 (0 – 240) n = 28	100 (0 – 240) n = 17	55 (10 – 170) n = 10	185 (185) n = 1
<b>Kolon [%]</b>	71 (0 – 100) n = 43	Potentiell 72 (29 - 100) n = 17; 3 kein Kolon; 7 unbekannt;	57 (29 - 100) n = 16	100 (70 – 100) n = 7
<b>Rektum</b>	38	Potentiell 17 (63%)	14 (87,5%)	7 (100%)

**Tabelle 4:** Anatomische Verhältnisse zum Zeitpunkt „FIRST“ aufgeteilt in die drei Gruppen.

Während des Beobachtungszeitraums gab es 23 Statusänderungen bei 18 verschiedenen Patienten (36%). Eine Statusänderung trat bei einer erneuten Operation mit und ohne Anastomosetyp-Wechsel und Änderungen in der Pathophysiologie unter anderem bei neu



aufgetretenen oder behandelten Fisteln oder Stenosen auf. Elf Patienten (22%), welche alle der Gruppe 1 angehörten, wechselten auf Grund rekonstruktiver Operationen die Anatomiegruppe. Vier Patienten bekamen eine Typ-II-Anastomose und sieben Patienten eine Typ-III-Anastomose.

### **3.3 Beobachtungszeitraum und Zeitverlauf**

Insgesamt wurden alle Patienten im Median für 596 Tage (41 – 2016 Tage) beobachtet. Dabei lag im Median 92 Tage (0 – 11733 Tage) zwischen der Diagnose Darminsuffizienz und dem Beginn mit einer parenteralen Substitution, folglich definitionsgemäß dem Übergang in ein chronisches Darmversagen. Zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Beobachtungsdauer oder Erkrankungsdauer bis zur ersten parenteralen Ernährung (**Tabelle 5**).

37 Patienten (22 Gruppe 1-, elf Gruppe 2- und vier Gruppe 3-Patienten) wurden von anderen Institutionen an die Universitätsmedizin Rostock überwiesen und erhielten somit vor dem Zeitpunkt „FIRST“ eine parenterale Ernährung, im Median 288 Tage (3 – 6202, n = 37).

Wie erwartet wurde der maximale BMI zeitlich nach der maximalen parenteralen Ernährung erreicht. Hieraus ergibt sich eine Zeitdifferenz zwischen dem Zeitpunkt der maximalen parenteralen Ernährung („MAX<sub>PS</sub>“) und „LAST“ und dem Zeitpunkt des maximalen BMI („MAX<sub>BMI</sub>“) und „LAST“. Bei zehn von 50 Patienten zeigte sich der BMI zum Zeitpunkt „LAST“ weiter steigend. In den übrigen 40 Patienten wurde der BMI nach seinem maximalen Wert „MAX<sub>BMI</sub>“ im Median über 361 Tage (7 – 1606 Tage; n = 40) weiter verfolgt und zeigte dabei erwartungsgemäß eine abnehmende Tendenz, im Vergleich zum BMI an Zeitpunkt „FIRST“ aber noch eine signifikante Steigerung, bei drei Patienten war das Gewicht zum Zeitpunkt „LAST“ unbekannt (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ , n = 37). Zusammengefasst zeigen die Daten, dass der BMI ausreichend lang nach dem Zeitpunkt „MAX<sub>BMI</sub>“ nachverfolgt wurde, um ihn als stabil oder steigend, und nicht als langfristig fallend bezeichnen zu können (in der gesamten Kohorte 253,5 Tage).

	Alle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
n	50	27	16	7
Beobachtungszeitraum [d]	596 (41 – 2016)	637 (91 – 1995)	679 (41 – 2016)	505 (77 – 1310)
Zeit der Erkrankung vor der ersten PS [d]	92 (0 – 11733)	92 (0 – 8036)	92 (0 – 8544)	91 (0 – 11733)
PS vor FIRST [d] <sup>1</sup>	288 (3 – 6202) n = 37	287,5 (10 – 5108) n = 22	409 (0 – 6202) n = 11	490 (26 – 1162) n = 4
FIRST bis MAX [d] <sup>2</sup>				
PS <sup>3</sup>	18 (0 – 982)	28 (0 – 982)	18 (0 – 447)	0 (0 – 302)
BMI <sup>4</sup>	236 (0 – 1806)	280 (0 – 1645)	172 (0 – 1806)	147 (0 – 365)
MAX bis LAST [d] <sup>2</sup>				
PS <sup>3</sup>	512,5 (0 – 1864)	507 (0 – 1864)	631,5 (0 – 1829)	463 (77 – 1008)
BMI <sup>4</sup>	253,5 (0 – 1606)	203 (0 – 1606)	283,5 (0 – 826)	140 (0 – 1310)

**Tabelle 5:** Zeitverlauf anhand der Zeitpunkte „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. Angegeben ist der Median (Minimum – Maximum).

<sup>1</sup> 37 Patienten wurden von anderen Instituten zu uns überwiesen und erhielten schon eine parenterale Ernährung (angegeben als PS vor „FIRST“). Alle anderen angegebenen Daten schließen die 13 Patienten, welche an der Universitätsmedizin Rostock ihre erste parenterale Ernährung erhielten, mit ein.

<sup>2</sup> Bei einigen Patienten wurde der Zeitpunkt der maximalen parenteralen Ernährung schon am Zeitpunkt „FIRST“ registriert, sodass sich ein Intervall von Null Tagen zwischen „FIRST“ und „MAX“ ergibt, ebenfalls zeigte sich dies in einigen Fällen zwischen „MAX“ und „LAST“.

<sup>3</sup> Wenn Energie, Volumen oder Natrium zu unterschiedlichen Zeiten geändert wurden, wurde der durchschnittliche Zeitpunkt verwendet.

<sup>4</sup> Der maximale BMI konnte nach der maximalen parenteralen Ernährung aufgezeichnet werden; als Ergebnis aus der Zeitverschiebung ist der Zeitraum zwischen maximaler parenteraler Ernährung und „LAST“ länger als der Zeitraum zwischen dem maximalen BMI und „LAST“.

(PS = parenterale Substitution)

37 Patienten (22 Gruppe 1-, 11 Gruppe 2- und 4 Gruppe 3-Patienten) wurden von anderen Institutionen an die Universitätsmedizin Rostock überwiesen und erhielten somit vor dem Zeitpunkt „FIRST“ eine parenterale Ernährung, im Median 288 Tage (3 – 6202, n = 37). Bei vielen dieser Patienten musste die parenterale Substitution basierend auf einem insuffizienten Urinvolumen oder aufgrund des Gewichtsverlaufes intensiviert werden. In dieser Gruppe von 37 Patienten wurde bei elf die Energie-, bei 15 die Volumen- und bei 18 die Natriumsubstitution erhöht. Zum Zeitpunkt „FIRST“ erhielten 18 Patienten eine Substitution mittels compoundeten Ernährungsbeutel. Nach Anpassung der parenteralen Ernährung waren es 22 Patienten. Nach dem Zeitpunkt „MAX“ war es möglich in 30 der 37 Patienten die Energie-, in 32 die Volumen- und in 29 die Natriumsubstitution zu reduzieren.

13 Patienten erhielten an der Universitätsmedizin Rostock ihre erste parenterale Ernährung (fünf Gruppe 1-, fünf Gruppe 2- und drei Gruppe 3-Patienten). Während des Beobachtungszeitraumes wurde die Energie- in zwei, die Volumen- in drei und die Natriumsubstitution in sechs Patienten erhöht. Nach dem Zeitpunkt „MAX“ war es möglich in neun der 13 Patienten die Energie- und in elf Patienten sowohl die Volumen- als auch die Natriumsubstitution zu reduzieren. (**Tabelle 6**)

	FIRST			MAX	LAST
	Alle (n = 50)	neu gestartete PS (n = 13)	existierende PS (n = 37)		
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	20,3 (13,4 – 30,1)	19,3 (13,4 – 23,2)	20,4 (18,9 – 30,1)	22,4 (16,6 – 33,4)	21,9 (16,2 – 36)
<b>Patienten mit BMI &lt; 18.5 kg/m<sup>2</sup></b> [n]	18	6	12	5	6
<b>Energie</b> [kcal/kg/d]	24 (0 – 39)	22 (0 – 35)	25 (0 – 39)	26 (0 – 39)	8,5 (0 – 33)
<b>Aminosäuren</b> [g/kg/d]	0.97 (0 – 1,87)	0,94 (0 – 1,56)	1.1 (0 – 1,87)	1,12 (0 – 1,87)	0,39 (0 – 1,53)
<b>Glukose</b> [g/kg/d]	2.83 (0 – 5)	2.35 (0 – 3,85)	2.98 (0 – 5)	3,03 (0 – 5,26)	0,96 (0 – 4,46)
<b>Lipide</b> [g/kg/d]	0.89 (0 – 1,56)	0.86 (0 – 1,56)	0.9 (0 – 1,49)	0,95 (0 – 1,56)	0,37 (0 – 1,45)
<b>Volumen</b> [ml/d]	1985 (528 – 7500)	1500 (845 – 4477)	2000 (528 – 7500)	2477 (528 – 7500)	1000 (0 – 3300)
<b>Natrium</b> [mmol/d]	128,5 (11 – 728)	134 (34 – 510)	120 (11 – 728)	203 (21 – 728)	74,5 (0 – 350)
<b>Infusionstage pro Woche</b>	7 (2 – 7)	7 (3 – 7)	7 (2 – 7)	7 (3 – 7)	5 (0 – 7)

**Tabelle 6:** Zusammensetzung der parenteralen Ernährung zu den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“ in der gesamten Kohorte. Zum Zeitpunkt „FIRST“ wurde in der Kohorte zwischen Patienten die in Rostock neu mit der parenteralen Ernährung starteten und Patienten welche schon eine existierende parenterale Ernährung mitbrachten unterschieden. Angegeben ist der Median (Minimum – Maximum).

## **3.4 Zusammensetzung der parenteralen Ernährung**

### **3.4.1 Darreichungsformen der parenteralen Ernährung**

An „FIRST“ erhielten 25 Patienten (50%) einen Standard-Ernährungsbeutel, 24 Patienten (48%) einen compoundeten Ernährungsbeutel und ein Patient (2%) sowohl einen Standard- als auch einen compoundeten Ernährungsbeutel im Wechsel. Zusätzlich erhielten 19 Patienten (38%) zusätzliche Infusionen, 13 mit Standard-Beutel und sechs mit compoundetem Beutel. Das Volumen der zusätzlichen Infusionen betrug im Median 1000 ml (0 – 5000 ml; n = 19) und der Energiegehalt 0 kcal/d (0 – 200 kcal/d; n = 19).

Die **Tabelle 7** zeigt die detaillierte Zusammensetzung der parenteralen Ernährung aufgeschlüsselt nach den unterschiedlichen Ernährungsbeuteln zu „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. An „FIRST“ und „MAX“ gab es jeweils einen Patienten, der einen Standard- und einen compoundeten Ernährungsbeutel abwechselnd erhielt, dieser Patient wurde in der unteren Tabelle nicht mit eingeschlossen. Bei „LAST“ fehlen ebenso die Patienten, welche von der parenteralen Ernährung entwöhnt wurden (n = 13). Bei „FIRST“ war die Verwendung von Standard-Beuteln gegenüber compoundeten Ernährungsbeuteln gleich verteilt, während im Verlauf die Verwendung von compoundeten Ernährungsbeuteln überwiegt. Bei der Verwendung eines Standard-Ernährungsbeutels infundiert jeder zweite Patient (sowohl bei „FIRST“ als auch bei „LAST“) zusätzliche Infusionen, während es bei einem compoundeten Ernährungsbeutel nur jeder 4. bis 5. Patient ist. Interessanterweise wurde mittels compoundeten Ernährungsbeutel signifikant mehr Volumen, Natrium und Kalium an „FIRST“ und „MAX“ infundiert, während sich bei „LAST“ nur noch ein Unterschied im Kalium- und Kalziumgehalt zeigte, jedoch ist zu berücksichtigen, dass die angegebene Zusammensetzung mit den Inhaltsstoffen der möglichen zusätzlichen Infusionen verrechnet ist und somit aufzeigt was die Patienten insgesamt infundiert bekamen.

		<b>Standard</b>	<b>Compoundeten</b>	<b>P-Wert</b>
<b>n</b>		<b>25</b>	<b>24</b>	
<b>FIRST</b>	<b>Volumen [ml/d]</b>	1486 (527,5 - 7500)	2500 (1000 – 6200)	<b>&lt; 0,01</b>
	<b>Energie [kcal/kg/d]</b>	20 (3 – 39)	24 (0 – 39)	0,826
	<b>Aminosäuren</b>	0,92 (0 – 1,87)	0,97 (0 – 1,63)	0,542

	[g/kg/d]			
	Glukose [g/kg/d]	2,98 (0,48 – 4,81)	2,73 (0 – 5)	0,660
	Lipide [g/kg/d]	0,72 (0 – 1,34)	0,92 (0 – 1,56)	0,674
	Natrium [mmol/d]	70 (11 – 334)	210 (80 – 728)	< <b>0,001</b>
	Kalium [mmol/d]	30 (4 - 98)	88,5 (6 – 125)	< <b>0,001</b>
	Kalzium [mmol/d]	3 (0,71 – 12,9)	6 (3 – 12,6)	< <b>0,01</b>
	Magnesium [mmol/d]	5 (1,25 – 10,6)	6 (4 – 11)	0,127
	Phosphat [mmol/d]	13 (0 – 40)	20 (0 – 50)	0,05
	Zink [mmol/d]	0,04 (0 – 0,08)	0,095 (0 – 0,25)	< <b>0,05</b>
	Zusätzliche Infusionen [n]	13	6	0,05
	<b>n</b>	<b>20</b>	<b>29</b>	
<b>MAX</b>	Volumen [ml/d]	1781,5 (527,5 - 7500)	2500 (1000 – 6200)	< <b>0,05</b>
	Energie [kcal/kg/d]	27 (8 – 39)	26 (0 – 39)	0,661
	Aminosäuren [g/kg/d]	1,24 (0,39 – 1,87)	1,1 (0 – 1,8)	0,542
	Glukose [g/kg/d]	3,09 (0,98 – 4,81)	3 (0 – 5,26)	0,597
	Lipide [g/kg/d]	0,96 (0,29 – 1,34)	0,95 (0 – 1,56)	0,654
	Natrium [mmol/d]	122,5 (21 – 334)	270 (80 – 728)	< <b>0,01</b>
	Kalium [mmol/d]	51 (16 - 206)	100 (20 – 200)	< <b>0,01</b>
	Kalzium [mmol/d]	5,73 (1,36 – 12,85)	6 (4 – 12,6)	0,275
	Magnesium [mmol/d]	7,5 (2,66 – 11,85)	7 (4 – 11)	0,87
	Phosphat [mmol/d]	19 (6 – 40)	20 (0 – 50)	0,294
	Zink [mmol/d]	0,045 (0,02 – 0,2)	0,1 (0 – 0,25)	0,069
	<b>n</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	
<b>LAST</b>	Volumen [ml/d]	1204,5 (352,14 – 2589,29)	1400 (371,43 – 3300)	0,472
	Energie [kcal/kg/d]	13 (0 – 33)	13,5 (0 – 33)	0,988
	Aminosäuren [g/kg/d]	0,59 (0 – 1,53)	0,61 (0 – 1,14)	0,892
	Glukose [g/kg/d]	1,46 (0 – 3,82)	1,4 (0 – 4,46)	0,867
	Lipide [g/kg/d]	0,5 (0 – 1,15)	0,58 (0 – 1,45)	0,725

<b>Natrium [mmol/d]</b>	69 (14 – 185)	124,5 (23 – 350)	0,056
<b>Kalium [mmol/d]</b>	27 (4 – 173)	42 (17 – 180)	<b>0,049</b>
<b>Kalzium [mmol/d]</b>	2,57 (0,89 – 7,87)	5,5 (1,71 – 10)	<b>0,006</b>
<b>Magnesium [mmol/d]</b>	4,29 (1,25 – 8,57)	5,86 (1,71 – 9,8)	0,098
<b>Phosphat [mmol/d]</b>	9,9 (0 – 22,5)	14,64 (0 – 25)	0,276
<b>Zink [mmol/d]</b>	0,03 (0 – 0,069)	0,044 (0 – 0,2)	0,636
<b>Zusätzliche Infusionen [n]</b>	7	4	0,152

**Tabelle 7:** Differenzierte Zusammensetzung der parenteralen Ernährung in Standard- und compoundeten Ernährungsbeuteln zu den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. Die jeweilige Zusammensetzung der möglichen zusätzlichen Infusionen ist in der differenzierten Aufschlüsselung der einzelnen Komponenten mit verrechnet. Angegeben ist der Median (Minimum – Maximum). Die Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet, hierbei zeigt  $p < 0,05$  einen signifikanten Unterschied an.

Bei der Verteilung der Darreichungsformen auf die drei Gruppen zeigte sich, dass Gruppe 1-Patienten überwiegend compoundete Ernährungsbeutel erhielten (63 % an „FIRST“, 70 % an „MAX“ und 72 % an „LAST“), während Gruppe 2-Patienten überwiegend Standard-Ernährungsbeutel erhielten (69 % an „FIRST“, 56 % an „MAX“ und 69 % an „LAST“). Zum Zeitpunkt „MAX“ zeigte sich etwa ein ausgewogenes Verhältnis von compoundeten zu Standard-Ernährungsbeuteln bei Gruppe 2- (44:56 %) und 3-Patienten (43:57 %). Nur bei Gruppe 3-Patienten wechselt das Verteilungsverhältnis der Darreichungsformen von Standard- zu compoundeten Beuteln zum Zeitpunkt „LAST“ (Standard-Ernährungsbeutel an „FIRST“ 71 %, an „MAX“ 57 % und an „LAST“ 17 %).

19 Patienten (zwölf Gruppe 1, sechs Gruppe 2 und einer Gruppe 3) (38%) erhielten am Zeitpunkt „FIRST“ zusätzliche Infusionen, 13 mit Standard- und sechs mit compoundetem Beutel. Das Volumen der zusätzlichen Infusionen betrug im Median 1000 ml (0 – 5000 ml;  $n = 19$ ) und der Energiegehalt 0 kcal/d (0 – 200 kcal/d;  $n = 19$ ). Von den zwölf Gruppe 1-Patienten erhielten jeweils sechs Patienten einen Standard- bzw. compoundeten Ernährungsbeutel. Im Median erhielten die Patienten mit Standard-Ernährungsbeutel 1000 ml/d Volumen zusätzliche Infusion (1000 – 5000 ml/d;  $n = 6$ ) und keine zusätzliche

Energiesubstitution [0 kcal/d (0 – 200 kcal/d; n = 6)] während die sechs Patienten mit compoundetem Ernährungsbeutel 571 ml/d Volumen zusätzliche Infusion (0 – 4000 ml/d; n = 6) und keine zusätzliche Energiesubstitution erhielten. Die sechs Patienten der Gruppe 2 wurden alle mittels Standard-Ernährungsbeutel ernährt und erhielten im Median 786 ml/d zusätzliche Volumen- (20 – 2000 ml/d) und 0 kcal/d zusätzliche Energiesubstitution (0 – 143 kcal/d). Der eine Patient der Gruppe 3 wurde ebenfalls mittels Standard-Ernährungsbeutel ernährt und erhielt mittels zusätzlicher Infusion 500 ml/d Volumensubstitution ohne zusätzlichen Energiegehalt.

Zum Zeitpunkt „LAST“ erhielten elf Patienten (sechs Gruppe 1 und fünf Gruppe 2) zusätzlich zur parenteralen Ernährung zusätzliche Infusionen mit einem medianen Volumen von 643 ml/d (20 – 1000 ml/d) und 0 kcal/d (0 – 200 kcal/d). Von den sechs Patienten der Gruppe 1 erhielten jeweils drei Patienten einen Standard- bzw. compoundeten Ernährungsbeutel. Im Median erhielten die Patienten mit Standard-Ernährungsbeutel 714 ml/d Volumen zusätzliche Infusion (429 – 1000 ml/d) und keiner eine zusätzliche Energiesubstitution, während die drei Patienten mit compoundetem Ernährungsbeutel 643 ml/d Volumen zusätzliche Infusion (20 – 1000 ml/d) und im Median auch keine zusätzliche Energiesubstitution erhielten [0 kcal/d (0 – 200 kcal/d)]. Von den fünf Patienten der Gruppe 2 erhielten vier Patienten einen Standard-Ernährungsbeutel mit 337 ml/d Volumen zusätzlicher Infusion (20 – 1000 ml/d) und keiner eine zusätzliche Energiesubstitution [0 kcal/d (0 – 29 kcal/d)], während der eine Patient mit compoundetem Ernährungsbeutel 1000 ml/d Volumen zusätzliche Infusion ohne zusätzliche Energiesubstitution erhielt.

### **3.4.2 Quantitative Veränderungen der parenteralen Ernährung**

Passend zur Pathophysiologie war die Intensität der parenteralen Substitution in den drei Gruppen signifikant unterschiedlich. Um entlang des Zeitverlaufes eine Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde die parenterale Ernährung nach den Anatomiegruppen stratifiziert ausgewertet. Die gesamte parenterale Substitution setzt sich hauptsächlich durch die Ernährungsbeutel zusammen und in einem kleinen Umfang durch die zusätzlichen Infusionen. In der Auswertung sind diese beiden Komponenten addiert. Patienten mit einer Operation, die einen Wechsel der Anatomiegruppe zur Folge hatte, sind in den Grafiken rot gekennzeichnet, ebenso Patienten die mit einem GLP-2-Analogon behandelt wurden (siehe



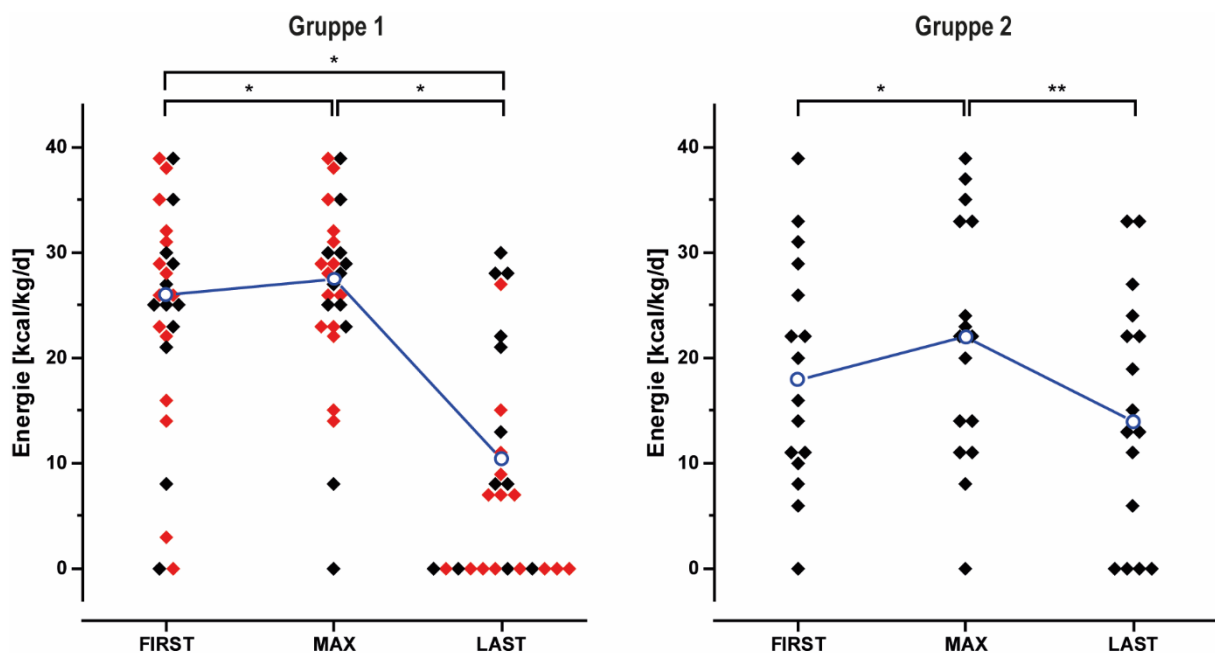
Abbildungen 4 bis 9). Der Median des letzten Zeitpunktes bezieht sich immer auf die Patienten, die keinen Gruppenwechsel erfuhren und keine Therapie mit einem GLP-2-Analogon erhielten. In der Berechnung der Unterschiede sind ebenfalls die Werte der Patienten mit Gruppenwechsel oder mit Therapie eines GLP-2-Analogon ausgeschlossen worden, wenn der letzte Zeitpunkt beteiligt war. Auf Grund der geringen Anzahl von Gruppe 3-Patienten (n = 7) sind deren Ergebnisse nicht einzeln grafisch dargestellt.

