



**Chronisches  
Darmversagen  
&  
Kurzdarmsyndrom**

**Ulrich-Frank Pape**

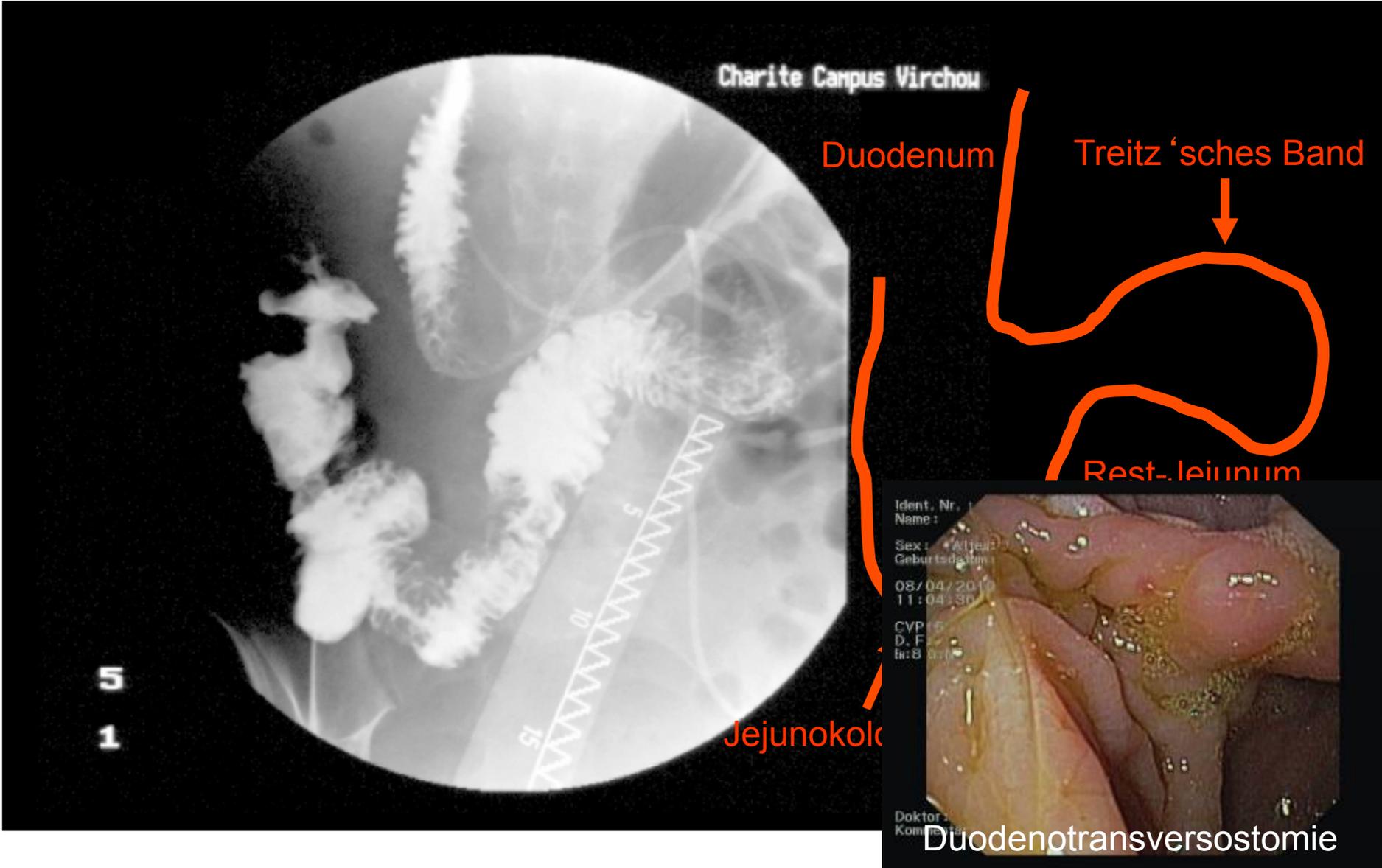
*Medizinische Klinik m.S.*

*Hepatologie & Gastroenterologie*

*Charité Campus Mitte & Virchow-Klinikum*

*Universitätsmedizin Berlin*

# Kurzdarmsyndrom (radiologisch)



# ***Chronisches Darmversagen (CDV) – “intestinal failure” (IF) eine Definition***

---



***Darmversagen*** bezeichnet die Unfähigkeit, wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darmes (durch Obstruktion, Dysmotilität, chirurgische Resektion, kongenitale Erkrankung, Krankheits-assoziierte verminderte Absorption), die *Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoff-Bilanz* aufrecht zu erhalten.