### 3.4.3 Energiesubstitution

Die Energiesubstitution betrug zum Zeitpunkt „FIRST“ bei allen Patienten im Median 24 kcal/kg/d (0 – 39 kcal/kg/d). Bei 13 Patienten (fünf Gruppe 1, sechs Gruppe 2 und zwei Gruppe 3) wurde die Energiesubstitution im Median um 9 kcal/kg/d (3 – 20 kcal/kg/d) erhöht, sodass alle Patienten zum Zeitpunkt „MAX“ im Median mit 26 kcal/kg/d (0 – 39 kcal/kg/d) infundiert wurden. Während der anabolen Zunahme des Körpergewichtes und der Muskelmasse, sowie durch physiologische Adaptation und rekonstruktive Chirurgie konnte im Verlauf nach „MAX“ die Energiesubstitution auf 8,5 kcal/kg/d (0 – 33 kcal/kg/d) gesenkt werden. Lässt man die Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Patienten mit einer GLP-2-Analoga-Therapie außer Betracht, konnte die Energiesubstitution auf 13 kcal/kg/d (0 – 33 kcal/kg/d; n = 35) gesenkt werden.

Die Gruppe 1-Patienten (n = 27) bekamen an „FIRST“ 26 kcal/kg/d (0 – 39 kcal/kg/d) infundiert (**Abbildung 4**, links). In fünf Patienten wurde die Energiesubstitution um 13 kcal/kg/d (3 – 20 kcal/kg/d) erhöht, dadurch ergab sich eine signifikante Erhöhung zum Zeitpunkt „MAX“ mit 28 kcal/kg/d (0 – 39 kcal/kg/d). Anschließend konnte die Energiesubstitution signifikant auf nur noch 7 kcal/kg/d (0 – 30 kcal/kg/d) zum Zeitpunkt „LAST“ reduziert werden. Unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogon wurden am Zeitpunkt „LAST“ 10,5 kcal/kg/d (0 – 30 kcal/kg/d, n = 12) infundiert. Vier Patienten ohne rekonstruktive Chirurgie benötigten zum Zeitpunkt „LAST“ keine Energiesubstitution mehr. Von diesen bekamen drei Patienten noch Elektrolyt- und Volumensubstitution, einer erlangte die vollständige orale Autonomie. Dieser Patient mit einer Typ-I-Anatomie wurde auf Grund eines Tumors reseziert und besaß noch ca. 120 cm Dünndarm.

Die Patienten der Gruppe 2 bekamen an „FIRST“ 18 kcal/kg/d (0 – 39 kcal/kg/d) infundiert (**Abbildung 4**, rechts). In sechs Patienten wurde die Energiesubstitution um 8 kcal/kg/d (4 – 13 kcal/kg/d) erhöht, dadurch ergab sich eine signifikant höhere Energiesubstitution am Zeitpunkt „MAX“ mit 22 kcal/kg/d (0 – 39 kcal/kg/d, n = 16). Anschließend wurde die Substitution signifikant auf 14 kcal/kg/d (0 – 33 kcal/kg/d) gesenkt. Zum Zeitpunkt „LAST“ benötigten vier Patienten keine Energiesubstitution mehr, drei davon erlangten vollständige orale Autonomie.



**Abbildung 4:** Quantitative Veränderungen der Energiesubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten. Elf der Gruppe 1-Patienten hatten eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“, insgesamt fünf Patienten bekamen eine Therapie mit einem GLP-2-Analagon, ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analagon, markiert mit roten Symbolen (n = 15). Sie sind nicht in der statistischen Analyse (Median und Signifikanz) an dem Zeitpunkt „LAST“ enthalten. Die Mediane sind mit der blauen Linie verbunden. (Wilcoxon-Test: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01).

Den Gruppe 3-Patienten wurden an „FIRST“ 18 kcal/kg/d (0 – 38 kcal/d, n = 7) infundiert. Bei zwei Patienten erfolgte eine Intensivierung der Energiesubstitution um 12 kcal/kg/d (11 und 13 kcal/kg/d) auf insgesamt 27 kcal/kg/d (0 – 38 kcal/kg/d) zum Zeitpunkt „MAX“. Anschließend konnte eine signifikante Reduktion auf 13 kcal/kg/d (0 - 27 kcal/kg/d) zum Zeitpunkt „LAST“ erfolgen (Wilcoxon-Test: p < 0,05). Sowohl zwischen „MAX“ und „LAST“ als

auch zwischen „FIRST“ und „LAST“ zeigte sich eine signifikante Reduktion der Energiesubstitution (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ).

**Verteilung der Energieträger:** Die Energie wird durch Aminosäuren, Glukose und Lipide übertragen, welche in unterschiedlicher Verteilung zur endgültigen Energiesubstitution beitragen. Zum Zeitpunkt „FIRST“ erhielten 46 Patienten eine parenterale Energiesubstitution. Bei diesen Patienten zeigte sich die Verteilung der einzelnen Energieträger Aminosäuren: Glukose: Lipide im Median mit 24: 59: 18 %. Zum Zeitpunkt „MAX“ erhielten 47 Patienten eine parenterale Energiesubstitution. Hier zeigte sich die Verteilung der einzelnen Energieträger Aminosäuren: Glukose: Lipide ebenfalls im Median mit 24: 59: 18 %. Zum letzten Zeitpunkt „LAST“ erhielte noch 32 Patienten eine parenterale Energiesubstitution mit der Verteilung der einzelnen Energieträger Aminosäuren: Glukose: Lipide im Median 24: 57: 19 %. (**Tabelle 8**)

		Alle	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
FIRST	n	46	25	15	6
	Aminosäuren [%]	24 (0 – 28)	24 (0 – 28)	24 (16 – 24)	24 (18 – 26)
	Glukose [%]	59 (47 – 100)	59 (50 – 100)	59 (47 – 80)	59 (57 – 66)
	Lipide [%]	18 (0 – 29)	18 (0 – 25)	18 (0 – 29)	18 (16 – 18)
MAX	n	47	26	15	6
	Aminosäuren [%]	24 (18 – 38)	23 (18 – 27)	24 (18 – 24)	24 (23 – 38)
	Glukose [%]	59 (47 – 64)	59 (49 – 64)	59 (49 – 64)	58 (47 – 59)
	Lipide [%]	18 (16 – 29)	19 (16 – 26)	18 (16 – 29)	18 (16 – 21)
LAST	n	32	15	12	5
	Aminosäuren [%]	24 (14 – 38)	23 (17 – 27)	22 (14 – 24)	25 (19 – 38)
	Glukose [%]	57 (48 – 68)	59 (48 – 65)	59 (52 – 68)	57 (50 – 58)
	Lipide [%]	19 (13 – 29)	20 (15 – 29)	19 (18 – 26)	22 (13 – 23)

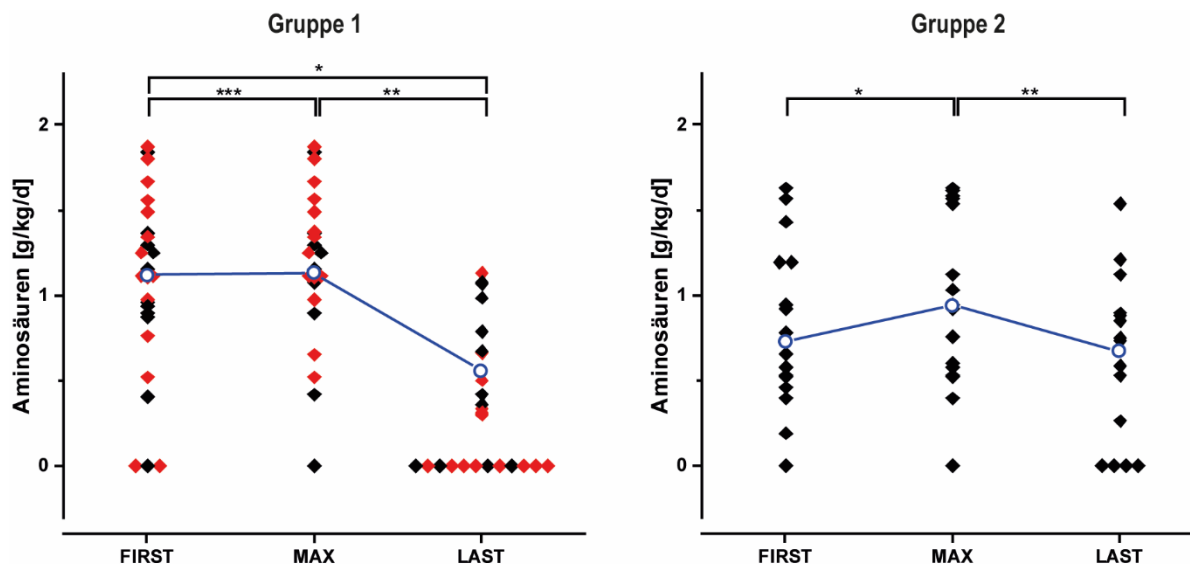
**Tabelle 8:** Verteilung der einzelnen Energieträger (Aminosäuren, Glukose und Lipide) zu den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“ bezogen nur auf die Patienten, welche eine parenterale Energiesubstitution erhielten. Angegeben ist der Median der Verteilung in Prozent (Minimum –

Maximum). Zwischen den Gruppen 1 bis 3 bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Energieträger zu den drei Zeitpunkten (Kruskal-Wallis-Test:  $p > 0,05$ ).

**Aminosäuren:** Zum Zeitpunkt „FIRST“ wurden den Patienten 0,97 g/kg/d Aminosäuren (0 – 1,87 g/kg/d; n = 50) infundiert. Bei 13 Patienten wurden die Aminosäuren um 54 % (0,41 g/kg/d [0,14 – 1,24]; n = 13) zum Zeitpunkt „MAX“ auf insgesamt 1,12 g/kg/d (0 – 1,87 g/kg/d; n = 50) erhöht. Anschließend konnten bei insgesamt 39 Patienten die Aminosäuresubstitution um 62 % (0,78 g/kg/d [0,02 - 1,56]; n = 39) auf 0,39 g/kg/d (0 – 1,53 g/kg/d; n = 50) reduziert werden. Werden die Patienten mit einer rekonstruktiven Chirurgie und/oder Patienten mit einer GLP-2-Analoga-Therapie ausgeschlossen, konnte die Aminosäuresubstitution auf 0,55 g/kg/d (0 – 1,53 g/kg/d; n = 35) gesenkt werden.

Die Patienten der Gruppe 1 erhielten zum Zeitpunkt „FIRST“ 1,11 g/kg/d (0 – 1,87 g/kg/d; n = 27) Aminosäuren (**Abbildung 5**, links). Es erfolgte eine signifikante Steigerung der Aminosäuresubstitution zum Zeitpunkt „MAX“ auf 1,13 g/kg/d (0 – 1,87 g/kg/d). Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion der Aminosäuresubstitution zum Zeitpunkt „LAST“ auf 0,31 g/kg/d (0 – 1,13 g/kg/d). Unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen betrug die Aminosäuresubstitution 0,55 g/kg/d (0 – 1,09 g/kg/d; n = 12) an „LAST“.

Die Patienten der Gruppe 2 bekamen zum Zeitpunkt „FIRST“ 0,72 g/kg/d (0 – 1,63 g/kg/d, n = 16) Aminosäuren (**Abbildung 5**, rechts). Es erfolgte eine signifikante Steigerung der Aminosäuresubstitution zum Zeitpunkt „MAX“ auf 0,93 g/kg/d (0 – 1,63 g/kg/d). Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion der Aminosäuresubstitution zum Zeitpunkt „LAST“ auf 0,66 g/kg/d (0 – 1,53 g/kg/d).



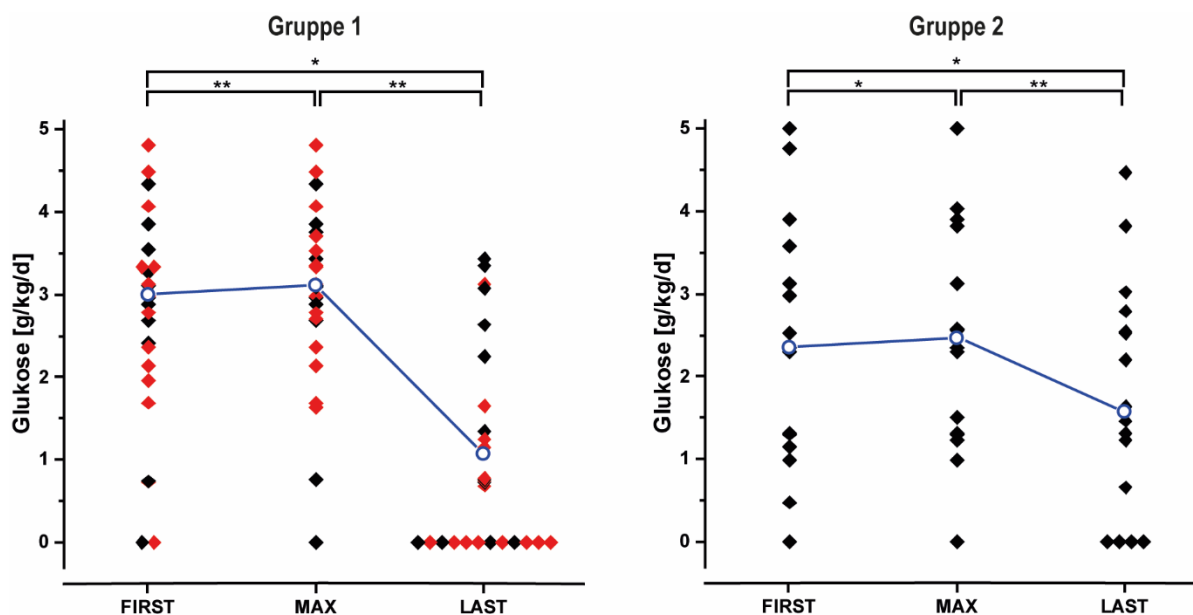
**Abbildung 5:** Quantitative Veränderungen der Aminosäuresubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten. Elf der Gruppe 1-Patienten hatten eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“, insgesamt fünf Patienten bekamen eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen, ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analogen, markiert mit roten Symbolen (n = 15). Sie sind nicht in der statistischen Analyse (Median und Signifikanz) an dem Zeitpunkt „LAST“ enthalten. Die Mediane sind mit der blauen Linie verbunden. (Wilcoxon-Test: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001).

Den Patienten der Gruppe 3 wurden zum Zeitpunkt „FIRST“ 0,71 g/kg/d (0 – 1,79 g/kg/d) und zum Zeitpunkt „MAX“ 1,47 g/kg/d (0 – 1,8 g/kg/d) Aminosäuren substituiert. Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion der Aminosäuresubstitution (Wilcoxon-Test: p < 0,05) auf 0,47 g/kg/d (0 – 1,14 g/kg/d) zum Zeitpunkt „LAST“. Sowohl zwischen „MAX“ und „LAST“, als auch zwischen „FIRST“ und „LAST“ fand jeweils eine signifikante Reduktion der Aminosäuresubstitution (Wilcoxon-Test: p < 0,05) statt.

**Glukose:** Zum Zeitpunkt „FIRST“ wurden den Patienten 2,83 g/kg/d Glukose (0 – 5 g/kg/d) infundiert. Bei 13 Patienten wurde die Glukosesubstitution um 35 % (0,84 g/kg/d [0 – 1,97]; n = 13) zum Zeitpunkt „MAX“ auf insgesamt 3,03 g/kg/d (0 – 5,26 g/kg/d; n = 50) erhöht. Anschließend konnten bei insgesamt 39 Patienten die Glukosesubstitution um 73 % (2,25 g/kg/d [0,5 – 4,03]; n = 39) auf 0,96 g/kg/d (0 – 4,46 g/kg/d; n = 50) reduziert werden. Werden die Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Patienten mit einer GLP-2-Analoga-Therapie ausgeschlossen, konnte die Glukosesubstitution auf 1,42 g/kg/d (0 – 4,46 g/kg/d; n = 35) gesenkt werden.

Patienten der Gruppe 1 erhielten zum Zeitpunkt „FIRST“ 2,98 g/kg/d (0 – 4,81 g/kg/d) Glukose infundiert (**Abbildung 6**, links). Es erfolgte eine signifikante Steigerung der Glukosesubstitution zum Zeitpunkt „MAX“ auf 3,1 g/kg/d (0 – 4,81 g/kg/d). Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion zum Zeitpunkt „LAST“ auf 0,72 g/kg/d (0 – 3,43 g/kg/d) Glukose. Unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen betrug die Glukosesubstitution 1,05 g/kg/d (0 – 3,43 g/kg/d; n = 12) an „LAST“.

Die Patienten der Gruppe 2 erhielten zum Zeitpunkt „FIRST“ 2,33 g/kg/d (0 – 5 g/kg/d) Glukose (**Abbildung 6**, rechts). Es erfolgte zum Zeitpunkt „MAX“ eine signifikante Steigerung der Glukosesubstitution auf 2,45 g/kg/d (0 – 5,26 g/kg/d). Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion der Glukosesubstitution auf 1,55 g/kg/d (0 – 4,46 g/kg/d) zum Zeitpunkt „LAST“.



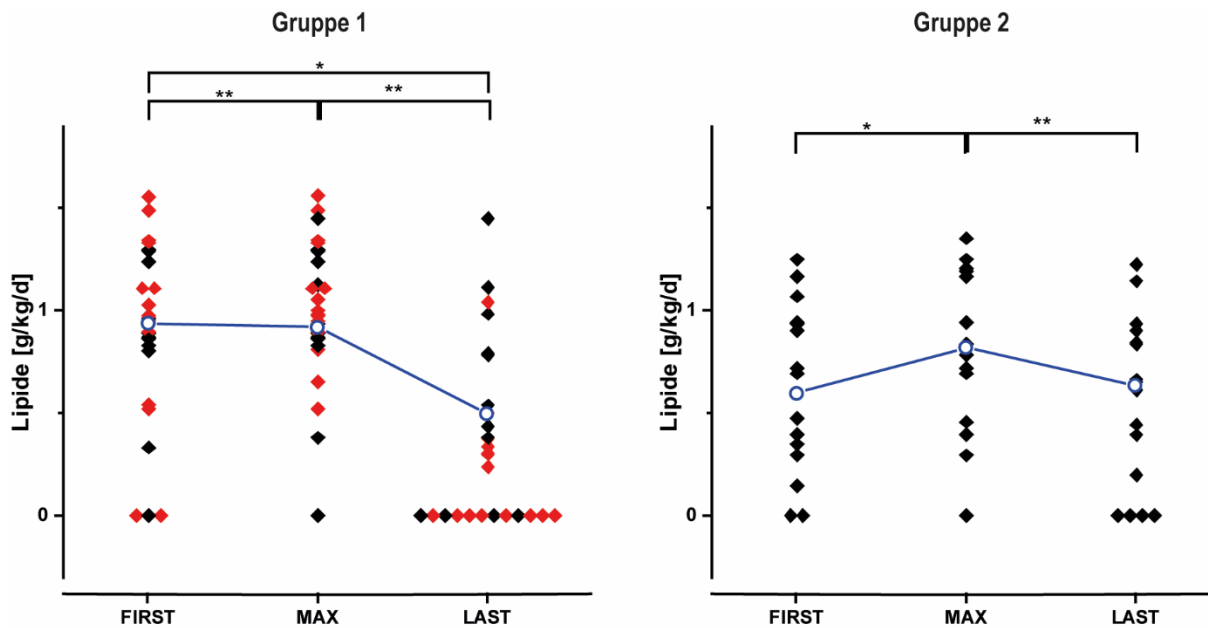
**Abbildung 6:** Quantitative Veränderungen der Glukosesubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten. Elf der Gruppe 1-Patienten hatten eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“, insgesamt fünf Patienten bekamen eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen, ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analogen, markiert mit roten Symbolen (n = 15). Sie sind nicht in der statistischen Analyse (Median und Signifikanz) an dem Zeitpunkt „LAST“ enthalten. Die Mediane sind mit der blauen Linie verbunden. (Wilcoxon-Test: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01).

Den Patienten der Gruppe 3 wurden zum Zeitpunkt „FIRST“ 2,4 g/kg/d (0 – 4,45 g/kg/d) und zum Zeitpunkt „MAX“ 3,07 g/kg/d (0 – 4,45 g/kg/d) Glukose infundiert. Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion der Glukosesubstitution zum Zeitpunkt „LAST“ auf 1,42 g/kg/d (0 – 2,95 g/kg/d). Bei den Gruppe 3-Patienten fand eine signifikante Reduktion der Glukosesubstitution zwischen „MAX“ und „LAST“ und zwischen „FIRST“ und „LAST“ statt (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ).

**Lipide:** Zum Zeitpunkt „FIRST“ wurden 0,89 g/kg/d Lipide (0 – 1,56 g/kg/d) den Patienten infundiert. Bei 13 Patienten wurden die Lipide um 59 % (0,44 g/kg/d [0 – 0,89];  $n = 13$ ) zum Zeitpunkt „MAX“ insgesamt auf 0,95 g/kg/d (0 – 1,56 g/kg/d;  $n = 50$ ) erhöht. Anschließend konnten bei insgesamt 39 Patienten die Lipidsubstitution um 56 % (0,55 g/kg/d [0,01 – 1,56];  $n = 39$ ) auf insgesamt 0,37 g/kg/d (0 – 1,45 g/kg/d;  $n = 50$ ) reduziert werden. Werden die Patienten mit einer rekonstruktiven Chirurgie und/oder Patienten mit einer GLP-2-Analoga-Therapie ausgeschlossen, konnte die Lipidsubstitution auf 0,54 g/kg/d (0 – 1,45 g/kg/d;  $n = 35$ ) gesenkt werden.

Den Patienten der Gruppe 1 wurde zum Zeitpunkt „FIRST“ 0,94 g/kg/d (0 – 1,56 g/kg/d;  $n = 27$ ) Lipide infundiert (**Abbildung 7**, links). Darauf erfolgte eine signifikante Steigerung auf 0,98 g/kg/d (0 – 1,56 g/kg/d) zum Zeitpunkt „MAX“. Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion der Lipidsubstitution zum Zeitpunkt „LAST“ auf 0,23 g/kg/d (0 – 1,45 g/kg/d). Unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen betrug die Lipidsubstitution 0,49 g/kg/d (0 – 1,45 g/kg/d;  $n = 12$ ) an „LAST“.

Die Patienten der Gruppe 2 erhielten zum Zeitpunkt „FIRST“ 0,59 g/kg/d (0 – 1,25 g/kg/d;  $n = 16$ ) Lipide (**Abbildung 7**, rechts). Es erfolgte eine signifikante Steigerung der Lipidsubstitution zum Zeitpunkt „MAX“ auf 0,81 g/kg/d (0 – 1,35 g/kg/d). Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion auf 0,63 g/kg/d (0 – 1,23) zum Zeitpunkt „LAST“.



**Abbildung 7:** Quantitative Veränderungen der Lipidsubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten. Elf der Gruppe 1-Patienten hatten eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“, insgesamt fünf Patienten bekamen eine Therapie mit einem GLP-2-Analogon, ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analogon, markiert mit roten Symbolen ( $n = 15$ ). Sie sind nicht in der statistischen Analyse (Median und Signifikanz) an dem Zeitpunkt „LAST“ enthalten. Die Mediane sind mit der blauen Linie verbunden. (Wilcoxon-Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ).

Den Patienten der Gruppe 3 wurde zum Zeitpunkt „FIRST“  $0,6 \text{ g/kg/d}$  ( $0 - 1,33 \text{ g/kg/d}$ ) und zum Zeitpunkt „MAX“  $0,96 \text{ g/kg/d}$  ( $0 - 1,33 \text{ g/kg/d}$ ) Lipide substituiert. Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion auf  $0,36 \text{ g/kg/d}$  ( $0 - 1,14 \text{ g/kg/d}$ ) zum Zeitpunkt „LAST“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ).

**Vergleich der Anatomiegruppen untereinander:** Sowohl zum Zeitpunkt „FIRST“ als auch zum Zeitpunkt „MAX“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Energiesubstitution und den einzelnen Energieträgern zwischen den einzelnen Gruppen. (Kruskal-Wallis-Test:  $p > 0,05$ ; Gruppe 1  $n = 27$ , Gruppe 2  $n = 16$ , Gruppe 3  $n = 7$ ). Unter Ausschluss der Patienten mit einer rekonstruktiven Chirurgie und/oder einer Therapie mit einem GLP-2-Analogon bei den Gruppe 1-Patienten, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei der Energiesubstitution und den einzelnen Energieträgern zum Zeitpunkt „LAST“ (Kruskal-Wallis-Test:  $p > 0,05$ ; Gruppe 1  $n = 12$ , Gruppe 2  $n = 16$ , Gruppe 3  $n = 7$ ).

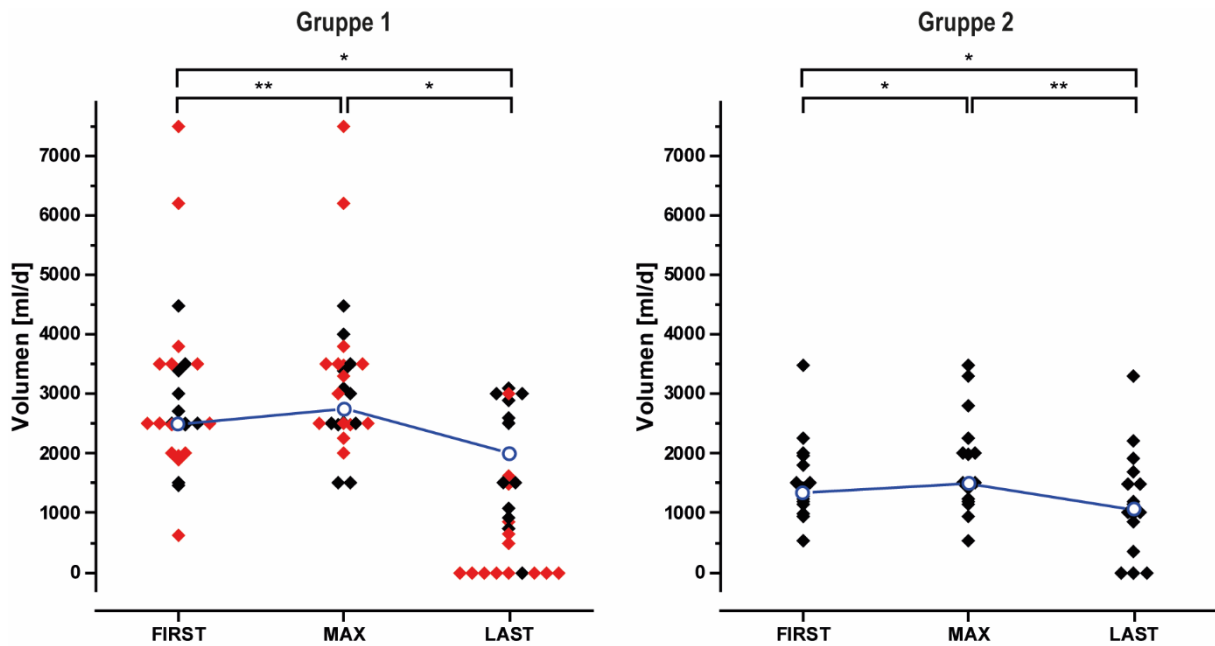


### 3.4.4 Volumensubstitution

Das initial infundierte Volumen war mit 1985 ml/d (527,5 – 7500 ml/d) am Zeitpunkt „FIRST“ hoch, variierte jedoch in den einzelnen Gruppen stark. Basierend auf dem Urinvolumen und dem Durstgefühl der Patienten wurde das infundierte Volumen bei 18 Patienten im Median um 22 % (567 ml/d [23 – 1625 ml/d]; n = 18) auf insgesamt 2477 ml/d (527,5 – 7500 ml/d; n = 50) erhöht. Ebenso wie bei der Energiesubstitution war eine signifikante Reduktion um 40 % (986 ml/d [0,01 – 7007 ml/d]; n = 43) bei 43 Patienten auf insgesamt 1000 ml/d (0 – 3300 ml/d; n = 50) möglich. Unter der Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder einer Therapie mit einem GLP-2-Analogen konnte die Volumensubstitution auf 1146 ml/d (0 – 3300 ml/d; n = 35) gesenkt werden.

Die Patienten der Gruppe 1 bekamen zum Zeitpunkt „FIRST“ 2500 ml/d (625 – 7500 ml/d; n = 27) Volumen infundiert (**Abbildung 8**, links). In neun Patienten wurde die Volumensubstitution um 800 ml/d (223 – 1625 ml/d) erhöht, sodass mit 3000 ml/d (1500 – 7500 ml/d) zum Zeitpunkt „MAX“ signifikant mehr Volumen infundiert wurde. Anschließend konnte die Volumensubstitution zum Zeitpunkt „LAST“ signifikant auf 928,6 ml/d (0 – 3100 ml/d) reduziert werden. Unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen wurden 2010 ml/d (0 – 3100 ml/d; n = 12) am Zeitpunkt „LAST“ infundiert. Neun Patienten der Gruppe 1 benötigten zum Zeitpunkt „LAST“ keine Volumensubstitution mehr. Von diesen Patienten erhielten acht eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“.

Den Patienten der Gruppe 2 wurden zum Zeitpunkt „FIRST“ 1354,1 ml/d (527,5 – 3477 ml/d; n = 16) Volumen infundiert (**Abbildung 8**, rechts). In sieben Patienten wurde das Volumen um 550 ml/d (30 – 150 ml/d) erhöht, sodass eine signifikant höhere Volumensubstitution zum Zeitpunkt „MAX“ mit 1500 ml/d (527,5 – 3477 ml/d) statt fand. Anschließend konnte die Volumensubstitution signifikant auf 1073,1 ml/d (0 – 3300 ml/d) reduziert werden. Dabei konnten drei Patienten von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden und benötigten zum Zeitpunkt „LAST“ keine Volumensubstitution mehr.



**Abbildung 8:** Quantitative Veränderungen der Volumensubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten. Elf der Gruppe 1-Patienten hatten eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“, insgesamt fünf Patienten bekamen eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen, ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analogen, markiert mit roten Symbolen ( $n = 15$ ). Sie sind nicht in der statistischen Analyse (Median und Signifikanz) an dem Zeitpunkt „LAST“ enthalten. Die Mediane sind mit der blauen Linie verbunden. (Wilcoxon-Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ).

Die Gruppe 3-Patienten erhielten 1477 ml/d (845,1 – 1500 ml/d;  $n = 7$ ) zum Zeitpunkt „FIRST“. In zwei Patienten wurde die Volumensubstitution um 216 ml/d (77 und 355 ml/d) auf insgesamt 1477 ml/d (986 – 1577 ml/d;  $n = 7$ ) zum Zeitpunkt „MAX“ erhöht. Anschließend erfolgte eine signifikante Volumenreduktion auf 1000 ml/d (0 – 1300 ml/d) zum Zeitpunkt „LAST“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ). Dabei konnte ein Patient von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden und benötigte zum Zeitpunkt „LAST“ keine Volumensubstitution mehr.

Im Vergleich der Gruppen untereinander bekamen Gruppe 1-Patienten höchst signifikant mehr Volumen substituiert als Gruppe 2- und Gruppe 3- Patienten, und zwar sowohl zum Zeitpunkt „FIRST“ als auch zu „MAX“ (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$ ; Gruppe 1 = 27, Gruppe 2 = 16, Gruppe 3 = 7). Zum Zeitpunkt „LAST“ wurden die Patienten mit einer rekonstruktiven Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen ausgeschlossen, es zeigten sich dann keine signifikanten Unterschiede bei der Volumensubstitution zwischen

Gruppe 1- und 2-Patienten (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,09$ ; Gruppe 1 = 12, Gruppe 2 = 16), jedoch zwischen Gruppe 1- und 3-Patienten (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,05$ ; Gruppe 1 = 12, Gruppe 3 = 7). Zwischen den Gruppe 2- und 3-Patienten zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

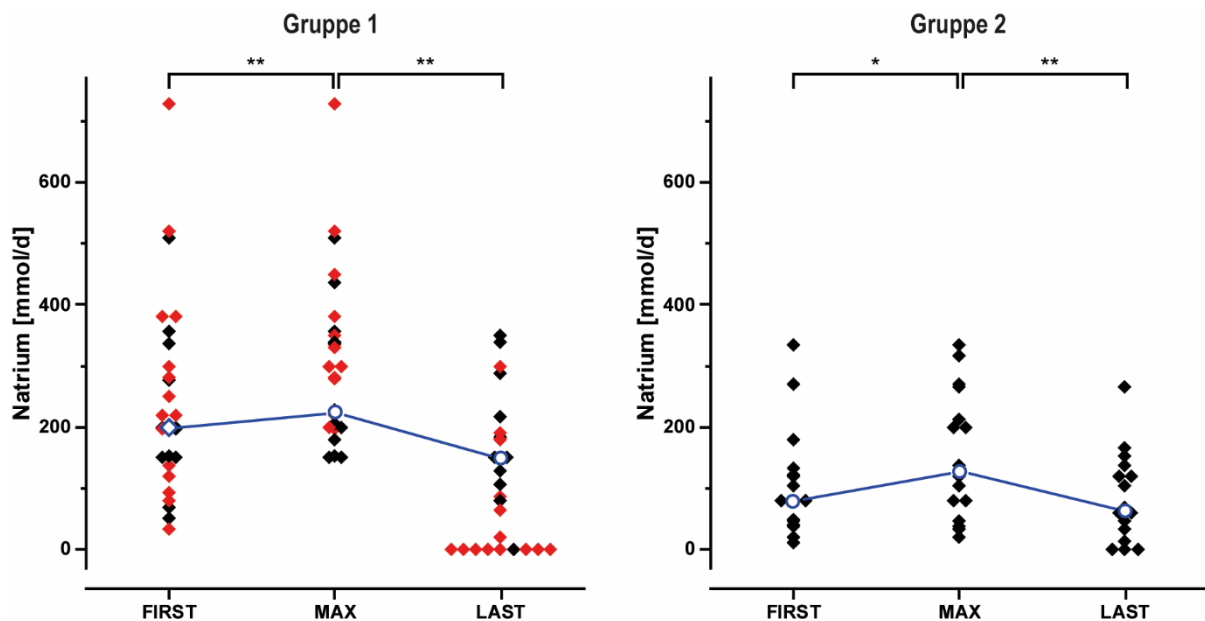
### 3.4.5 Natriumsubstitution

Das initial infundierte Natrium an Zeitpunkt „FIRST“ war 128 mmol/d (11 – 728 mmol/d). Basierend auf dem Serum- und Urinnatrium, sowie dem Durstgefühl der Patienten und den geschätzten Verlusten über ein Stoma- bzw. mit dem Durchfall, wurde das infundierte Natrium bei 24 Patienten im Median um 75 % (91.5 mmol/d [9 – 237];  $n = 24$ ) auf insgesamt 203 mmol/d (21 - 728 mmol/d;  $n = 50$ ) erhöht. Ebenso wie bei der Volumensubstitution war nach „MAX“ eine signifikante Reduktion um 63 % (140 mmol/d [7 – 538];  $n = 40$ ) auf insgesamt 74,5 mmol/d (0 – 350 mmol/d;  $n = 50$ ) möglich. Unter der Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder einer Therapie mit einem GLP-2-Analogen konnte die Natriumsubstitution auf 100 mmol/d (0 – 350 mmol/d;  $n = 35$ ) gesenkt werden.

Patienten der Gruppe 1 bekamen 200 mmol/d (34 – 728 mmol/d;  $n = 27$ ) Natrium zum Zeitpunkt „FIRST“ substituiert (**Abbildung 9**, links). In 15 Patienten wurde die Natriumsubstitution um 103 mmol/d (9 – 237 mmol/d) erhöht, sodass zu Zeitpunkt „MAX“ mit 300 mmol/d (150 – 728 mmol/d) signifikant mehr Natrium infundiert wurde. Anschließend erfolgte eine signifikante Reduktion auf 107 mmol/d (0 – 350 mmol/d) zum Zeitpunkt „LAST“. Diese Reduktion war ebenfalls signifikant unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen („LAST“ 150 mmol/d, 0 – 350 mmol/l;  $n = 12$ ). Wie bei der Volumensubstitution benötigten auch neun Patienten der Gruppe 1 keine Natriumsubstitution mehr zum Zeitpunkt „LAST“. Von diesen Patienten hatten acht eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“ erhalten.

Den Patienten der Gruppe 2 wurden zum Zeitpunkt „FIRST“ 80 mmol/d (11 – 334 mmol/d;  $n = 16$ ) Natrium infundiert (**Abbildung 9**, rechts). In sieben Patienten wurde die Natriumsubstitution um 137 mmol/d (14 – 187 mmol/d) erhöht, sodass zum Zeitpunkt „MAX“ eine signifikant höhere Natriumsubstitution mit 128,5 mmol/d (21 – 334 mmol/d) stattfand. Anschließend konnte die Substitution signifikant auf 64,5 mmol/d (0 – 267

mmol/d) reduziert werden. Dabei konnten drei Patienten von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden und benötigten zum Zeitpunkt „LAST“ keine Natriumsubstitution mehr.



**Abbildung 9:** Quantitative Veränderungen der Natriumsubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten. Elf der Gruppe 1-Patienten hatten eine rekonstruktive Chirurgie zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“, insgesamt fünf Patienten bekamen eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen, ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analogen, markiert mit roten Symbolen (n = 15). Sie sind nicht in der statistischen Analyse (Median und Signifikanz) an dem Zeitpunkt „LAST“ enthalten. Die Mediane sind mit der blauen Linie verbunden. (Wilcoxon-Test: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01).

Die Patienten der Gruppe 3 erhielten zum Zeitpunkt „FIRST“ 60 mmol/d (32 – 108 mmol/d; n = 7) Natrium. In zwei Patienten erfolgte eine Intensivierung der Natriumsubstitution um 37 mmol/d (28 und 46 mmol/d), sodass zum Zeitpunkt „MAX“ insgesamt 80 mmol/d (40 – 108 mmol/d) Natrium substituiert wurden. Anschließend zeigte sich eine signifikante Reduktion zum Zeitpunkt „LAST“ auf 46 mmol/d (0 – 100 mmol/d) (Wilcoxon-Test: p < 0,05), ebenso im Vergleich zwischen „FIRST“ und „LAST“ (Wilcoxon-Test: p < 0,05). Dabei konnte ein Patient von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden und benötigte zum Zeitpunkt „LAST“ keine Natriumsubstitution mehr.

Im Vergleich der Gruppen untereinander wurde den Patienten der Gruppe 1 zum Zeitpunkt „FIRST“ und „MAX“ signifikant mehr Natrium substituiert als den Gruppe 2- und 3-Patienten (Mann-Whitney-U-Test: „FIRST“ p < 0,01; „MAX“ p < 0,001; Gruppe 1 = 27, Gruppe 2 = 16,

Gruppe 3 = 7). Bei der Analyse zum Zeitpunkt „LAST“ wurden die Patienten mit einer rekonstruktiven Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analagon ausgeschlossen. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine signifikant höhere Natriumsubstitution bei Gruppe 1-Patienten im Vergleich zu Gruppe 2- (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,05$ , Gruppe 1 = 12, Gruppe 2 = 16) und 3-Patienten (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,01$ , Gruppe 1 = 12, Gruppe 3 = 7). Zwischen den Gruppe 2- und 3-Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den drei Zeitpunkten.

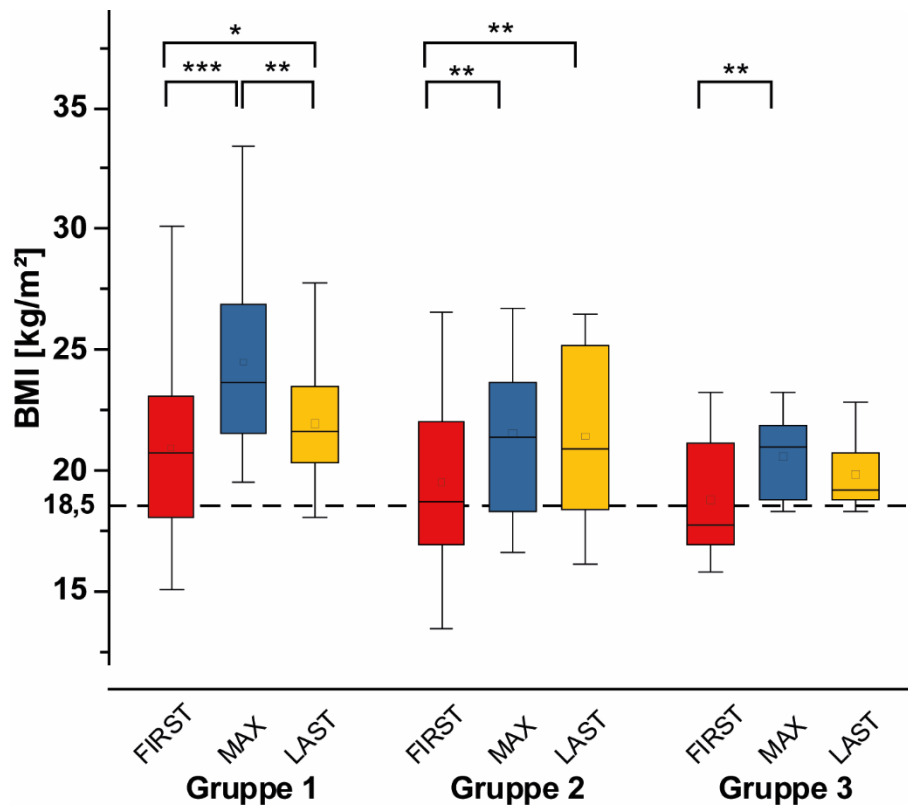
### **3.4.6 Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie**

Elf Patienten der Gruppe 1 erhielten während des Beobachtungszeitraumes eine rekonstruktive Chirurgie. Zum Zeitpunkt „FIRST“ wurden diesen Patienten im Median 28 kcal/kg/d (14 – 39 kcal/kg/d) Energie, 2500 ml/d (1892,9 – 7500 ml/d) Volumen und 220 mmol/d (80 – 380 mmol/d) Natrium substituiert. Zum Zeitpunkt „MAX“ wurden 28 kcal/kg/d (14 – 39 kcal/kg/d) Energie, 3000 ml/d (2000 – 7500 ml/d) Volumen und 300 mmol/d (197 – 450 mmol/d) Natrium substituiert. Acht der elf Patienten konnten durch die rekonstruktive Chirurgie von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden, sodass zum Zeitpunkt „LAST“ im Median 0 kcal/kg/d (0 – 15 kcal/kg/d) Energie, 0 ml/d (0 – 1488 ml/d) Volumen und 0 mmol/d (0 – 181 mmol/d) Natrium substituiert wurden. Bei den drei Patienten die (noch) nicht von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden konnten zeigte sich eine deutliche Reduktion der Substitution auf 9 kcal/kg/d (7 – 15 kcal/kg/d) Energie, 643 ml/d (493 – 1488 ml/d) Volumen und 64 mmol/d (20 – 181 mmol/d) Natrium.

### **3.5 Der Verlauf des Body Mass Index (BMI)**

Die Rekompensation des Körpergewichtes ist eines der Ziele der Behandlung von Patienten mit chronischem Darmversagen/-insuffizienz. Zum Zeitpunkt „FIRST“ waren 18 Patienten (36 %; sieben Gruppe 1, sieben Gruppe 2, vier Gruppe 3) untergewichtig mit einem medianen BMI von 16,8 kg/m<sup>2</sup> (13,4 – 18,3 kg/m<sup>2</sup>). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren nur noch sechs Patienten (12 %; einer Gruppe 1, vier Gruppe 2 und einer Gruppe 3) mit einem medianen BMI von 18 kg/m<sup>2</sup> (16,2 – 18,3 kg/m<sup>2</sup>) untergewichtig. Im Median lag der BMI aller Patienten zum Zeitpunkt „FIRST“ bei 20,3 kg/m<sup>2</sup> (13,4 – 30,1 kg/m<sup>2</sup>). 29 Patienten (58 %) waren normalgewichtig (18 Gruppe 1, acht Gruppe 2 und drei Gruppe 3), zwei Patienten, jeweils einer der Gruppe 1 und 2, zeigten einen präadipösen BMI von 27,8 kg/m<sup>2</sup> (26,6 – 29 kg/m<sup>2</sup>) und ein Patient der Gruppe 1 wies einen adipösen BMI mit 30,1 kg/m<sup>2</sup> auf. Zwischen den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX<sub>BMI</sub>“ zeigte sich ein signifikanter BMI-Anstieg (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ,  $n = 50$ ) auf 22,4 kg/m<sup>2</sup> (16,6 – 33,4 kg/m<sup>2</sup>), anschließend sank der mediane BMI auf 21,9 kg/m<sup>2</sup> (16,2 – 36 kg/m<sup>2</sup>) zum Zeitpunkt „LAST“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,01$ ). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren 62 % der Patienten (21,1 kg/m<sup>2</sup> [18,6 – 24,8 kg/m<sup>2</sup>];  $n = 31$ ) normalgewichtig, 18 % (25,9 kg/m<sup>2</sup> [25,3 – 27,7 kg/m<sup>2</sup>];  $n = 9$ ) präadipös und 2 % (36 kg/m<sup>2</sup>;  $n = 1$ ) adipös. Von drei Patienten war das Gewicht zum Zeitpunkt „LAST“ unbekannt.

Der BMI stieg in allen drei Gruppen zwischen den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX<sub>BMI</sub>“ signifikant (Wilcoxon-Test: Gruppe 1  $p < 0,001$ ; Gruppe 2  $p < 0,01$ ; Gruppe 3  $p < 0,01$ ). Nach Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analagon zum Zeitpunkt „LAST“, zeigte sich bei den Patienten der Gruppe 1 ein relevanter Abfall ( $p < 0,01$ ) des BMI zwischen „MAX<sub>BMI</sub>“ und „LAST“ von 23,0 kg/m<sup>2</sup> (19,8 – 30,5 kg/m<sup>2</sup>;  $n = 12$ ) auf 21,6 kg/m<sup>2</sup> (18,1 – 27,7 kg/m<sup>2</sup>;  $n = 12$ ). Sowohl bei den Patienten der Gruppe 1, also auch bei denen der Gruppe 2 stieg der BMI signifikant (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen „FIRST“ und „LAST“ an. Bei allen Patientengruppen konnte der mediane BMI über die Grenze des Untergewichtes von 18,5 kg/m<sup>2</sup> gehoben werden (**Abbildung 10**).

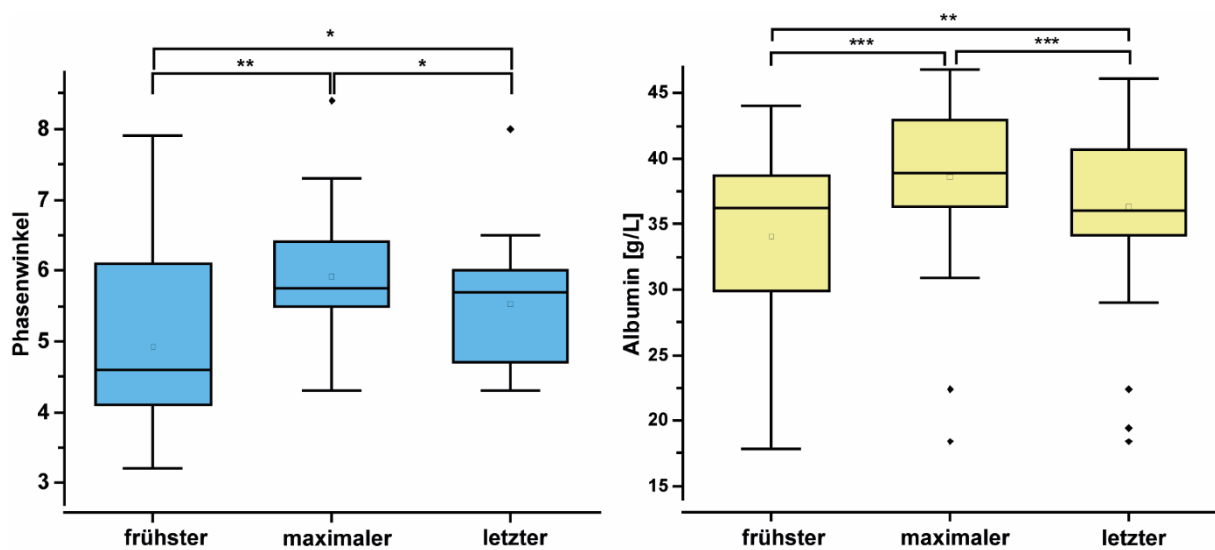


**Abbildung 10:** Der zeitliche Verlauf des BMI in den drei verschiedenen Gruppen. Zum Zeitpunkt „LAST“ sind nur Patienten ohne rekonstruktive Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen berücksichtigt (Wilcoxon-Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

Die Erhöhung des BMI war kein Resultat von Überwässerung oder Ödemen, was gewissenhaft klinisch kontrolliert wurde. Zusätzlich wurden der Phasenwinkel der Bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA) und das Serumalbumin zum frühest möglichen Zeitpunkt mit dem maximalen Wert und dem Wert zum letzten Zeitpunkt verglichen, soweit diese Werte verfügbar waren. Der Phasenwinkel war bei 22 von 50 Patienten verfügbar und zeigte eine signifikante Erhöhung zwischen dem frühesten Zeitpunkt und dem maximalen Wert. Anschließend zeigte sich ein leichter, aber signifikanter Abfall. Insgesamt zeigte sich jedoch eine signifikante Steigerung des Phasenwinkels zwischen dem frühesten und letzten Zeitpunkt (**Abbildung 11**, links).

Das Serumalbumin war bei 46 von 50 Patienten verfügbar. Ebenso wie der Phasenwinkel zeigte sich eine signifikante Erhöhung zwischen dem frühesten Zeitpunkt und dem maximalen Wert mit einer anschließenden leichten, aber signifikanten Reduktion zum letzten Zeitpunkt (**Abbildung 11**, rechts).

Zusammengefasst indizieren die Daten, dass die Effekte der parenteralen Ernährung auf den BMI nicht durch eine Hyperhydratation zustande kamen.

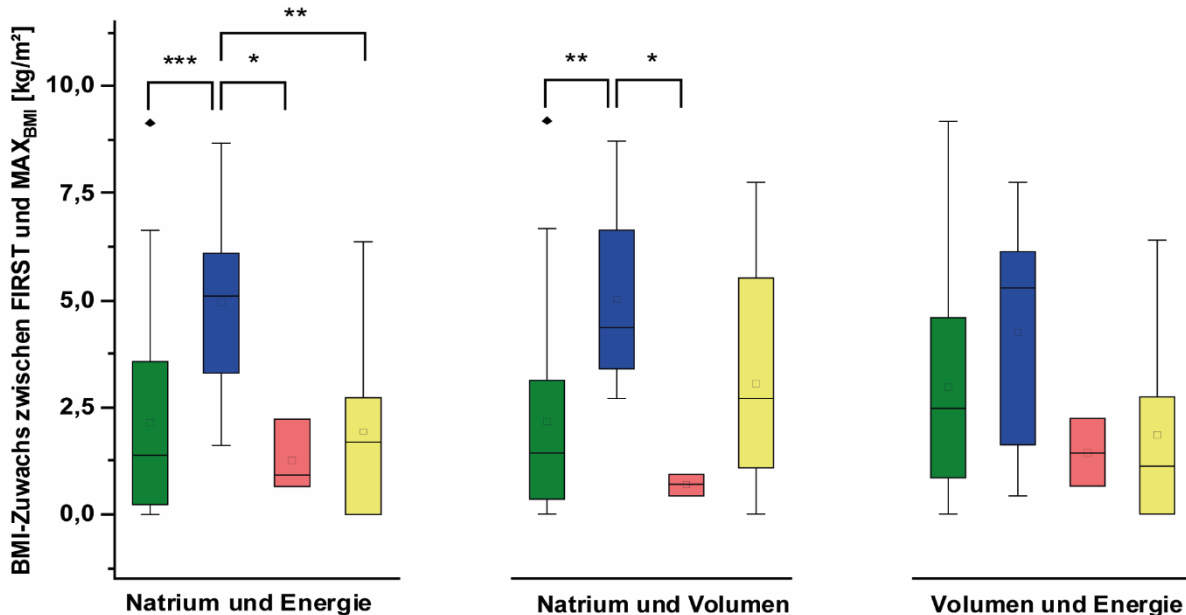


**Abbildung 11:** Links: BIA-Messungen waren bei 22 von 50 Patienten verfügbar. Der Phasenwinkel wurde verglichen als frühester, maximaler und letzter Phasenwinkel (ähnlich den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“). (Wilcoxon-Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ). Rechts: Werte des Serumalbumins waren bei 46 von 50 Patienten verfügbar und wurden als frühester, maximaler und letzter Wert miteinander verglichen (ähnlich den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“). (Wilcoxon-Test: \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ).

### **3.6 Relativer Einfluss der Veränderungen der parenteralen Ernährung auf den BMI**

Um herauszufinden welche der verschiedenen Veränderungen in der parenteralen Ernährung den stärksten Einfluss auf den BMI hatte, wurden die Patienten im Hinblick auf eine *Erhöhung* (+) oder *keine Veränderungen* (=) in der Energie-, Volumen- und Natriumsubstitution kategorisiert und in den resultierenden Vergleichsgruppen jeweils paarweise gegenübergestellt und mittels Kruskal-Wallis-Test gefolgt von einem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede in Bezug auf die Veränderung des BMI zwischen den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX<sub>BMI</sub>“ untersucht. Die Ergebnisse sind in der **Abbildung 12** dargestellt.





Na	=	+	=	+
E	=	=	+	+
n	23	14	3	10
BMI FIRST kg/m <sup>2</sup>	20,3 (13,4 – 24,6)	18,5 (15 – 30,2)	21,6 (20,4 – 23)	19 (13,9 – 26,6)
Gr. 1	21,2 (15,9 – 24,6); n=10	19,8 (15 – 30,1); n=12	21,7 (20,4 – 23,8); n=2	19,8 (16,3 – 23,8); n=3
Gr. 2	19,8 (13,4 – 22,8); n=8	17,4 (16,6 – 18,1); n=2	21,6; n=1	18,3 (13,9 – 26,6); n=5
Gr. 3	17,3 (15,8 – 21,1); n=5	-	-	20,5 (17,7 – 23,3); n=2
Na FIRST mmol/d	150 (21 – 728)	188 (52 – 380)	356 (80 – 520)	45 (11 – 277)
Gr. 1	250,5 (150 – 728); n=10	197 (52 – 380); n=12	438 (356 – 520); n=2	137 (34 – 277); n=3
Gr. 2	92 (21 – 334); n=8	151,5 (123 – 180); n=2	80; n=1	50 (11 – 134); n=5
Gr. 3	80 (40 – 108); n=5	-	-	33 (32 – 34); n=2
E FIRST kcal/kg/d	23 (0 – 39)	29 (11 – 39)	25 (0 – 31)	16 (3 – 29)
Gr. 1	25,5 (0 – 39); n=10	29 (14 – 39); n=12	12,5 (0 – 25); n=2	16 (3 – 21); n=3
Gr. 2	17 (0 – 33); n=8	25 (11 – 39); n=2	31; n=1	16 (6 – 29); n=5
Gr. 3	27 (0 – 38); n=5	-	-	15 (12 – 18); n=2

Na	=	+	=	+
V	=	=	+	+
n	24	8	2	16
BMI FIRST kg/m <sup>2</sup>	20,4 (13,4 – 24,6)	19,8 (16,9 – 30,1)	21,5 (21,3 – 21,6)	18,2 (13,9 – 26,6)
Gr. 1	21,1 (15,9 – 24,6); n=11	20,7 (16,9 – 30,1); n=7	21,3; n=1	18,9 (15 – 24,7); n=8
Gr. 2	19,8 (13,4 – 22,8); n=8	18,1; n=1	21,6; n=1	17,5 (13,9 – 26,6); n=6
Gr. 3	17,3 (15,8 – 21,1); n=5	-	-	20,5 (17,7 – 23,3); n=2
Na FIRST mmol/d	150 (21 – 728)	160 (52 – 380)	117 (80 – 154)	87 (11 – 277)
Gr. 1	337 (150 – 728); n=11	197 (52 – 380); n=7	154; n=1	167 (34 – 277); n=8
Gr. 2	92 (21 – 334); n=8	123; n=1	80; n=1	65 (11 – 180); n=6
Gr. 3	80 (40 – 108); n=5	-	-	33 (32 – 34); n=2
V FIRST ml/d	1500 (526 – 7500)	2500 (1243 – 3800)	1714 (1457 – 1970)	1931 (625 – 2714)
Gr. 1	3500 (1500 – 7500); n=11	2500 (2000 – 3800); n=7	1457; n=1	2238,5 (625 – 2714); n=8
Gr. 2	1317 (528 – 3477); n=8	1243; n=1	1970; n=1	1540 (986 – 2250); n=6
Gr. 3	1477 (986 – 1500); n=5	-	-	1173 (845 – 1500); n=2

V	=	+	=	+
E	=	=	+	+
n	30	7	2	11
BMI FIRST kg/m <sup>2</sup>	20,3 (13,4 – 30,1)	18,1 (15 – 24,7)	21,7 (20,4 – 23)	19,8 (13,9 – 26,6)
Gr. 1	20,9 (15,9 – 30,1); n=16	19,7 (15 – 24,7); n=6	21,7 (20,4 – 23); n=2	19,8 (16,3 – 23,8); n=3
Gr. 2	18,8 (13,4 – 22,8); n=9	16,6; n=1	-	20 (13,9 – 26,6); n=6
Gr. 3	17,3 (15,8 – 21,1); n=5	-	-	20,5 (17,7 – 23,2); n=2
V FIRST ml/d	2239 (528 – 7500)	2250 (1457 – 2500)	3500 (3500)	1500 (625 – 2714)
Gr. 1	2760 (1500 – 7500); n=16	2223,5 (1457 – 2500); n=6	3500; n=1	2000 (625 – 2714); n=3
Gr. 2	1243 (528 – 3477); n=9	2250; n=1	-	1540 (986 – 2000); n=6
Gr. 3	1477 (986 – 1500); n=5	-	-	1173 (845 – 1500); n=2
E FIRST kcal/kg/d	25 (0 – 39)	29 (8 – 39)	12,5 (0 – 25)	16 (3 – 31)
Gr. 1	26,5 (0 – 39); n=16	28,5 (8 – 38); n=6	12,5; n=1	16 (3 – 21); n=3
Gr. 2	14 (0 – 33); n=9	39; n=1	-	21 (6 – 31); n=6
Gr. 3	27 (0 – 38); n=5	-	-	15 (12 – 18); n=2

**Abbildung 12:** Einfluss der Veränderungen von Energie-, Volumen- und Natriumsubstitution auf den BMI-Zuwachs zwischen „FIRST“ und „MAX“. Die Tabelle zeigt wenn eine der beiden Komponenten der parenteralen Ernährung erhöht (+) oder nicht verändert (=) wurde und wie viele Patienten davon

betroffen waren (n = 50 Patienten in jeder Abbildungsspalte), desweiteren sind die Ausgangswerte zum Zeitpunkt „FIRST“ dargestellt. Die Intensivierung der Natriumsubstitution allein war höchst signifikant mit dem größten BMI-Zuwachs assoziiert (blaue Balken in der linken und mittleren Spalte). Die Veränderungen im Natrium waren die häufigsten und relativ umfangreich. Sie traten hauptsächlich bei Patienten mit Kolon in Kontinuität auf. Interessanterweise zeigten sich zum Zeitpunkt „FIRST“ keine signifikanten Unterschiede im absoluten BMI zwischen den individuellen Gruppen. (Mann-Whitney-U-Test: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001)

Die Intensivierung der parenteralen Natriumsubstitution ist höchst signifikant mit dem höchsten Zuwachs des BMI assoziiert. Zum Zeitpunkt „FIRST“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem BMI in den Vergleichsgruppen, sodass das Potential für Änderungen in den Vergleichsgruppen als Basis gleich war. In Übereinstimmung mit der in **Abbildung 10** (vorangegangener Abschnitt) gezeigten Analyse stieg der BMI unter allen Bedingungen an, auch wenn die parenterale Ernährung nicht verändert wurde. Dies spiegelt höchstwahrscheinlich die Genesung und Anpassung sowie die positive Energie- und Stickstoffbilanz infolge der parenteralen Ernährung wider. Dies kann in der Analyse von Natrium und Energie (**Abbildung 12**, linke Spalte) und auch in der Analyse von Natrium und Volumen (**Abbildung 12**, mittlere Spalte) gesehen werden. Die Intensivierung der Natriumsubstitution hatte einen signifikant höheren Einfluss auf den BMI-Zuwachs im paarweisen Vergleich zur Intensivierung der Energie- oder Volumensubstitution.

In allen Vergleichsgruppen zeigte sich eine Erhöhung des BMI, aber der BMI-Zuwachs war signifikant größer, wenn nur die Natriumsubstitution intensiviert wurde (**Abbildung 12**, linke und mittlere Spalte, blauer Balken). Der starke Effekt der Intensivierung der Natriumsubstitution auf den BMI ist weitgehend auf Patienten ohne Kolon in Kontinuität begrenzt: zwölf von 14 Patienten (86 %) und sieben von acht Patienten (88 %) repräsentiert in den blauen Balken, demgegenüber in nur drei von zehn Patienten (30 %) und acht von 16 Patienten (50 %) repräsentiert in den gelben Balken.

Natrium und Volumen wurde gleichzeitig in 16 Fällen erhöht (**Abbildung 12**, mittlere Spalte, gelber Balken). Dieses war mit einem Zuwachs des BMI verbunden, der numerisch zwischen „keiner Veränderung von Natrium und Volumen“ auf der einen Seite und „Erhöhung des Natriums, aber nicht des Volumens“ auf der anderen Seite lag (**Abbildung 12**, mittlere Spalte,

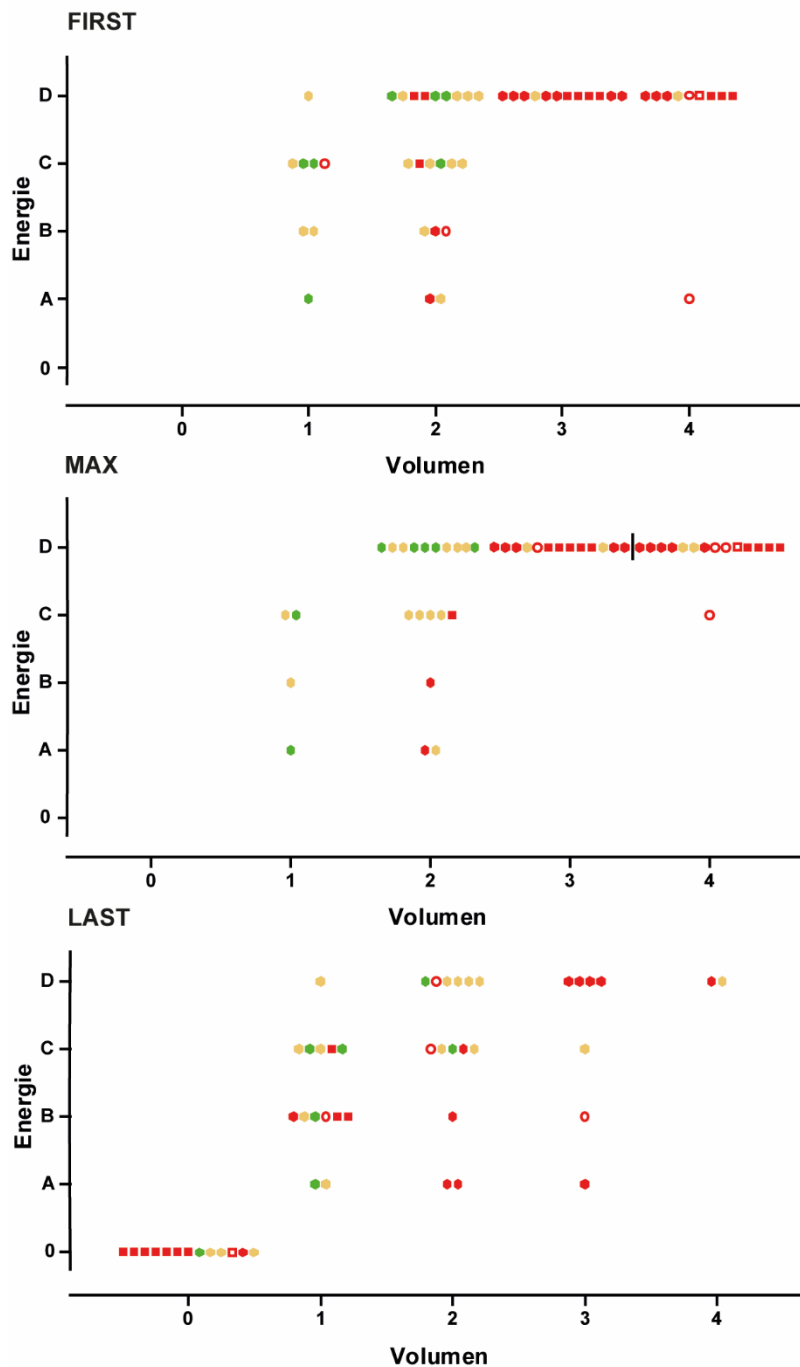
grüner bzw. blauer Balken). Diese numerischen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Gegenüberstellung von Volumen und Energie (**Abbildung 12**, rechte Spalte) zeigte nirgends signifikante Unterschiede. Interessanterweise waren alleinige Erhöhungen des Energiegehalts der parenteralen Ernährung selten ( $n = 2$ ) und waren mit geringen Veränderungen des BMI assoziiert.

Werden in der oben gezeigten Analyse (**Abbildung 12**) die Patienten mit einer rekonstruktiven Chirurgie ( $n = 11$ ) und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analagon ( $n = 5$ ) herausgenommen zeigen sich immer noch signifikante Unterschiede im Vergleich von Natrium- und Energiesubstitution bezogen auf den BMI-Zuwachs (Mann-Whitney-U-Test: Na/E +/- zu Na/E =/=  $p < 0,01$ ,  $n = 25$ ; zu Na/E =/+  $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ; zu Na/E +/+  $p < 0,01$ ,  $n = 14$ ), nicht mehr jedoch zwischen Natrium- und Volumensubstitution (Kruskal-Wallis-Test:  $p = 0,09$ ;  $n = 35$ ).

### **3.7 ESPEN-Kategorien**

An Hand der parenteralen Substitution wurde jeder Patient automatisch nach der Klassifikation für chronisches Darmversagen nach ESPEN [2] in die entsprechende Energie- und Volumenstufe eingeordnet. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung „FIRST“ (**Abbildung 13**) erhielten vier Patienten (8%) keine Energiesubstitution (A), fünf Patienten (10%) erhielten eine geringe Energiesubstitution bis 10 kcal/kg/d (B), zehn Patienten (20%) bekamen eine mittlere Energiesubstitution zwischen 11 und 20 kcal/kg/d (C) und 31 Patienten (62%) benötigten eine hohe Energiesubstitution von über 20 kcal/kg/d (D). Acht Patienten (16%) erhielten bis 1000 ml/d Volumen (1), 20 Patienten (40%) zwischen 1000 und 2000 ml/d (2), zwölf Patienten (24%) zwischen 2000 und 3000 ml/d (3) und zehn Patienten (20%) über 3000 ml/d (4).



**Abbildung 13:** Verteilung der Patienten nach der Klassifikation des chronischen Darmversagens nach ESPEN [2] mit der neugeschaffenen Gruppe „00“. Zu den Zeitpunkten „FIRST“ (oben), „MAX“ (Mitte) und „LAST“ (unten). Die Gruppen 1 bis 3 sind farblich (Gruppe 1 = rot, Gruppe 2 = gelb, Gruppe 3= grün) dargestellt. Zehn Patienten erhielten eine rekonstruktive Chirurgie (Quadrate), ein Patient erhielt sowohl eine rekonstruktive Chirurgie als auch ein GLP-2-Analogon (offenes Quadrat) und vier Patienten erhielten eine Therapie mit einem GLP-2-Analogon (offener Kreis). 13 Patienten benötigten zum Zeitpunkt „LAST“ keine parenterale Substitution mehr und sind in der neuen Gruppe „00“.

**Veränderungen in den Energiestufen:** Aufgrund der Veränderungen in der parenteralen Substitution veränderte sich ebenfalls die Einteilung nach ESPEN [2] zwischen den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. Zum Zeitpunkt „FIRST“ war ein Großteil der Patienten in den hohen Energiestufen „D“ (62 %, 31 Patienten) und „C“ (20 %, 10 Patienten), dennoch zeigte sich eine signifikante Veränderung hin zu den höheren Energiestufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,01$ ;  $n = 50$ ) zwischen „FIRST“ und „MAX“. Anschließend zeigte sich jedoch eine erneute signifikante Änderung hin zu den niedrigeren Energiestufen von „MAX“ zu „LAST“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 50$ ). Unter der Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen zeigte sich weiterhin eine signifikante Veränderung zwischen den Energiestufen, sowohl zwischen den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 35$ ), als auch zwischen „MAX“ und „LAST“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 35$ ).

Die Patienten der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt „FIRST“ schon mit 77,8 % (21 Patienten) in der höchsten Energiestufe „D“ zu finden, zum Zeitpunkt „MAX“ kamen noch zwei weitere hinzu (85,2 %, 23 Patienten). Anschließend zeigte sich eine signifikante Veränderung hin zu den niedrigeren Energiestufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 27$ ). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren nur noch 22,2 % (sechs Patienten) in der Energiestufe „D“, wodurch sich die Verteilung zwischen „FIRST“ und „LAST“ ebenfalls signifikant hin zu den niedrigeren Energiestufen veränderte (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 27$ ). Unter der Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen zeigte sich weiterhin eine signifikante Veränderung zwischen den Energiestufen zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“ und „FIRST“ und „LAST“ (jeweils Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 12$ ).

Die Patienten der Gruppe 2 waren zum Zeitpunkt „FIRST“ zu 43,8 % (sieben Patienten) in der Energiestufe „D“ und zu 31,3 % (fünf Patienten) in der Stufe „C“ zu finden. Zum Zeitpunkt „MAX“ kamen noch zwei weitere Patienten in die Stufe „D“ hinzu (56,3 %, neun Patienten). Anschließend zeigte sich eine signifikante Veränderung hin zu den niedrigeren Energiestufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 16$ ). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren 37,5 % (sechs Patienten) in der Energiestufe „D“, drei Patienten benötigten keine Energiesubstitution mehr und waren somit der neuen Gruppe „0“ zuzuordnen.

Die Patienten der Gruppe 3 waren zum Zeitpunkt „FIRST“ zu jeweils 42,9 % (drei Patienten) in den Energiestufen „D“ und „C“ zu finden. Zum Zeitpunkt „MAX“ kam es zu einer Umverteilung hin zur Stufe „D“ (71,4 %, fünf Patienten). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren 14,3 % (ein Patient) in der Energiestufe „D“, ein Patient benötigte keine Energiesubstitution mehr und war somit der neuen Gruppe „0“ zuzuordnen. Die Umverteilung in den Energiestufen zwischen „MAX“ und „LAST“ war signifikant (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ).

**Veränderungen in den Volumenstufen:** Zum Zeitpunkt „FIRST“ zeigte sich eine homogenere Verteilung auf die Volumenstufen. Am Stärksten war die Stufe „2“ mit 40 % (20 Patienten), gefolgt von Stufe „3“ mit 24 % (zwölf Patienten) und Stufe „4“ mit 20 % (zehn Patienten) vertreten. In den Volumenstufen zeigte sich eine signifikante Veränderung hin zu den höheren Volumenstufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,01$ ;  $n = 50$ ) zwischen „FIRST“ und „MAX“, sodass in der Stufe „3“ 26 % (13 Patienten) und in der Stufe „4“ 30 % (15 Patienten) vertreten waren. Nach dem Zeitpunkt „MAX“ zeigte sich eine signifikante Verteilungsänderung hin zu den niedrigeren Volumenstufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 50$ ). Unter der Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analagon zeigte sich diese Veränderung zwischen den Volumenstufen zum Zeitpunkt „MAX“ und „LAST“ weiterhin als signifikant (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 35$ ).

Die Patienten der Gruppe 1 waren zum Zeitpunkt „FIRST“ mit 33,3 % (neun Patienten) in der höchsten Volumenstufe „4“ und mit 40,7 % (elf Patienten) in der Stufe „3“ zu finden. Zum Zeitpunkt „MAX“ zeigte sich eine signifikante Verschiebung hin zu den höheren Stufen mit 40,7 % (elf Patienten) in Stufe „4“ und 48,1 % (13 Patienten) in Stufe „3“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 27$ ). Anschließend zeigte sich eine signifikante Veränderung hin zu den niedrigeren Volumenstufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 27$ ). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren nur noch 3,7 % (ein Patient) in der Volumenstufe „4“, wodurch sich die Verteilung zwischen „FIRST“ und „LAST“ ebenfalls signifikant hin zu den niedrigeren Volumenstufen veränderte (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 27$ ). Unter der Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analagon zeigte sich weiterhin eine signifikante Veränderung zwischen den Volumenstufen zum Zeitpunkt „MAX“ und „LAST“ und „FIRST“ und „LAST“ (jeweils Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 12$ ).

Die Patienten der Gruppe 2 waren zum Zeitpunkt „FIRST“ zu 62,5 % (zehn Patienten) in der Volumenstufe „2“ vertreten, nur jeweils ein Patient (je 6,3 %) gehörte zu den Stufen „3“ und

„4“. Zum Zeitpunkt „MAX“ zeigte sich eine leichte Verschiebung, jeweils zwei Patienten gehörten zu den Stufen „3“ und „4“ (jeweils 12,5 %). Anschließend zeigte sich eine signifikante Veränderung hin zu den niedrigeren Volumenstufen (Wilcoxon-Test:  $p < 0,001$ ;  $n = 16$ ). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren 6,3 % (ein Patienten) in der Volumenstufe „4“, drei Patienten benötigten keine Volumensubstitution mehr und waren somit der neuen Gruppe „0“ zuzuordnen.

Die Patienten der Gruppe 3 waren zum Zeitpunkt „FIRST“ zu 42,9 % (drei Patienten) in der Volumenstufe „1“ und zu 57,1 % (vier Patienten) in der Stufe „2“ eingeteilt, kein Patient war somit in den höheren Volumenstufen vertreten. Zum Zeitpunkt „MAX“ wechselte ein Patient in die Stufe „2“ (71,4 %, fünf Patienten). Zum Zeitpunkt „LAST“ waren 28,6 % (zwei Patienten) in der Volumenstufe „2“, ein Patient benötigten keine Volumensubstitution mehr und war somit der neuen Gruppe „0“ zuzuordnen. Die Umverteilung in den Volumenstufen zwischen „MAX“ und „LAST“ zeigte sich als signifikant (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ).

Bei der deskriptiven Auswertung der ESPEN-Stufen ist zu erkennen, dass durch die Intensivierung der parenteralen Substitution zum Zeitpunkt „MAX“ mehr Patienten in die höchste Energie- und Volumenstufe eingeordnet wurden und eine Konzentrierung auf die höheren Stufen stattfand. Zum Zeitpunkt „LAST“ (**Abbildung 13**, unten) zeigte sich eine homogenere Verteilung in den Energie- und Volumenstufen und eine deutliche Reduktion der Patientenzahl in den höchsten Stufen. Des Weiteren benötigten 13 Patienten keine parenterale Substitution mehr und gehörten somit der neugeschaffenen Gruppe „00“ an.

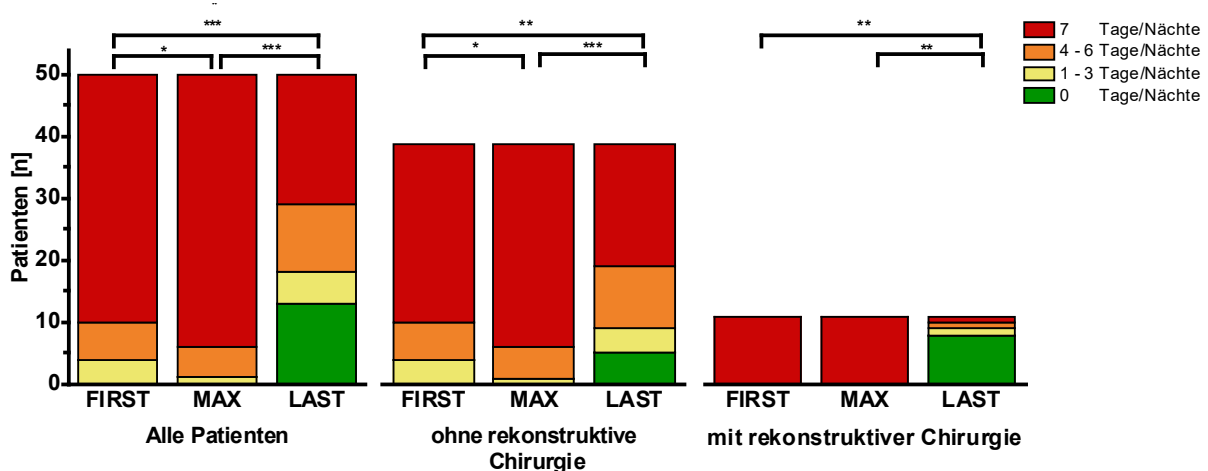
Im Vergleich der Anatomiegruppen untereinander zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung in den Volumenstufen zu den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX“ (Kruskal-Wallis-Test: jeweils  $p < 0,001$ ;  $n = 50$ ). Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe 1- mit den Gruppe 2- und 3-Patienten (Mann-Whitney-U-Test: jeweils  $p < 0,001$ ). Sowohl in den Energiestufen zu den drei Zeitpunkten, als auch in den Volumenstufen zum Zeitpunkt „LAST“ zeigte sich interessanterweise kein signifikanter Unterschied zwischen den Anatomiegruppen.

### 3.8 Reduktion der Infusionstage

Über den Beobachtungszeitraum war es möglich die Infusionstage/-nächte pro Woche von 7 auf 5 (0 – 7 Tage/Nächte pro Woche, n = 50; Wilcoxon-Test: p < 0,05) signifikant zu reduzieren. In den elf Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie war es möglich die Infusionstage/-nächte pro Woche von 7 auf 0 Infusionstage/-nächte pro Woche (0 – 7 Tage/Nächte pro Woche, n = 11; Wilcoxon-Test: p < 0,05) zu reduzieren. Einer dieser Patienten erhielt zusätzlich eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen (**Abbildung 14**).

In den 39 Patienten ohne rekonstruktive Chirurgie (16 Gruppe 1, 16 Gruppe 2, sieben Gruppe 3) konnte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Infusionstage/-nächte pro Woche erfolgen (Wilcoxon-Test: p < 0,05; n = 39). Von den 16 Gruppe 1-Patienten ohne rekonstruktive Chirurgie erhielten vier Patienten eine Therapie mit einem GLP-2-Analogen. Bei diesen Patienten konnte bei zwei Patienten keine Reduktion zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“ erfolgen, jeweils ein Patient reduzierte von 7 Infusionstagen/-nächten auf 4 Tage/Nächte bzw. auf 3 Tage/Nächte.

Bei den restlichen 12 Gruppe 1-Patienten konnte bei fünf Patienten ebenfalls eine Reduktion der Infusionstage/-nächte zwischen „MAX“ und „LAST“ erfolgen. Bei drei Patienten konnte eine Reduktion von 7 auf 5 Tage/Nächte und bei jeweils einem auf 3,5 bzw. 0 Infusionstage/-nächte erfolgen. Somit zeigte sich sowohl eine Reduktion der Infusionstage/-nächte bei Patienten mit und ohne rekonstruktive Chirurgie, als auch bei Gruppe 1-Patienten mit und ohne Therapie mit einem GLP-2-Analogen.



**Abbildung 14:** Anzahl der Infusionstage/-nächte pro Woche. Die Intensivierung der parenteralen Ernährung bedingt eine signifikante Erhöhung der Anzahl der Infusionstage/-nächte pro Woche zum



Zeitpunkt „MAX“ im Vergleich zu „FIRST“. Durch die rekonstruktive Chirurgie konnte bei der Mehrzahl der Patienten das Absetzen oder die signifikante Reduktion der Infusionstage/-nächte erreicht werden (rechtes Feld). In den 39 Patienten ohne rekonstruktive Chirurgie wurden die Infusionstage/-nächte signifikant zwischen dem Zeitpunkt „FIRST“ und „MAX“ erhöht. Anschließend konnten diese erneut signifikant reduziert werden und fünf Patienten konnten komplett entwöhnt werden. Eine Reduktion der Infusionstage/-nächte pro Woche in Patienten ohne rekonstruktive Chirurgie zeigte sich in sieben von 16 Gruppe 1-, in fünf von 16 Gruppe 2- und in drei von sieben Gruppe 3-Patienten. In zwei der Gruppe 1-Patienten wurde zusätzlich ein GLP-2-Analogon appliziert. (Wilcoxon-Test: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

### **3.9 Von der parenteralen Ernährung entwöhnte Patienten**

13 Patienten (26%) konnten von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden. Darunter waren neun Patienten der Gruppe 1 (33,3% der Gruppe 1-Patienten), drei Patienten der Gruppe 2 (18,75% der Gruppe 2-Patienten) und ein Patient der Gruppe 3 (14,3% der Gruppe 3-Patienten). Ihr durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt „FIRST“ betrug  $63 \pm 14$  Jahre. In der **Tabelle 9** ist die Demographie zusammengefasst. Bei acht der Gruppe 1-Patienten wurde eine rekonstruktive Chirurgie durchgeführt. Drei Patienten erhielten eine Typ-II-Anatomie und fünf Patienten eine Typ-III-Anatomie.

Zum Zeitpunkt „FIRST“ erhielten diese 13 Patienten 23 kcal/kg/d (0 – 35 kcal/kg/d) Energie-, 2500 ml/d (937,5 – 3800 ml/d) Volumen- und 200 mmol/d (38 – 380 mmol/d) Natriumsubstitution. Zum Zeitpunkt „MAX“ wurden 23 kcal/kg/d (0 – 35 kcal/kg/d) Energie, 2500 ml/d (937,5 – 3800 ml/d) Volumen und 220 mmol/d (38 – 450 mmol/d) Natrium infundiert. Dabei zeigte sich nur eine signifikante Steigerung der Natriumsubstitution zwischen „FIRST“ und „MAX“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$ ;  $n = 13$ ). Natürlich zeigte sich die Reduktion der parenteralen Ernährung sowohl bei der Energie, als auch beim Volumen und Natrium als hoch signifikant zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“ und „FIRST“ und „LAST“ (Wilcoxon-Test:  $p < 0,01$ ;  $n = 13$ ).

Der mediane BMI stieg signifikant zwischen „FIRST“ mit  $21,3 \text{ kg/m}^2$  ( $16,9 - 30,1 \text{ kg/m}^2$ ) zu „MAX<sub>BMI</sub>“ mit  $24,8 \text{ kg/m}^2$  ( $18,6 - 33,4 \text{ kg/m}^2$ ) an (Wilcoxon-Test:  $p < 0,01$ ;  $n = 13$ ) und blieb zum Zeitpunkt „LAST“ mit  $25,6 \text{ kg/m}^2$  ( $20,4 - 36 \text{ kg/m}^2$ ) trotz Entwöhnung von der parenteralen Substitution stabil (Wilcoxon-Test:  $p > 0,05$ ).

Die durchschnittliche Dauer der parenteralen Ernährung lag bei  $412 \pm 222$  Tagen bis eine Entwöhnung eintraf. Ein Patient bekam ein GLP-2-Analogen.

	<b>Entwöhnte Patienten</b>
<b>Anzahl</b>	13
<b>Grunderkrankung</b>	
Ischämie	1 (7,7%)
Komplikation nach OP anderer Art	4 (30,8%)
M. Crohn	3 (23,1%)
Resektion nach Ileus	1 (7,7%)
Resektion nach Trauma	1 (7,7%)
Resektion nach Tumor	1 (7,7%)
Schleimhauterkrankung	1 (7,7%)
Motilitätsstörung	1 (7,7%)
<b>Veränderter proximaler GI-Trakt (Anzahl)</b>	3 (23,1%)
<b>Dünndarmlänge (cm)</b>	115 (85 – 230) n = 6
<b>Kolon (%)</b>	83,5 (29 – 100) n = 12

**Tabelle 9:** Demographie der Patienten die von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden konnten.

### **3.10 Medikation**

Alle Patienten erhielten angepasst an die verbliebenen Darmanteile und je nach Zeitphase nach der intestinalen Resektion sowie den jeweiligen Symptomen eine medikamentöse Therapie. Ebenso fand eine Therapie der Grunderkrankung, falls möglich und notwendig, statt.

Eingeteilt nach „nicht spezifischer Medikation“ und „KDS-spezifischer Medikation“ erhielten alle Patienten im Median 1 „KDS-spezifisches“-Medikament (0 – 4).

Während des Beobachtungszeitraumes gab es fünf Gruppe 1-Patienten die ein GLP-2-Analogen erhielten. Drei Patienten erhielten bis zum Zeitpunkt „LAST“ weiterhin ein GLP-2-

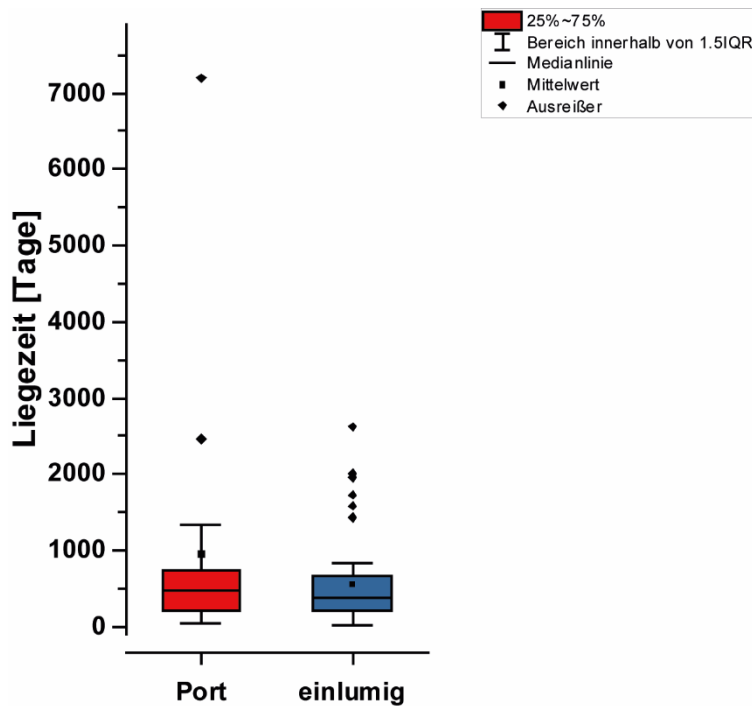
Analogon. Bei einem Patienten wurde die Therapie im Verlauf abgesetzt, eine parenterale Ernährung war jedoch bis zum Zeitpunkt „LAST“ weiterhin notwendig. Ein Patient erhielt eine rekonstruktive Chirurgie und hatte anschließend eine Typ-II-Anatomie, die Therapie mit dem GLP-2-Analogon konnte beendet werden und der Patient erreichte die orale Autonomie.

### **3.11 Intravenöse Katheter**

Bei den 50 untersuchten Patienten fanden sich 83 verschiedene Katheter. 53 getunnelte einlumige Katheter (63,9%), ein getunnelter zweilumiger Katheter (1,2%), 23 Ports (27,7%), fünf ZVKs (6%) und ein Zugang welcher nicht näher bezeichnet war (1,2%). Die durchschnittliche Liegezeit bei allen Zugängen lag im Median bei 377,5 Tagen (3 – 7194 Tage; n = 72, elf mit unbekannter Liegedauer). ZVKs sind nur im stationären Setting und als vorübergehender Zugang für eine parenterale Ernährung geeignet und wurden somit nur bei Beginn einer parenteralen Ernährung oder als vorübergehender Zugang bei Komplikationen mit dem „primären Zugang“ (Port oder getunnelter Katheter) verwendet. Unter Herausnahme der ZVKs betrug die mediane Liegedauer 395,5 Tage (3 – 7194 Tage; n = 68). Die extrem kurze Liegedauer von 3 Tagen war ein getunnelter einlumiger Katheter, welcher akzidentell nach 3 Tagen entfernt wurde. Eine erneute Anlage eines einlumigen getunnelten Katheters erfolgte nach 3 Tagen.

Bei 28 Patienten fand während des Beobachtungszeitraumes kein Katheterwechsel statt. Bei 22 Patienten erfolgte mindestens ein Katheterwechsel; bei 14 Patienten ein Katheterwechsel, bei fünf Patienten zwei und bei drei Patienten drei Wechsel. Schlussendlich erfolgte hierbei der Wechsel immer auf einen getunnelten einlumigen Katheter; viermal von einem ZVK, elfmal von einem Port und siebenmal von einem getunnelten einlumigen Katheter.

Insgesamt hatten getunnelte einlumige Katheter eine mediane Liegezeit von 370,5 Tagen (3 – 2622 Tage; n = 50) und Ports 471 Tage (34 – 7194 Tage, n = 17). Ein signifikanter Unterschied in der Liegedauer zwischen getunnelten einlumigen Kathetern und Ports zeigte sich nicht (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,666) (**Abbildung 15**).



**Abbildung 15:** Liegedauer der getunnelten einlumigen Katheter (n = 50) und Ports (n =17). Kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,666$ ).

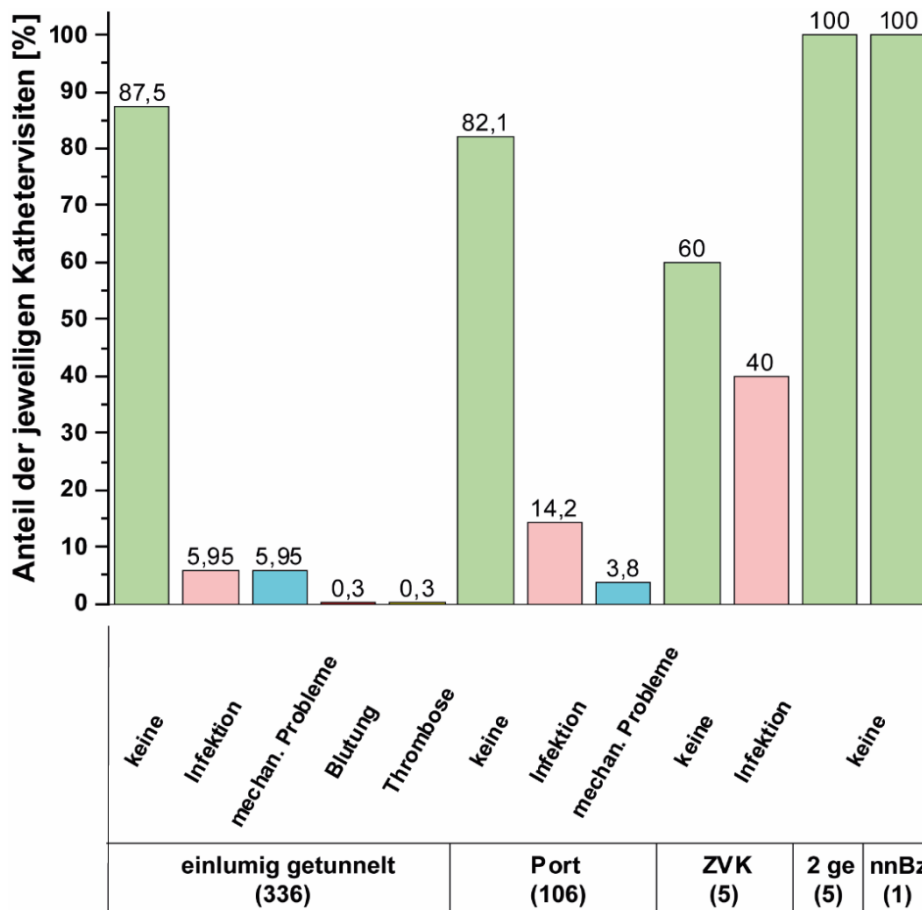
Die Liegedauer der verschiedenen Katheter ist unter anderem von den Komplikationen abhängig. Insgesamt wurden Katheter 453-mal visitiert, hierbei wurden 63 Komplikationen (**Tabelle 10**) bei 42 verschiedenen Kathetern festgestellt. Diese Komplikationen verteilten sich auf 26 Patienten. Zehn Patienten erlitten nur eine Komplikation, sechs Patienten zwei Komplikationen, vier Patienten drei und sechs Patienten > 3 Komplikationen (4 – 8 Komplikationen). Bei Patienten, die mehr als drei Katheterkomplikationen erlitten, war bei drei Patienten der gleiche Zugang betroffen. Insgesamt wurden 31 Katheter bei insgesamt 20 verschiedenen Patienten aufgrund von Katheter-Komplikationen entfernt. Bei zwölf Patienten nur einmalig, bei sechs Patienten zweimal und bei jeweils einem Patienten drei- bzw. viermal. Insgesamt wurde bei drei Patienten anschließend kein neuer Zugang mehr angelegt.

	<b>Einlumig getunnelt</b> <b>(n = 42)</b>	<b>Port</b> <b>(n = 19)</b>	<b>ZVK</b> <b>(n = 2)</b>
<b>Infektion</b>	20 (12 ex)	15 (9 ex)	2 (2 ex)
<b>Mechanische Probleme</b>	20 (5 ex)	4 (2 ex)	0
<b>Thrombose</b>	1	0	0
<b>Blutung</b>	1 (1 ex)	0	0

**Tabelle 10:** Anzahl der verschiedenen Komplikationen (n = 63) auf die Zugangsart mit Häufigkeit der Notwendigkeit der Zugangsentfernung (ex) aufgrund der verschiedenen Komplikationen.

Bezogen auf die unterschiedliche Anzahl von zentralvenösen Kathetern auf die jeweilige Anzahl der Visiten der Katheter zeigten sich bei einlumig getunnelten Kathetern 42 Komplikationen bei 336 Visiten (12,5%), bei zweilumig getunnelten Kathetern keine Komplikationen bei fünf Visiten (0%), bei Ports 19 Komplikationen bei 106 Visiten (17,9%), bei ZVKs zwei Komplikationen bei fünf Visiten (40%) und keine Komplikation bei einer Visite bei einem nicht näher bezeichneten Zugang (0%).

Hinsichtlich der Komplikationsanzahl zwischen einlumig getunnelten Kathetern und Ports zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $X^2(1) = 1,993$ ,  $p = 0,158$ ,  $n = 442$ ) (**Abbildung 16**). Bezogen jedoch nur auf die Komplikation der Infektion, zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Infektionen bei Ports ( $X^2(1) = 8,1918$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 442$ ).



**Abbildung 16:** Komplikationen bezogen auf die jeweilige Visitenhäufigkeit (n = 453) und der verschiedenen Zugangsart (einlumig getunnelt, Port, ZVK, 2 ge = zweilumig getunnelt, nnBz = nicht näher bezeichnet) in Prozent. Katheter-Komplikationen sind unterschieden in Infektionen, mechanische Probleme, Blutungen und Thrombosen. Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate an Infektionen bei Ports als bei einlumigen getunnelten Kathetern ( $X^2(1) = 8,1918$ ,  $p < 0,01$ ,  $n = 442$ ).

Um das Risiko einer Katheterinfektion zu minimieren, kann neben einer sorgfältigen Hygiene beim An- und Abschließen der parenteralen Ernährung an den Katheter eine Katheterprophylaxe im Sinne einer Blockung des Katheters mit einem Medikament durchgeführt werden, und zwar in dem Zeitraum, in dem keine parenterale Ernährung über den Katheter infundiert wird. Bei 31 Kathetern (37,3%) wurde keine Katheterprophylaxe betrieben, 49 (59%) erhielten einen Block mit einem Taurolidin-haltigen Präparat, zwei (2,4%) mit Heparin und einer (1,2%) mit Daptomycin.

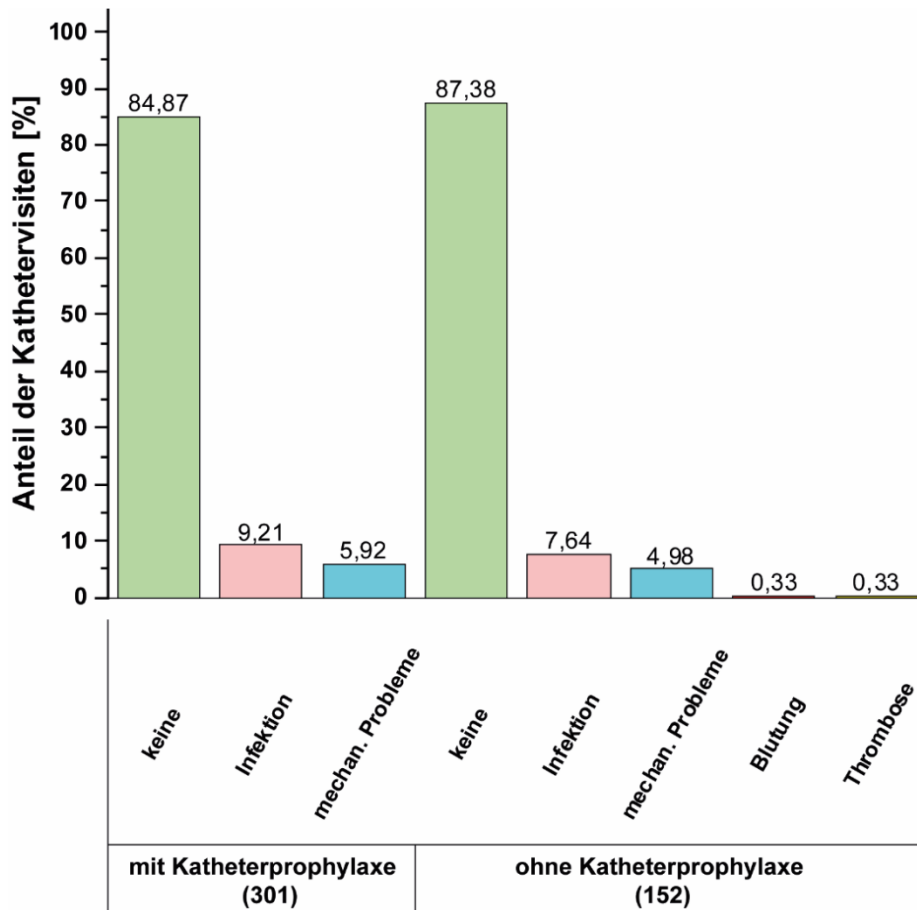
In der Rostocker Kohorte erfolgte signifikant häufiger eine Katheterprophylaxe als keine Katheterprophylaxe bezogen auf die Katheteranzahl ( $X^2(1) = 5,313$ ,  $p < 0,05$ ,  $n = 83$ ).

Bezogen auf die Kathetervisiten gab es 152 Kathetervisiten ohne Prophylaxe (33,6%) und 301 mit Prophylaxe (66,5%) ( $\chi^2(1) = 49,009$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 453$ ).

Werden die 63 Komplikationen, verteilt auf die Katheter ( $n = 83$ ) mit und ohne Prophylaxe, betrachtet, traten bei den 31 Kathetern ohne Prophylaxe bei 14 Kathetern (45,2%) Komplikationen auf. Bei den 52 Kathetern mit Prophylaxe traten bei 28 Kathetern (53,6 %) Komplikationen auf. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Komplikationen bei Kathetern mit oder ohne Prophylaxe ( $\chi^2(1) = 0,5861$ ,  $p = 0,444$ ,  $n = 83$ ).

Betrachtet man die 63 Komplikationen verteilt auf die Kathetervisiten ( $n = 453$ ) mit und ohne Prophylaxe, so traten bei 39 Visiten (13 % von Visiten mit Prophylaxe) Komplikationen unter einer Prophylaxe und bei 24 Visiten (15,8 % von Visiten ohne Prophylaxe) Komplikationen ohne eine Prophylaxe auf ( $\chi^2(1) = 0,677$ ,  $p = 0,411$ ,  $n = 453$ ) (**Abbildung 17**).

Auch wenn nur die Komplikation „Infektion“ betrachtet wird, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verwendung einer Prophylaxe und der Häufigkeit einer Katheterinfektion, sowohl in Bezug auf die Katheter ( $\chi^2(1) = 0,0677$ ,  $p = 0,795$ ,  $n = 83$ ), als auch auf die Kathetervisiten ( $\chi^2(1) = 0,4992$ ,  $p = 0,48$ ,  $n = 453$ ). Bei einem relativen Risiko von 1,08 scheint die Anwendung einer Katheterprophylaxe keinen Einfluss auf die Ausbildung einer Infektion in der Rostocker Kohorte zu haben.



**Abbildung 17:** Komplikationen bezogen auf die Visitenhäufigkeit (n = 453) und Vorhandensein einer Katheterprophylaxe in Prozent. Die Katheter-Komplikationen sind aufgeschlüsselt in Infektionen, mechanische Probleme, Blutungen und Thrombosen.

Hinsichtlich der parenteralen Ernährungsart (standard vs. compounded) zeigten sich bei 453 Kathetervisiten 165 parenterale Ernährungen mittels Standard-Ernährungsbeutel (36,4%), 262 parenterale Ernährungen mittels compoundeten Ernährungsbeutel (57,8%) und 26 Kathetervisiten (5,7%) bei Patienten, die nicht mehr parenteral ernährt werden mussten aber deren Katheter noch vorhanden waren. Verteilung auf die verschiedenen Katheter siehe **Tabelle 11**.



Katheter- Visiten (n)	Einlumig getunnelt (336)	Zweilumig getunnelt (5)	Port (106)	ZVK (5)	Nicht näher bezeichnet (1)
Standard	128	0	33	4	0
Compounded	189	4	68	0	1
Ohne PS	19	1	5	1	0

**Tabelle 11:** Anzahl der Ernährungsart (Standard-Ernährungsbeutel, compounding Ernährungsbeutel) verteilt auf die verschiedenen Katheter.

Bezogen auf die Komplikationen zeigten sich 26 Komplikationen bei 262 Ernährungen mittels compounding Ernährungsbeutel (9,9%), 33 Komplikationen bei 165 Standard-Ernährungen (20%) und vier Komplikationen bei 26 Kathetervisiten ohne parenterale Substitution (25,4%).

Werden dabei nur die Kathetervisiten betrachtet, bei denen auch eine parenterale Substitution stattfand (n = 427), zeigten sich signifikant häufiger Komplikationen bei der Ernährung mittels Standard-Ernährungsbeutel ( $\chi^2(1) = 8,495$ ,  $p < 0,01$ , n = 427). Bei einem relativen Risiko von 2,03 hat die Substitution mittels Standard-Ernährungsbeutel ein höheres Risiko für assoziierte Komplikationen.

### **3.12 Lost-to-follow-up und verstorbene Patienten**

Elf Patienten (acht weiblich) wurden seit über einem Jahr nicht mehr vorstellig und gelten damit als „lost-to-follow-up“. Drei der Patienten gehörten der Gruppe 1, sieben der Gruppe 2 und einer der Gruppe 3 an. Drei der Patienten hatten einen Morbus Crohn als Grunderkrankung, jeweils zwei eine Resektion nach Tumor oder Komplikationen nach einer Operation anderer Art, jeweils ein Patient hatte eine Resektion aufgrund einer Ischämie, eines Ileus, eines Traumas und ein Patient litt an einer Motilitätsstörung. Bei der Erstvorstellung zum Zeitpunkt „FIRST“ waren diese Patienten im Median 55 Jahren (34 – 80 Jahre) alt und wurden bis zur letzten dokumentierten Vorstellung „LAST“ über 301 Tage (41 – 1351 Tage) beobachtet. Drei der Patienten hatten bis zum letzten Kontakt die orale Autonomie erreicht. Bis zur letzten Datenbankaktualisierung sind drei Patienten (zwei weiblich) und dabei jeweils ein Patient der Gruppen 1 bis 3 verstorben.

## 4 Diskussion

Das chronische Darmversagen bzw. die Darminsuffizienz und explizit auch das Kurzdarmsyndrom sind seltene Erkrankungen, die aufgrund der höchst unterschiedlichen Krankheitsverläufe und Patientenbedürfnisse eine besondere Herausforderung an das behandelnde Team aus Ärzten verschiedener Disziplinen, Ernährungsberatern, häuslicher und stationärer Pflege sowie Apotheken stellen. Da es sich bei der parenteralen Ernährung für ein Darmversagen um eine lebenserhaltende Organersatztherapie handelt, ist die Behandlung und Betreuung in spezialisierten Zentren sinnvoll. Die Zahlen bezüglich spezialisierter Ambulanzen und Sprechstunden für Erwachsene mit chronischem Darmversagen/-Insuffizienz bzw. Kurzdarmsyndrom in Deutschland gehen weit auseinander. Während von Websky 2014 40 verschiedene Zentren in ganz Deutschland identifizieren konnte [4], sind 2021 über orpha.net nur fünf bzw. sieben aufzufinden, je nachdem ob der Fokus auf dem chronischen Darmversagen oder Kurzdarmsyndrom liegt [56, 57]. Die große Differenz kann mit dem bisher fehlenden zentralen Verzeichnis erklärt werden. Die Universitätsmedizin Rostock bietet eine dieser Sprechstunden an und ist als Zentrum für Kurzdarmsyndrom und Darmversagen anerkannt. Im Vergleich zu anderen europäischen Studien liegt die vorliegende Single-Center-Studie von der Patientenanzahl trotzdem im unteren Feld [58, 59], jedoch handelt es sich bei der vorliegenden Untersuchung um die erste klinische Studie zur *Dynamik* der parenteralen Ernährung und deren Verlauf. Hierfür wurde die parenterale Ernährung von 50 Patienten mit chronischem Darmversagen über einen Zeitraum von 6 Jahren erfasst und analysiert. Ziel war es aus den gewonnenen Daten und Erkenntnissen die Therapiestrategien hinsichtlich der parenteralen Ernährung zu optimieren.

### **4.1 Betrachtung der Methoden**

Es wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen, welche teils retrospektiv und teils prospektiv erfasst wurden. Die Daten wurden aus den Ambulanzakten, den Arztbriefen, den elektronischen Patientenverwaltungssystem „SAP“ und der elektronischen Labordatenbank „Lauris“ entnommen. Aus diesen Quellen waren einige Daten nur unscharf zu erheben: Die genaue Darmlänge wurde vom jeweiligen Operateur abgeschätzt und nicht gemessen, die Daten zu den jeweiligen Katheter- und Portsystemen waren teilweise lückenhaft, das

Gewicht wurde nicht immer numerisch erfasst, insbesondere nach Entwöhnung von der parenteralen Ernährung. Die Zusammensetzung der parenteralen Ernährung war in den Arztbriefen und Apothekenanforderungen sehr gut dokumentiert, jedoch stellte sich gelegentlich heraus, dass die vorgeschlagene Ernährung nicht oder bei der nächsten Visite noch nicht umgesetzt wurde.

Da in den Unterlagen der Fokus auf der parenteralen Ernährung als Therapie für ein chronisches Darmversagen lag, sind Begleitmedikationen ebenfalls teilweise lückenhaft verblieben.

Patienten mit chronischem Darmversagen/-insuffizienz haben aufgrund der jeweiligen Grunderkrankung einen sehr individuellen Krankheitsverlauf, wodurch die Vergleichbarkeit nur eingeschränkt gegeben ist. Insgesamt sind hier nicht nur die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse, sondern auch die jeweilige Erkrankungsdauer, sowie die Phase der Adaptation nach Resektion zu berücksichtigen. In Querschnittsstudien werden überwiegend die verschiedenen anatomischen Typen unterschieden. Im vorliegenden Ansatz war es darüber hinaus jedoch auch möglich, dass sich die funktionelle Anatomie aufgrund von erneuten Resektionen oder rekonstruktiven Operationen änderte, was einen erheblichen Einfluss auf die parenterale Ernährung hatte.

Es galt vergleichbare, eindeutig zu identifizierbare Zeitpunkte entlang des Zeitverlaufes der parenteralen Ernährung zu definieren, zu denen auch präzise Daten vorlagen. Hieraus ergeben sich die Zeitpunkte „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. Da der BMI sein Maximum erwartungsgemäß nach dem Zeitpunkt der maximalen parenteralen Ernährung hatte, ergibt sich „MAX<sub>PS</sub>“ vor „MAX<sub>BMI</sub>“.

Als Outcome-Parameter wurde der BMI verwendet, welcher mit nur sehr geringem Aufwand jederzeit erhoben werden kann. Dadurch erlaubt der BMI eine schnelle Erhebung des Ernährungszustandes, ist jedoch auch anfällig für Störfaktoren, die Einfluss auf das Gewicht nehmen. Bezogen auf Patienten mit chronischem Darmversagen/-insuffizienz spielen hierbei Ödeme eine wichtige Rolle, welche in der klinischen Beurteilung des Ernährungsstatus mit einbezogen werden müssen. Die Erhebung des Körpergewichtes sollte bei jeder Vorstellung von Patienten mit Darmversagen/-insuffizienz erfolgen und ist in Kombination mit der klinischen Einschätzung zur Beurteilung des Proteinenergie-Ernährungsstatus bei Patienten

mit parenteraler Ernährung empfohlen [1, 43, 60]. Alternativ kann die BIA-Messung zur Bestimmung der Körperzusammensetzung herangezogen werden, diese ist jedoch auch auf kurzfristigen Störfaktoren (körperliche Anstrengung vor Messung, keine Nüchternheit) anfällig, sodass die fettfreie Masse, die relative Fettmasse, die absolute Fettmasse, das extrazelluläre Körperwasser und die Reaktanz verändert sein könnten [61]. Abgesehen davon ist die BIA-Messung aufgrund des deutlich höheren Zeit- und Materialaufwandes in der Praxis nicht jederzeit einfach durchführbar.

## **4.2 Aufbau der Datenbank**

Die Datenbank wurde mittels MicrosoftAccess®2010 angelegt. Durch die verschiedenen Abfragen ist es möglich Daten differenziert auszuwählen und zusammenzuführen und so für die statistische Auswertung aufzubereiten. Das übergeordnete Eingabeformular dient als Benutzeroberfläche und erlaubt es, die Datenbank regelmäßig zu aktualisieren und dauerhaft fortzuführen. Sie wird gegenwärtig jährlich aktualisiert. In der Datenbank ist das Rostocker Patientenkollektiv sehr detailliert hinterlegt, sodass weiterführende differenzierte klinische Studien auf dieser Datenbank aufbauen.

## **4.3 Ätiologie**

Mit 32 % stellte der Morbus Crohn die häufigste Grunderkrankung im Rostocker Patientenkollektiv dar, welche zu einem chronischen Darmversagen/-insuffizienz geführt hat, gefolgt von Komplikationen nach Operationen anderer Art (18%) und Resektion aufgrund einer mesenterialen Ischämie (14%). Damit sind die Zahlen vergleichbar mit größeren aktuellen Single-Center- und Multi-Center-Studien [5, 58, 62]. Auffällig ist, dass in der Kohorte aus Kopenhagen deutlich mehr Patienten aufgrund einer Tumorerkrankung reseziert wurden (23%) im Gegensatz zur Multi-Center-Studie von ESPEN mit nur 2 %. Umgekehrt verhält es sich mit der chronisch intestinalen Pseudoobstruktion, welche in Kopenhagen nur 2 % und bei ESPEN 10 % der Grunderkrankungen ausmachten. Mit 12 % Resektionen aufgrund eines Tumors steht das Rostocker Patientenkollektiv in der Mitte der beiden Studien und mit 2 % der chronisch intestinalen Pseudoobstruktion bestätigt es die Zahlen der Single-Center-Studie aus Kopenhagen [5, 58, 62].

Pathophysiologisch stellte das Kurzdarmsyndrom mit 54 % über die Hälfte der Mechanismen für das chronische Darmversagen/-insuffizienz dar und ist damit international vergleichbar [5, 58, 62]. 40 % der Patienten zeigten eine Kombination verschiedener pathophysiologischer Mechanismen, während nur 12 % in Kopenhagen und keiner in der ESPEN-Kohorte eine Kombination aufwies. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der vorliegenden Arbeit alle Patienten mit intestinalen Fisteln auch aufgrund dessen ein Kurzdarmsyndrom aufwiesen und dem entsprechend als „kombiniert“ klassifiziert wurden.

## **4.4 Parenterale Ernährung**

### **4.4.1 Standard-Ernährungsbeutel versus individuell zusammengestellte (compoundete) parenterale Substitution**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine parenterale Ernährung sowohl mittels industriell gefertigten Standard-Ernährungsbeuteln als auch mit individuell für den einzelnen Patienten hergestellten, compoundeten Ernährungsbeuteln. Aufgrund der anatomischen Situation von Gruppe 1-Patienten benötigen diese eine erhöhte Volumen- und Natriumsubstitution [22, 23, 63], welches vor allem durch compoundete Ernährungsbeutel realisiert wurde. Bei den Patienten der Gruppe 1 welche mittels Standard-Ernährungsbeuteln ernährt wurden, benötigte ein höherer Anteil zusätzliche Infusionen. Ebenso war die Substitution von zusätzlichen Infusionen bei etwa der Hälfte der Gruppe 2-Patienten mit Standard-Ernährungsbeuteln notwendig, sodass auch für Gruppe 2-Patienten eine compoundete Ernährung durchgeführt werden sollte. Bei den Patienten der Gruppe 3 kehrte sich das Verhältnis weg von Standard-Ernährungsbeuteln hin zu compoundeten Ernährungsbeuteln. Dieses kann auf die Grunderkrankungen der Patienten der Gruppe 3 im Rostocker Patientenkollektiv zurückgeführt werden, welche zu 57 % eine parenterale Substitution aufgrund von Schleimhauterkrankungen benötigten. Dadurch ist die gesamte Funktionalität des Darmes beeinträchtigt, wodurch die Patienten einer sehr individuellen Zusammensetzung der parenteralen Substitution bedürfen.

In verschiedenen Studien zeigte eine parenterale Ernährung mittels Standard-Ernährungsbeutel ein niedrigeres Risiko für Katheter-assoziierte Infektionen [18–20]. Obwohl es in der Rostocker Kohorte eine Verschiebung zu compoundeten

Ernährungsbeuteln gab, zeigte sich interessanterweise eine deutlich höhere Komplikationsrate bei einer parenteralen Ernährung mittels Standard-Ernährungsbeutel. Die Ursache für diese abweichende Komplikationsrate kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig beantwortet werden. In Frage kommt, dass die Versorgung mit Standard-Ernährungsbeuteln wegen des Einsatzes von zusätzlichen Infusionen zu einem vermehrten „Umstecken“ am Katheter führt, was ein erhöhtes Kontaminationsrisiko in sich bergen dürfte.

#### **4.4.2 Quantitative Veränderungen der parenteralen Ernährung**

Die vorliegende Studie untersucht erstmals den dynamischen Verlauf der parenteralen Ernährung bei Patienten mit chronischem Darmversagen. Ansonsten liegen lediglich Querschnittsstudien vor, die aufgrund des Studiendesigns keine Daten zum Verlauf der Zusammensetzung und den Veränderungen der parenteralen Ernährung liefern [5, 58, 62]. Eine aktuelle europäische Studie erfasst das 1-Jahres-Outcome von Patienten mit chronischem Darmversagen. In dieser Studie liegt der Fokus auf den Komplikationen; die parenterale Substitution wurde in Form der acht ESPEN Kategorien [5] miterfasst und hinsichtlich des Outcomes in „benötigt weiterhin parenterale Ernährung“, „entwöhnt von der parenteralen Ernährung“ und „parenterale Ernährung wurde reduziert“ eingeteilt [62]. Eine differenzierte Auswertung hinsichtlich der Dynamik erfolgte nicht.

Da 37 Patienten der vorliegenden Arbeit vor der ersten Visite in der Universitätsmedizin Rostock bereits eine anderenorts eingeleitete parenterale Ernährung erhielten, ist dieser Zeitpunkt am besten mit anderen Studien vergleichbar. Für die Zeitpunkte „MAX“ und „LAST“ gilt nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, jedoch wird durch diese erst eine Betrachtung der Dynamik möglich.

**Energiesubstitution:** Bei den Gruppe 1-Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt „FIRST“ ein sehr hoher Energiesubstitutionsbedarf, während der Bedarf der Gruppe 2- und 3-Patienten vergleichbar mit den Patienten der europäischen Kohorte und den Patienten aus Kopenhagen ist [5, 58, 62]. Interessanterweise zeigte sich im Verlauf eine ausgeprägte Reduktion der Energiesubstitution der Patienten der Gruppe 1, sodass zum letzten Zeitpunkt auch unter Ausschluss der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen der Energiebedarf unter dem Bedarf der Patienten der Gruppe 2 und

3 und deutlich unter dem Bedarf der vergleichbaren Studien liegt [5, 58]. Innerhalb der Rostocker Kohorte zeigte sich die Energiesubstitution zum Zeitpunkt „LAST“ jedoch als nicht signifikant unterschiedlich zwischen den einzelnen Gruppen, obwohl man auf Grund der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse einen unterschiedlichen Substitutionsbedarf erwarten würde.

Insgesamt könnte eine mögliche Erklärung für die starke Reduktion der Energiesubstitution sein, dass zuvor bestehende Defizite durch die anfängliche Intensivierung der parenteralen Ernährung ausgeglichen werden konnten und dadurch ein neues Gleichgewicht erreicht werden konnte, sodass eine anschließende Reduktion der parenteralen Ernährung keine signifikanten negativen Auswirkungen auf den klinisch eingeschätzten Verlauf der Patienten hatte.

**Verteilung der Energieträger:** In der Zusammensetzung der einzelnen Energieträger (Aminosäuren: Glukose: Lipide) zeigte sich durchgehend ein niedriger Anteil von Glukose zu Gunsten von Aminosäuren und Lipiden im Vergleich zu der Zusammensetzung der Energieträger in der Kopenhagener Kohorte [58]. Der Anteil der Aminosäuren war mit im Median 24 % über die drei Zeitpunkte konstant. Zum Zeitpunkt „LAST“ lag die Aminosäuresubstitution der gesamten Kohorte im Median nur bei 0,39 g/kg/d (0 – 1,53 g/kg/d; n = 50). Es erhielten aber nur 32 der 50 Patienten Aminosäuren in ihrer parenteralen Ernährung, sodass bei diesen eine Substitution von 0,7 g/kg/d (0,26 – 1,53 g/kg/d; n = 32) bestand. Der Lipidanteil war mit 18 - 19 % in der Rostocker Kohorte doppelt so hoch wie der Anteil in der Kohorte aus Kopenhagen [58], lag damit aber im angestrebten Verteilungsbereich nach den Richtlinien von ESPEN [21]. Der Glukoseanteil war mit 57 - 59 % im Bereich der deutschen S3-Leitlinien [1]. Somit zeigt sich, dass trotz der ausgeprägten Reduktion der Energiesubstitution die empfohlenen Richtwerte der Zusammensetzung eingehalten wurden.

**Volumensubstitution:** Aufgrund von Volumenverlusten über ein Stoma oder durch Diarrhoe ist die Volumensubstitution besonders wichtig in der Behandlung des chronischen Darmversagens [5, 62, 64]. Studienprotokolle für die medikamentöse Therapie bei chronischem Darmversagen adressieren ebenfalls die Volumenreduktion als primäres Studienendziel [65]. Eine signifikante Volumenreduktion war in allen Patientengruppen möglich, zum Zeitpunkt „LAST“ benötigten Gruppe 1- und 2-Patienten, unter Ausschluss der

Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen, keine signifikant unterschiedliche Volumensubstitution mehr. Im Vergleich mit der europäischen Kohorte erhielten Gruppe 1-Patienten zu Beginn mehr Volumen, zum Letztzeitpunkt zeigten alle drei Gruppen jedoch einen geringeren Bedarf [5, 62].

**Natriumsubstitution:** Aufgrund der festen Natriumkonzentration im Dünndarmchymus von ca. 100 mmol/l sind vor allem bei Patienten mit einem Jejunostoma die Natriumverluste sehr hoch und bedürfen einer entsprechenden Substitution [22, 23, 63]. Basierend auf dem Serum- und Urinnatrium, sowie dem Durstgefühl der Patienten wurde die individuelle Natriumsubstitution angepasst. Dies führte zu einer signifikanten Steigerung der Substitution in Gruppe 1- und 2-Patienten mit anschließender signifikanter Reduktion, sodass sich der Ausgangs- und Endwert nicht signifikant unterschieden. Vor allem bei Patienten ohne Kolon in Kontinuität wurde aufgrund des erhöhten Bedarfes eine Erhöhung der Natriumsubstitution durchgeführt. Im Vergleich zu den Daten aus Kopenhagen erhielten Gruppe 1- und 2-Patienten zum Zeitpunkt „FIRST“ eine vergleichbare Natriumsubstitution, zum Zeitpunkt „MAX“ jedoch eine deutlich erhöhte Substitution. Gruppe 3-Patienten benötigten zu allen drei Zeitpunkten eine deutlich niedrigere Substitution, wobei sich aufgrund der kleinen Fallzahlen nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit ergibt [58]. In der europäischen Kohorte wurde die Natriumsubstitution nicht mit erfasst. Entsprechend des beobachteten erhöhten Bedarfes von Natrium bei Patienten mit einem Jejunostoma [63] zeigte sich eine signifikant höhere Natriumsubstitution bei Gruppe 1-Patienten im Vergleich zu Gruppe 2-Patienten zum Zeitpunkt „LAST“ unter Herausnahme der Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie und/oder Therapie mit einem GLP-2-Analogen.

#### **4.4.3 Relativer Einfluss der parenteralen Ernährung auf den BMI**

Im Zusammenhang mit den quantitativen Veränderungen der parenteralen Ernährung konnte eine signifikante und klinisch bedeutsame Änderung im BMI zwischen den Zeitpunkten „FIRST“ und „MAX“ sowie zwischen „FIRST“ und „LAST“ beobachtet werden. Die parenterale Ernährung wurde vor allem in der Zusammensetzung von Energie, Volumen und Natrium verändert. Hierbei zeigte sich, dass eine Intensivierung der Natriumsubstitution mit einem signifikant höheren BMI-Zuwachs assoziiert war, als eine Intensivierung der Energiesubstitution. Somit ist Natrium ein bedeutender Faktor für die Wiederherstellung des



BMI bei Patienten mit chronischem Darmversagen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer suffizienten parenteralen Energiesubstitution anabol stimuliert werden durch eine zusätzliche Natriumsubstitution.

Die Ergebnisse decken sich mit zwei kleinen Studien bei Kindern mit großen Verlusten über ein intestinales Stoma, welche zeigen, dass ein Mangel an Gesamtkörpennatrium die physiologische Gewichtszunahme behindert und dass eine Korrektur des Körpennatriums eine Gewichtszunahme verbessert [66–68]. Bei Erwachsenen gelten die Empfehlungen, dass sich die Intensität der parenteralen Natriumsubstitution an den theoretisch abgeleiteten Natriumverlusten orientieren soll. Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine konsequente, ggf. auch sehr intensive Natriumsubstitution in der frühen Phase des chronischen Darmversagens von einem unabhängigen und klinisch bedeutsamen Effekt auf die Wiederherstellung des BMI begleitet wird. Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus ist, dass eine Erhöhung der Natriumsubstitution eine Normalisierung des Volumenstatus bei dehydrierten Patienten erleichtert. Diese Rehydrierung der Patienten bzw. Verbesserung der Volumenstatus führt auch zu einer Zunahme des intrazellulären Wassers. Die Zunahme des intrazellulären Wassers hat anabole Effekte, indem die Glykogensynthese stimuliert und der Proteolyse entgegengewirkt wird [69–71]. Andersherum führt eine Natriumrestriktion zu einer Beeinträchtigung der Insulinsekretion im Pankreas [72] und im Rahmen der Zelldehydratation zu einer erhöhten Insulinresistenz durch Inhibition des mTOR-Signalwegs mit der Folge, dass die Glykogensynthese und die Glukoseaufnahme in den Hepatozyten sinkt [73]. Weitere Untersuchungen vom mTOR-Signalweg in Skelettmuskelzellen zeigen, dass dieser auch ein positiver Regulator für Muskelhypertrophie ist [74]. Im Zusammenhang mit der Anabolie der Muskelmasse könnte es zu trophischen Effekten am Darm kommen, wodurch eine Verbesserung der Nährstoffresorption aus dem Lumen resultieren würde.

Zusammengefasst könnte eine erhöhte Natriumsubstitution über die Zellhydratation als anaboler Faktor wirken oder potentielle katabole Faktoren hemmen.

Das Gesamtkörpennatrium wird nur schlecht vom Serumnatrium reflektiert und Störungen können über die Messung des Urinnatriums oder über die Änderung der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse detektiert werden [75]. Während in der vorliegenden Studie klinische Parameter zur Modifizierung der Natriumsubstitution benutzt wurden, werden sich

zukünftige Studien mit der Frage befassen müssen, anhand welcher Algorithmen die Natriumsubstitution optimiert werden kann. Prinzipiell vergleichbar sind die operationalen Algorithmen, die für die Optimierung der Volumensubstitution in den Phase II- und III-Studien der GLP-2-Analoga verwendet wurden und die sich an der Urinausscheidung orientieren [65, 76, 77].

#### **4.4.4 Veränderungen anhand der ESPEN-Klassifikation**

Die vorliegende Arbeit ist die erste Arbeit, in der die dynamischen Veränderungen der parenteralen Ernährung eingeteilt nach der klinischen Klassifikation des chronischen Darmversagens nach ESPEN [2] differenziert untersucht wurden. Zur genaueren Darstellung der Veränderungen wurde auf die ursprüngliche Einteilung von 2015 zurückgegriffen und durch die Gruppe der „00“ erweitert, die Patienten darstellt, die von der parenteralen Ernährung entwöhnt wurden. Diese Gruppe ist in der 2015er Klassifikation nicht dezidiert erwähnt, für die statistische Auswertung und vor allem für die klinische Zielsetzung der Therapie aber von wesentlicher Bedeutung.

In der Analyse der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Dynamik in den Energie- und Volumenstufen sowohl in der gesamten Kohorte als auch in den einzelnen Gruppen. Dieses zeigte sich ebenfalls in der Auswertung der absoluten Zahlen (siehe: 4.4.2 Quantitative Veränderungen der parenteralen Ernährung). Im Vergleich zur Dynamik in den absoluten Zahlen zeigte sich eine reduziertere Dynamik in den ESPEN-Stufen. Hier wurde lediglich ein Teil der signifikanten Veränderungen zwischen den drei Zeitpunkten innerhalb der Gruppen abgebildet (neun von 14 signifikanten Veränderungen), sowie die unterschiedliche Verteilung der Patienten der Gruppe 1 in den Volumenstufen im Vergleich zu den Gruppe 2 und 3 Patienten zum Zeitpunkt „FIRST“ und „MAX“. In der ESPEN-Klassifikation zeigte sich in der deskriptiven Auswertung die homogenere Verteilung der einzelnen Gruppen und eine bessere gleichzeitige graphische Darstellung der Energie- und Volumensubstitution.

Aufgrund der reduzierten Abbildbarkeit der Dynamik in der Energie- und Volumensubstitution mittels der Einteilung in die klinischen Klassifikation nach ESPEN [2], sollte die Angabe der absoluten Zahlen immer mit erfolgen, um auch alle Veränderungen abbilden zu können. Zur graphischen Abbildung der parenteralen Substitution für einen einzelnen Zeitpunkt ist jedoch die Darstellung in den ESPEN-Stufen übersichtlicher.

#### **4.4.5 Reduktion der Infusionstage und Entwöhnung von der parenteralen Ernährung**

Eines der Ziele bei Patienten mit substitutionspflichtigem Darmversagen ist es den Patienten, neben der optimalen Ernährung, infusionsfreie Tage/Nächte für eine bessere Lebensqualität zu ermöglichen. Im besten Fall können Patienten durch eine Anpassung der medikamentösen Therapie und/oder durch rekonstruktive Chirurgie von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden. Amiot et al konnte 2013 zeigen, dass Patienten ohne parenterale Ernährung eine signifikant bessere Überlebensrate als Patienten mit langjähriger parenteralen Ernährung haben [59]. Im Rostocker Patientenkollektiv konnten insgesamt bei 26 Patienten die Anzahl der Infusionstage/-nächte zwischen dem Zeitpunkt „MAX“ und „LAST“ reduziert werden, inklusive 13 Patienten die komplett von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden konnten. Damit konnten in 35 % der Patienten die Infusionstag/-nächte reduziert und in 26 % eine Entwöhnung von der parenteralen Ernährung erreicht werden. Diese Rate ist deutlich höher als in der europäischen Kohorte, welche jedoch nur über ein Jahr beobachtet wurde [62]. Bei acht Patienten (62 % der entwöhnten Patienten) stand die Entwöhnung im Zusammenhang mit einer rekonstruktiven Chirurgie. Somit ist die rekonstruktive Chirurgie der wichtigste Faktor für die Entwöhnung von der parenteralen Ernährung, was sich ebenfalls mit vorangegangenen Studien deckt [59, 62].

#### **4.5 Ernährungszustand der Patienten und dessen Verlauf**

58 % der Rostocker Patienten waren zur Erstvorstellung („FIRST“) normalgewichtig, was vergleichbar mit anderen großen Studien ist [5, 58]. Jedoch zeigte die Rostocker Kohorte mit 36 % einen deutlich größeren Anteil an untergewichtigen Patienten zur Erstvorstellung (medianer BMI 16,8 kg/m<sup>2</sup> [13,4 – 18,3 kg/m<sup>2</sup>]). Während des Beobachtungszeitraums zeigte der BMI in der Gesamtkohorte eine Besserungstendenz, sodass zum letzten Zeitpunkt nur noch 12 % der Patienten untergewichtig waren (18 kg/m<sup>2</sup> [16,2 – 18,3 kg/m<sup>2</sup>]), 62 % normalgewichtig, 18 % präadipös und 2 % adipös. Die einzelne adipöse Patientin (Typ-I-Anatomie) zeigte schon zur Erstvorstellung ein Übergewicht mit einem BMI von 30,1 kg/m<sup>2</sup> und erhöhte es bis zur letzten Vorstellung auf einen BMI von 36 kg/m<sup>2</sup> während eines Beobachtungszeitraumes von 645 Tagen. Innerhalb dieses Zeitraumes konnte das vollständig erhaltene Kolon wieder in Kontinuität gebracht werden und die Patientin erlangte orale

Autonomie, unter welcher sich das Gewicht hielt. In Anbetracht des Erreichens der oralen Autonomie und des klinischen Bildes der Patienten konnte die adipöse Situation toleriert werden.

Von drei Patienten konnte das Gewicht zum letzten Zeitpunkt („LAST“) nicht aus den Quelldaten entnommen werden, wodurch 6 % der Patienten mit einem unbekanntem BMI die Studie abschlossen. Alle drei Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt die orale Autonomie erreicht.

Bei der genaueren Betrachtung des BMI-Verlaufes in den einzelnen Gruppen war zu erkennen, dass in allen Gruppen der mediane BMI zwischen „FIRST“ und „MAX“ signifikant, unter anderem durch die intensivierete parenterale Ernährung, angehoben werden konnte. Während sich in den Gruppen 2 und 3 keine wesentlichen BMI-Veränderungen zwischen den Zeitpunkten „MAX“ und „LAST“ zeigten, sank der BMI im Median bei den Gruppe 1-Patienten ab, was durch die teilweise reduzierte parenterale Ernährung erklärt werden kann. Obwohl die Patienten mit rekonstruktiver Chirurgie nicht im Median der Gruppe 1 zum Zeitpunkt „LAST“ enthalten sind, konnte der BMI signifikant höher gegenüber „FIRST“ gehalten werden und lag vor allem über der Grenze des Untergewichts von  $18,5 \text{ kg/m}^2$ . Der nicht absinkende BMI in den Gruppen 2 und 3 kann als klinische Stabilität bei gleichzeitig verringerter parenteraler Substitution gewertet werden. Die nicht signifikante Erhöhung des BMI in der Gruppe 3 zwischen dem ersten und letzten Zeitpunkt wird im Zusammenhang mit der kleinen Gruppengröße wie auch der heterogenen Zusammensetzung gesehen, ebenso besteht aufgrund der Pathophysiologie ein deutlich kleineres Potenzial zur Adaptation.

Insgesamt konnte der mediane BMI in allen Patientengruppen über die Grenze des Untergewichts von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  angehoben und gehalten werden. Die Anzahl untergewichtiger Patienten konnte deutlich gesenkt werden. Die weiterhin untergewichtigen Patienten zeigten einen deutlich höheren BMI und Tendenz zur Normalisierung des Gewichtes.

## **4.6 Anatomie**

In der prozentualen Verteilung der anatomischen Gruppen ist die vorliegende Studie zum Zeitpunkt „FIRST“ vergleichbar mit der Multi-Center-Studie von ESPEN [5, 62], während in der Kohorte aus Kopenhagen mit 82 % viele Patienten mit einem Jejunostoma vertreten sind [58].

Auch wenn die aktuelle Definition des chronischen Darmversagens von der Funktion des (Rest-)Dünndarmes ausgeht [1], ist die abgeschätzte verbliebene Länge ein wichtiger Indikator und Anhaltspunkt für die Funktionstüchtigkeit und die Resorptionsfähigkeit des Darmes. Während die Rostocker Gruppe 1-Patienten im Median 100 cm (0 – 240 cm; n = 17) Dünndarm aufwiesen, zeigte sich die Tendenz ( $p = 0,074$ ) dass Gruppe 2-Patienten einen deutlich kürzeren Restdünndarm, im Median 55 cm (10 – 170 cm; n = 10), hatten. Dies konnte - wenngleich in weniger ausgeprägter Form - schon in vorangegangenen Studien beobachtet werden [58, 59]. In der Rostocker Kohorte kann die Tendenz zur geringeren Länge des Restdünndarms in der Gruppe 2 auf die unterschiedliche Verteilung der Grunderkrankungen in den Gruppen zurückgeführt werden. In Gruppe 2 wurden 25 % der Resektionen aufgrund einer mesenterialen Ischämie durchgeführt, die durch ihr Krankheitsbild zu ausgedehnteren Resektionen führt und mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist [6, 78]. In beiden Gruppen stellte der Morbus Crohn den größten Anteil an den Grunderkrankungen, war jedoch in Gruppe 1 mit 40 % stärker vertreten. Durch die Empfehlung zu restriktiven Resektionen beim Morbus Crohn [79] im Vergleich zu den meist ausgedehnten Dünndarmresektionen bei der mesenterialen Ischämie erklärt sich der Längenunterschied in den verschiedenen Gruppen.

Da nur von einem der zwei resezierten Gruppe 3-Patienten die Restdünndarmlänge mit 185 cm bekannt war und aufgrund des hohen Anteils an nicht-operierten-Patienten wiesen die Patienten der Gruppe 3 den längsten Dünndarm auf. Jedoch muss ebenfalls die Funktionalität des Dünndarms mit betrachtet werden, besonders in Hinblick auf die Beobachtungen von Messing bei denen ein funktionierender aber kürzerer Dünndarm mit einem besseren Outcome vergesellschaftet ist als ein längerer nicht funktionsfähiger Dünndarm [6].

Von den 28 Patienten, bei denen die Dünndarmlänge bekannt war, hatten fünf Patienten ein Ultrakurzdarmsyndrom mit einer Dünndarmlänge  $< 50$  cm (10 cm [0 – 40 cm]). Dieses ist

ebenfalls mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet, wie auch eine Endjejunostomie und Mesenterialischämie [78].

Das vorhandene Kolon ist überaus wichtig für die Absorption von Flüssigkeit und Elektrolyten und hat eine führende Rolle in der Ausprägung der Diarrhoe [10], des Weiteren spielt es eine wichtige Rolle bei der Resorption von kurzkettigen Fettsäuren und Kohlenhydraten [9, 80]. Unter anderem konnte eine Anpassung des Kolons bei ausgedehnten Dünndarmresektionen hin zu einer Vergrößerung der Absorptionsfläche, sowie eine Beeinflussung auf das Mikrobiom des Restdünndarms nachgewiesen werden [81, 82]. Somit ist das Kolon ein wichtiger Faktor für die Entwöhnung von der parenteralen Ernährung, wobei > 57 % Restkolon in Kontinuität (4/7 des Kolons) signifikant mit einer reduzierten Abhängigkeit von der parenteralen Ernährung vergesellschaftet sind und einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate haben [6, 59]. Die Rostocker Gruppe 2-Patienten hatten im Median 57 % Kolon (29 - 100 %) und liegen damit etwas unterhalb der Kohorte aus Kopenhagen [58]. Drei der Patienten konnten eine orale Autonomie erlangen, wobei zwei ein Kolon von > 57 % aufwiesen und einer eines von nur 29 % mit einer unbekanntem Restdünndarmlänge. Nach einer rekonstruktiven Operation konnten ebenfalls acht Patienten der Gruppe 1 komplett von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden, alle hatten nach der Operation > 57 % Kolon (93 % [57 – 100 %]).

Gegen die Grenze von 57 % Kolon spricht, dass die 13 Gruppe 2-Patienten, welche keine orale Autonomie erlangten, ebenfalls im Median ein Kolon von 57 % (57 – 100 %) aufwiesen. Die Patienten der Gruppe 3 zeigten mit 100 % (70 – 100 %) schon alleine gruppenspezifisch ein vollständig erhaltenes Kolon, jedoch konnte nur einer der Gruppe-3-Patienten von der parenteralen Substitution entwöhnt werden. Hier zeigt sich erneut, dass die Entwöhnung von der parenteralen Ernährung von vielen verschiedenen Faktoren abhängt und nicht auf einen Faktor reduziert werden kann.

18 Patienten wechselten ihren anatomischen Status während des Beobachtungszeitraumes. Elf Patienten wechselten auf Grund rekonstruktiver Operationen den Anastomosentyp hin zu mehr Darm in Kontinuität, wodurch eine größere Resorptionsfläche zur Verfügung stand. Insgesamt zeigt die Tatsache, dass 36 % der Patienten mindestens eine Statusveränderung durchgemacht haben, dass Patienten mit chronischem Darmversagen eine große Dynamik in

ihren anatomischen Begebenheiten und damit auch in ihren individuellen Anforderungen für eine medikamentöse und Ernährungstherapie haben.

#### **4.7 Katheter**

Die zentralen Katheter sind für Patienten, welche auf eine parenterale Ernährung angewiesen sind, lebensnotwendig. Bei einer erwarteten parenteralen Ernährung von mehr als 3 Monaten sind aufgrund von geringeren Komplikationsraten, insbesondere Infektionen, getunnelte Katheter oder komplett implantierte Systeme (Ports) empfohlen [30, 50]. Im Vergleich zur europäischen Studie, die Katheter-assoziierte Komplikationen bei Patienten mit einer parenteralen Ernährung untersuchte, zeigte sich im Rostocker Patientenkollektiv deutlich seltener die Verwendung von getunnelten Kathetern (65,1 %) als in der europäischen Kohorte von 2002 (90,6 %) [83]. Die europäische Kohorte wurde mit 110 Tagen kürzer beobachtet und zeigte mit einer Komplikationsrate von 23,7 % eine deutlich höhere Komplikationsrate als in der Rostocker Kohorte (13,9 %) [83]. Wie in anderen Studien, ist auch in der Rostocker Kohorte, die Infektion die häufigste Katheter-assoziierte Komplikation und tritt bei Ports signifikant häufiger als bei getunnelten Kathetern auf [78, 83, 84]. Interessanterweise zeigte sich bei der Verwendung einer Katheterprophylaxe im Rostocker Patientenkollektiv kein Unterschied in der Häufigkeit von Komplikationen und auch explizit von Infektionen, während Studien zur Katheterprophylaxe mittels Taurolidin-Block eine deutlich reduzierte Häufigkeit von Katheterinfektionen nachweisen konnten [85, 86].

## 5 Zusammenfassung

Insgesamt besteht für die seltene Erkrankung des chronischen Darmversagens/-insuffizienz zwar eine umfangreiche Studienlage und ein ausgeprägtes Interesse innerhalb der Expertengemeinde an weiterer Forschung, aber es sind noch viele Bereiche ungenügend beleuchtet und pathophysiologische Mechanismen nicht ausreichend untersucht. Die vorliegende Arbeit zeigt die ausgeprägte Dynamik in der frühen Phase der parenteralen Ernährung bei Patienten mit chronischem Darmversagen und versucht verschiedene einflussnehmende Faktoren (rekonstruktive Chirurgie, Therapie mit GLP-2-Analoga) zu differenzieren. Es zeigt sich, dass nach anfänglicher Intensivierung der parenteralen Substitution eine Reduktion in Kombination mit einem besseren Ernährungsstatus für den einzelnen Patienten möglich ist. Während bisher die Volumen- und Energiesubstitution im Fokus bei der parenteralen Ernährung standen, zeigt die vorliegende Arbeit die besondere Rolle der Natriumsubstitution und deren großen Einfluss auf den Ernährungsstatus. Hier zeigt sich Potential für weiterführende Forschung zur Untersuchung der pathophysiologischen Mechanismen um die parenterale Ernährung weitergehend und differenzierter optimieren zu können. Die rekonstruktive Chirurgie hat den größten Einfluss auf das Erreichen der oralen Autonomie. Getunnelte Katheter haben eine geringere Rate an Infektionskomplikationen, die in der vorliegenden Arbeit entgegen der Erwartung von der Anwendung Tauolidin-haltiger Blockverfahren unbeeinflusst blieb.



## 6 Referenzen

1. Lamprecht G, Pape U-F, Witte M, Pascher, A. und das DGEM Steering Committee. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGVS Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 3) – Chronisches Darmversagen. *Aktuel Ernährungsmed.* 2014;57–71. doi:10.1055/s-0034-1369922.
2. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34:171–80. doi:10.1016/j.clnu.2014.08.017.
3. O’Keefe SJD, Buchman AL, Fischbein TM, Jeeleebhoy KN, Jeppesen PB, SHAFFER J. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2006:6–10. doi:10.1016/j.cgh.2005.10.002.
4. von Websky MW, Liermann U, Buchholz BM, Kitamura K, Pascher A, Lamprecht G, et al. Das Kurzdarmsyndrom in Deutschland- Geschätzte Prävalenz und Versorgungssituation. *Chirurg.* 2014:433–9. doi:10.1007/s00104-013-2605-x.
5. Pironi L, Konrad D, Brandt C, Joly F, Wanten G, Agostini F, et al. Clinical classification of adult patients with chronic intestinal failure due to benign disease: An international multicenter cross-sectional survey. *Clin Nutr.* 2018;37:728–38. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.013.
6. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J-C, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1999;117:1043–50. doi:10.1016/S0016-5085(99)70388-4.
7. Atia A, Girard-Pipau F, Hébuterne X, Spies WG, Guardiola A, Ahn CW, et al. Macronutrient absorption characteristics in humans with short bowel syndrome and jejunocolonic anastomosis: starch is the most important carbohydrate substrate, although pectin supplementation may modestly enhance short chain fatty acid production and fluid absorption. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:229–40. doi:10.1177/0148607110378410.
8. Jeppesen PB, Mortensen PB. Colonic digestion and absorption of energy from carbohydrates and medium-chain fat in small bowel failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23:S101-5. doi:10.1177/014860719902300525.
9. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:222–31. doi:10.1093/ajcn/64.2.222.
10. Cummings JH, James WPT, Wiggins HS. Role oft the colon in ileal-resetion diarrhoea. *the Lancet.* 1973;301:344–7. doi:10.1016/S0140-6736(73)90131-1.

11. Simons BE, Jordan GL. Massive Bowel Resection. *The American Journal of Surgery*. 1969;118:953–9. doi:10.1016/0002-9610(69)90265-7.
12. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C, Joyeux H. Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1986;31:718–23. doi:10.1007/BF01296449.
13. Visschers RGJ, Olde Damink SWM, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment Strategies in 135 Consecutive Patients with Enterocutaneous Fistulas. *World Journal of Surgery*. 2008:445–53. doi:10.1007/s00268-007-9371-1.
14. Lal S, TEUBNER A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006:19–31. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02941.x.
15. Lamprecht G, Blumenstein IU, Gerlach-Runge UA, Maasberg S, Marienfeld S, Müller V, et al. *Kurzdarmsyndrom und Darmversagen*. 1st ed. Bremen, London, Boston: UNI-MED Verlag; 2016.
16. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen PB, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*. 2009:415–27. doi:10.1016/j.clnu.2009.04.022.
17. Bischoff SC, Arends J, Dörje F, Engeser P, Hanke G, Köchling K, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE - Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich. *Aktuel Ernährungsmed*. 2013:101–54. doi:10.1055/s-0033-1349549.
18. Yu J, Wu G, Tang Y, Ye Y, Zhang Z. Efficacy, Safety, and Preparation of Standardized Parenteral Nutrition Regimens: Three-Chamber Bags vs Compounded Monobags-A Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blind Clinical Trial. *Nutr Clin Pract*. 2017;32:545–51. doi:10.1177/0884533617701883.
19. Berlana D, Sabin P, Gimeno-Ballester V, Romero-Jimenez R, Zapata-Rojas A, Marquez E, et al. Cost analysis of adult parenteral nutrition systems: three-compartment bag versus customized. *Nutr Hosp*. 2013;28:2135–41. doi:10.3305/nutr.
20. Pichard C, Schwarz G, Frei A, Kyle U, Jolliet P, Morel P, et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr*. 2000;19:245–51. doi:10.1054/clnu.2000.0106.
21. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. 2009:467–79. doi:10.1016/j.clnu.2009.04.001.
22. Ladefoged K, Olgaard K. Sodium Homeostasis after Small-Bowel Resection. 1984.
23. Nightingale J, Woodward JM, on behalf of the Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006:iv1-iv12. doi:10.1136/gut.2006.091108.

24. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;49–64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004.
25. Jeejeebhoy K. Zinc: An Essential Trace Element for Parenteral Nutrition. *Gastroenterology.* 2009;137:S7-S12. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.014.
26. Stephen L. Wolman, C. Harvey Anderson, Errol B. Marliss, Khursheed N. Jeejeebhoy. Zinc in Total Parenteral Nutrition. Requirements and Metabolic Effects. *Gastroenterology.* 1979;76:458–67. doi:10.1016/S0016-5085(79)80211-5.
27. Lauverjat M, Hadj Aissa A, Vanhems P, Boulétreau P, Fouque D, Chambrier C. Chronic dehydration may impair renal function in patients with chronic intestinal failure on long-term parenteral nutrition. *Clinical Nutrition.* 2006;25:75–81. doi:10.1016/j.clnu.2005.09.010.
28. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020;35:178–95. doi:10.1002/ncp.10474.
29. Lal S, Pironi L, Wanten G, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, et al. Clinical approach to the management of Intestinal Failure Associated Liver Disease (IFALD) in adults: A position paper from the Home Artificial Nutrition and Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. *Clin Nutr.* 2018;37:1794–7. doi:10.1016/j.clnu.2018.07.006.
30. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016:247–307. doi:10.1016/j.clnu.2016.01.020.
31. Buchman AL, Moukarzel A. Metabolic bone disease associated with total parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2000;19:217–31. doi:10.1054/clnu.1999.0083.
32. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney international* 2003. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x.
33. The colon, the rumen, and D-lactic acidosis. *the Lancet.* 1990;336:599–600. doi:10.1016/0140-6736(90)93397-8.
34. Thiesen Jr. A, Drozdowski L, Iordache C, Neo CC, Woudstra TD, Xenodemetropoulos T, et al. Adaptation following intestinal resection: mechanisms and signals. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2003;17:981–95. doi:10.1053/ybega.2003.422.
35. Drozdowski L, Thomson ABR. Intestinal mucosal adaptation. *World Journal of Gastroenterology.* 2006:4614–27.
36. Wolvekamp MCJ, Heineman E, Taylor RG, Fuller PJ. Towards Understanding the Process of Intestinal Adaption. *Digestive Diseases.* 1996:59–72. doi:10.1159/000171539.
37. Lamprecht G, Bodammer P. Nutritional strategies to enhance adaptation in intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:140–6. doi:10.1097/MOT.000000000000289.

38. Amasheh M, Kroesen AJ, Schulzke J-D. Kurzdarmsyndrom - Welche Medikamente, welche Ernährung, welche operative Optionen. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;1763–7. doi:10.1055/s-2007-984963.
39. Ladefoged K, Christens KC, Hegnhøj J, Jarnum S. Effect of a long acting somatostatin analogue SMS 201-995 on jejunostomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. *Gut.* 1989;943–9. doi:10.1136/gut.30.7.943.
40. Bechtold ML, McClave SA, Palmer LB, Nguyen DL, Urben LM, Martindale RG, Hurt RT. The pharmacologic treatment of short bowel syndrome: New tricks and novel agents. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16:392. doi:10.1007/s11894-014-0392-2.
41. Edler J, Eisenberger AM, Hammer HF, Hütterer E, Pfeifer J. Das Kurzdarmsyndrom - Teil 3: Ernährungsmedizinische und medikamentöse Therapie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen.* 2004:27–35.
42. Jeppesen PB, Staun M, Tjellesen L, Mortensen PB. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut.* 1998;43:763–9. doi:10.1136/gut.43.6.763.
43. Schulz R-J, Loschen K, Dignass A. Ernährungsmanagement beim Kurzdarmsyndrom und Indikation zur Dünndarmtransplantation. *TransplantLinc.* 2005:14–29.
44. Drucker DL, Ehrlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996:7911–6. doi:10.1073/pnas.93.15.7911.
45. Martin GR, Le Wallace, Hartmann B, Holst JJ, Demchyshyn L, Toney K, Sigalet DL. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005. doi:10.1152/ajpgi.00242.2004.
46. Tsai CH, Hill M, Drucker DJ. Biological determinants of intestinotrophic properties of GLP-2 in vivo. *American Journal of Physiology.* 1997;G662-G667. doi:10.1152/ajpgi.1997.272.3.G662.
47. Lai SW, de Heuvel E, Wallace LE, Hartmann B, Holst JJ, Brindle ME, et al. Effects of exogenous glucagon-like peptide-2 and distal bowel resection on intestinal and systemic adaptive responses in rats. *PLoS One.* 2017;1–20. doi:10.1371/journal.pone.0181453.
48. Billiauws L, Thomas M, Le Beyec-Le Bihan J, Joly F. Intestinal adaptation in short bowel syndrome.: What is new? [Intestinal adaptation in short bowel syndrome. What is new?]. *Nutr Hosp.* 2018;35:731–7. doi:10.20960/nh.1952.
49. Höllwarth ME. Surgical strategies in short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int.* 2017:413–9. doi:10.1007/s00383-016-4043-6.
50. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr.* 2009;28:365–77. doi:10.1016/j.clnu.2009.03.015.

51. Kirby DF, Corrigan ML, Hendrickson E, Emery DM. Overview of Home Parenteral Nutrition: An Update. *Nutr Clin Pract*. 2017;32:739–52. doi:10.1177/0884533617734528.
52. Versleijen MWJ, Huisman-de Waal GJ, Kock MC, Elferink AJM, van Rossum LG, Feuth T, et al. Arteriovenous fistulae as an alternative to central venous catheters for delivery of long-term home parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2009;136:1577–84. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.005.
53. Rasso J, editor. *Biochemie: 50 Tabellen*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
54. Richter O, Uhlmann D, editors. *Operationsberichte Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
55. Billmann F, Keck T, editors. *Facharztwissen Viszeral- und Allgemein Chirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
56. Inserm Us14. Orphanet: Darmversagen, chronisches. 2021-06-05T11:31:21.000Z. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics\\_Search.php?lng=DE&type\\_list=clinics\\_search\\_simple\\_shd&data\\_id=20909&Behandlungsschwerpunkt\(e\)=Darmversagen-chronisches&title=Darmversagen,%20chronisches&search=Clinics\\_Search\\_Simple&ChdId=20909&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseGroup=darmversagen&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseType=Pat&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_CnsType=n&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_age=Adult&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_country=DE&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_GeographicType=Cnt](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=DE&type_list=clinics_search_simple_shd&data_id=20909&Behandlungsschwerpunkt(e)=Darmversagen-chronisches&title=Darmversagen,%20chronisches&search=Clinics_Search_Simple&ChdId=20909&Clinics_Clinics_Search_diseaseGroup=darmversagen&Clinics_Clinics_Search_diseaseType=Pat&Clinics_Clinics_Search_CnsType=n&Clinics_Clinics_Search_age=Adult&Clinics_Clinics_Search_country=DE&Clinics_Clinics_Search_GeographicType=Cnt). Accessed 5 Jun 2021.790Z.
57. Inserm Us14. Orphanet: Kurzdarm Syndrom. 2021-06-05T11:27:55.000Z. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics\\_Search.php?lng=DE&type\\_list=clinics\\_search\\_simple\\_shd&data\\_id=14999&Behandlungsschwerpunkt\(e\)=Kurzdarm-Syndrom&title=Kurzdarm-Syndrom&search=Clinics\\_Search\\_Simple&ChdId=14999&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseGroup=Kurzdarm-Syndrom&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_diseaseType=Pat&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_CnsType=n&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_age=Adult&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_country=DE&Clinics\\_Clinics\\_Search\\_GeographicType=Cnt](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=DE&type_list=clinics_search_simple_shd&data_id=14999&Behandlungsschwerpunkt(e)=Kurzdarm-Syndrom&title=Kurzdarm-Syndrom&search=Clinics_Search_Simple&ChdId=14999&Clinics_Clinics_Search_diseaseGroup=Kurzdarm-Syndrom&Clinics_Clinics_Search_diseaseType=Pat&Clinics_Clinics_Search_CnsType=n&Clinics_Clinics_Search_age=Adult&Clinics_Clinics_Search_country=DE&Clinics_Clinics_Search_GeographicType=Cnt). Accessed 5 Jun 2021.243Z.
58. Brandt CF, Tribler S, Hvistendahl M, Staun M, Brøbech P, Jeppesen PB. Single-Center, Adult Chronic Intestinal Failure Cohort Analyzed According to the ESPEN-Endorsed Recommendations, Definitions, and Classifications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41:566–74. doi:10.1177/0148607115612040.
59. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr*. 2013;368–74. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.007.
60. Egger N, Carlson GL, Shaffer JL. Nutritional Status and Assessment of Patients on Home Parenteral Nutrition: Anthropometry, Bioelectrical Impedance, or Clinical Judgment? *Nutrition*. 1999;1–6. doi:10.1016/S0899-9007(98)00136-1.
61. Scholz F. Einfluss verschiedener Untersuchungsbedingungen auf die Messwerte der bioelektrischen Impedanzanalyse.docx [Dissertation]: Julius-Maximilians-Universität Würzburg; 2017.

62. Pironi L, Steiger E, Joly F, Wanten GJA, Chambrier C, Aimasso U, et al. Intravenous supplementation type and volume are associated with 1-year outcome and major complications in patients with chronic intestinal failure. *Gut*. 2020:1–9. doi:10.1136/gutjnl-2018-318172.
63. Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Walker ER, Farthing MJG. Jejunal efflux in short bowel syndrome. *Lancet*. 1990:765-768.
64. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut*. 2000;46:701–6. doi:10.1136/gut.46.5.701.
65. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJD, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143:1473-1481.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.09.007.
66. O'Neil M, Teitelbaum DH, Harris MB. Total body sodium depletion and poor weight gain in children and young adults with an ileostomy: a case series. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:397–401. doi:10.1177/0884533614528543.
67. Bower TR, Pringle KC, Soper RT. Sodium Deficit Causing Decreased Weight Gain and Metabolic Acidosis in Infants With Ileostomy. *Journal of Pediatric Surgery*. 1988:567–72.
68. Laughlin JJ, Brady MS, Eigen H. Changing feeding trends as a cause of electrolyte depletion in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1981:203–7.
69. Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *the Lancet*. 1993;341:1330–2. doi:10.1016/0140-6736(93)90828-5.
70. Häussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *The Biochemical journal*. 1996;313 (Pt 3):697–710. doi:10.1042/bj3130697.
71. Lorenzo I, Serra-Prat M, Yébenes JC. The Role of Water Homeostasis in Muscle Function and Frailty: A Review. *Nutrients* 2019. doi:10.3390/nu11081857.
72. Luther JM, Byrne LM, Yu C, Wang TJ, Brown NJ. Dietary Sodium Restriction Decreases Insulin Secretion Without Affecting Insulin Sensitivity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1895-902. doi:10.1210/jc.2014-2122.
73. Schliess F, Richter L, vom DS, Häussinger D. Cell hydration and mTOR-dependent signalling. *Acta physiologica (Oxford, England)* 2006. doi:10.1111/j.1748-1716.2006.01547.x.
74. Yoon M-S. mTOR as a Key Regulator in Maintaining Skeletal Muscle Mass. *Front. Physiol*. 2017. doi:10.3389/fphys.2017.00788.
75. Armstrong LE. Hydration assessment techniques. *Nutr Rev*. 2005;63:S40-54. doi:10.1111/j.1753-4887.2005.tb00153.x.
76. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2

- analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. 2005;54:1224–31. doi:10.1136/gut.2004.061440.
77. Naimi RM, Hvistendahl M, Enevoldsen LH, Madsen JL, Fuglsang S, Poulsen SS, et al. Glepaglutide, a novel long-acting glucagon-like peptide-2 analogue, for patients with short bowel syndrome: a randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:354–63. doi:10.1016/S2468-1253(19)30077-9.
78. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, et al. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: A review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr*. 2012;31:831–45. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.004.
79. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie--"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn" 2014. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Z Gastroenterol*. 2014;52:1431–84. doi:10.1055/s-0034-1385199.
80. Norsa L, Lambe C, Abi Abboud S, Barbot-Trystram L, Ferrari A, Talbotec C, et al. The colon as an energy salvage organ for children with short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2019;109:1112–8. doi:10.1093/ajcn/nqy367.
81. Joly F, Mayeur C, Messing B, Lavergne-Slove A, Cazals-Hatem D, Noordine M-L, et al. Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297:G116-23. doi:10.1152/ajpgi.90657.2008.
82. Briet F, Flourié B, Achour L, Maurel M, Rambaud J-C, Messing B. Bacterial Adaptation in Patients with Short Bowel and Colon in Continuity. *Gastroenterology*. 1995:1446–53. doi:10.1016/0016-5085(95)90629-0.
83. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, Cicco M de, et al. Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr*. 2002;21:475–85. doi:10.1054/clnu.2002.0578.
84. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, O'Callaghan M, Thomson A, Wong T, Thomas M. A prospective study of catheter-related complications in HPN patients. *Clin Nutr*. 2012;31:30–4. doi:10.1016/j.clnu.2011.09.009.
85. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr*. 2010;29:464–8. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.005.
86. Wouters Y, Roosenboom B, Causevic E, Kievit W, Groenewoud H, Wanten GJA. Clinical outcomes of home parenteral nutrition patients using taurolidine as catheter lock: A long-term cohort study. *Clin Nutr*. 2019;38:2210–8. doi:10.1016/j.clnu.2018.09.020.

## 7 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Klinische Einteilung des chronischen Darmversagens nach der „European Society for Clinical Nutrition and Metabolism“ (ESPEN) anhand der parenteralen Energie- und Volumensubstitution pro Tag in 16 Subgruppen. **11**
- Tabelle 2:** Überarbeitete klinische Einteilung des chronischen Darmversagens nach ESPEN anhand der Volumensubstitution und des Vorhandenseins von Makronährstoffen pro Tag. **11**
- Tabelle 3:** Ätiologie des chronischen Darmversagens eingeteilt nach den Anatomiegruppen 1 bis 3. **30**
- Tabelle 4:** Anatomische Verhältnisse zum Zeitpunkt „FIRST“ aufgeteilt in die drei Gruppen. **32**
- Tabelle 5:** Zeitverlauf anhand der Zeitpunkte „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. **34**
- Tabelle 6:** Zusammensetzung der parenteralen Ernährung zu den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“ in der gesamten Kohorte. **36**
- Tabelle 7:** Differenzierte Zusammensetzung der parenteralen Ernährung in Standard- und compoundeten Ernährungsbeuteln zu den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“. **37**
- Tabelle 8:** Verteilung der einzelnen Energieträger (Aminosäuren, Glukose und Lipide) zu den Zeitpunkten „FIRST“, „MAX“ und „LAST“ bezogen nur auf die Patienten, welche eine parenterale Energiesubstitution erhielten. **43**
- Tabelle 9:** Demographie der Patienten die von der parenteralen Ernährung entwöhnt werden konnten. **66**
- Tabelle 10:** Anzahl der verschiedenen Komplikationen (n = 63) auf die Zugangsart mit Häufigkeit der Notwendigkeit der Zugangsentfernung aufgrund der verschiedenen Komplikationen. **69**
- Tabelle 11:** Anzahl der Ernährungsart (Standard-Ernährungsbeutel, compoundeten Ernährungsbeutel) verteilt auf die verschiedenen Katheter. **73**



## **8 Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Anatomietypen des Kurzdarmsyndroms nach Messing.	<b>8</b>
<b>Abbildung 2:</b> Übersicht der Beziehungen zwischen den einzelnen Tabellen.	<b>23</b>
<b>Abbildung 3:</b> Einteilung des Kolons in 7 Abschnitte nach Cummings in Kombination mit den Resektionsgrenzen bei einer Ileozökalresektion (14 %), Hemikolektomie rechts (43 %), erweiterte Hemikolektomie rechts (57 %), Hemikolektomie links (43 %) und erweiterte Hemikolektomie links (71 %).	<b>26</b>
<b>Abbildung 4:</b> Quantitative Veränderungen der Energiesubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten.	<b>42</b>
<b>Abbildung 5:</b> Quantitative Veränderungen der Aminosäuresubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten.	<b>45</b>
<b>Abbildung 6:</b> Quantitative Veränderungen der Glukosesubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten.	<b>46</b>
<b>Abbildung 7:</b> Quantitative Veränderungen der Lipidsubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten.	<b>48</b>
<b>Abbildung 8:</b> Quantitative Veränderungen der Volumensubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten.	<b>50</b>
<b>Abbildung 9:</b> Quantitative Veränderungen der Natriumsubstitution in Gruppe 1- und 2-Patienten.	<b>52</b>
<b>Abbildung 10:</b> Der zeitliche Verlauf des BMI in den drei verschiedenen Gruppen.	<b>55</b>
<b>Abbildung 11:</b> Phasenwinkel und Serumalbumin zum frühesten, maximalsten und letzten Zeitpunkt.	<b>56</b>
<b>Abbildung 12:</b> Einfluss der Veränderungen von Energie-, Volumen- und Natriumsubstitution auf den BMI-Zuwachs zwischen „FIRST“ und „MAX“.	<b>57</b>
<b>Abbildung 13:</b> Verteilung der Patienten nach der Klassifikation des chronischen Darmversagens nach ESPEN mit der neugeschaffenen Gruppe „00“.	<b>60</b>

- Abbildung 14:** Anzahl der Infusionstage/-nächte pro Woche. **64**
- Abbildung 15:** Liegedauer der getunnelten einlumigen Katheter (n = 50) und Ports (n = 17). **68**
- Abbildung 16:** Komplikationen bezogen auf die jeweilige Visitenhäufigkeit (n = 453) und der verschiedenen Zugangsart in Prozent. **70**
- Abbildung 17:** Komplikationen bezogen auf die Visitenhäufigkeit (n = 453) und Vorhandensein einer Katheterprophylaxe in Prozent. **72**

## 9 Thesen

1. Es zeigt sich eine ausgeprägte Dynamik in der parenteralen Substitution bei Patienten mit chronischem Darmversagen.
2. Eine Verbesserung des Ernährungsstatus ist bei Patienten mit parenteraler Ernährung bei chronischem Darmversagen durch eine Intensivierung der parenteralen Ernährung möglich; im Verlauf lässt sich dann deren Reduktion realisieren. Dieses Phänomen deutet darauf hin, dass sich eine neue Homöostase einstellt.
3. Eine besondere Rolle bei der parenteralen Substitution spielt die ausreichende Natriumsubstitution. Möglicherweise kommt dieser Effekt durch eine verbesserte Zellhydratation zustande.
4. Eine Reduktion der Infusionstage/-nächte und ggf. Entwöhnung von der parenteralen Ernährung ist im Verlauf möglich. Hinsichtlich der vollständigen oralen Autonomie hat die rekonstruktive Chirurgie den größten Effekt.
5. Eine klinische Klassifikation ist anhand der parenteralen Ernährung für Patienten mit chronischem Darmversagen nach den ESPEN-Kriterien möglich, aber zur Abbildung der Dynamik in der parenteralen Substitution nicht ausreichend geeignet.

## **10 Selbstständigkeitserklärung**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsmedizin Rostock unter der Leitung von Prof. Dr. med. G. Lamprecht angefertigt. Hierzu wurde eine selbstangefertigte Datenbank mittels MicrosoftAccess2010® angelegt. Die Erhebung der Daten aus den oben genannten Quellen erfolgte durch mich, diese wurden in die Datenbank eigens eingetragen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls durch mich, teilweise nach Methodenberatung durch Frau PD Dr. habil. Ä. Glass.

Ich versichere die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen, Quellen verwendet zu haben.

Münster, 20.11.2021

Torid Jacob