***Kurzdarmsyndrom*** bezeichnet ein *Darmversagen nach ausgedehnter Resektion* mit der Unfähigkeit wegen einer eingeschränkten resorptiven Kapazität des Darmes die Protein-, Energie-, Flüssigkeits- und Mikronährstoff-Bilanz *mit einer konventionellen Diät* aufrechtzuerhalten.

gem. Lamprecht et al. *DGEM-LL: CDV Aktuell Ernährmed* 2014

# Normale intestinale Nährstoffabsorption

## Nahrungsnährstoffe:

### Makronährstoffe

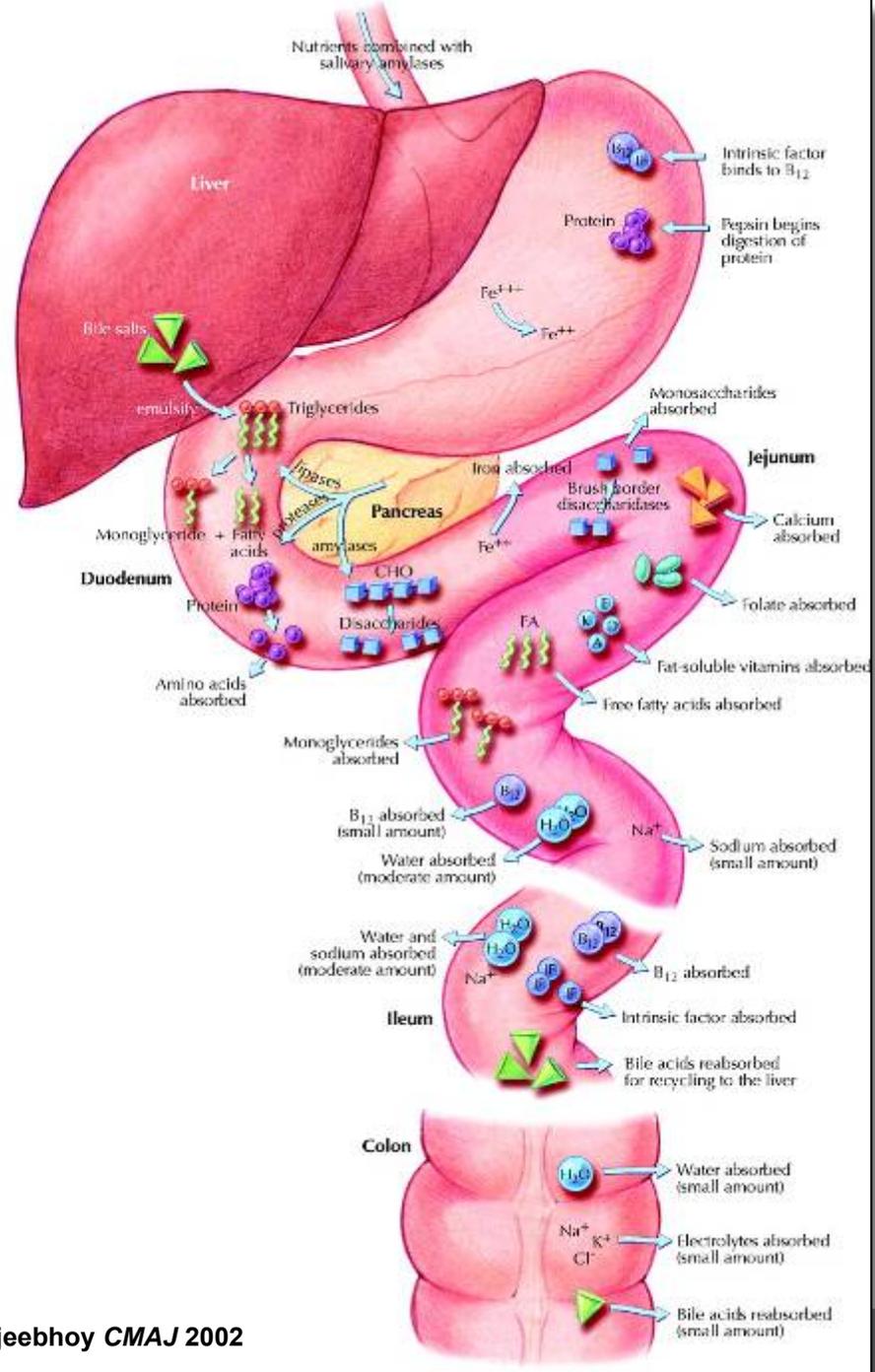
- Kohlenhydrate
- Fette
- Proteine/Aminosäuren

### Mikronährstoffe

- Elektrolyte
- Vitamine
- Spurenelemente

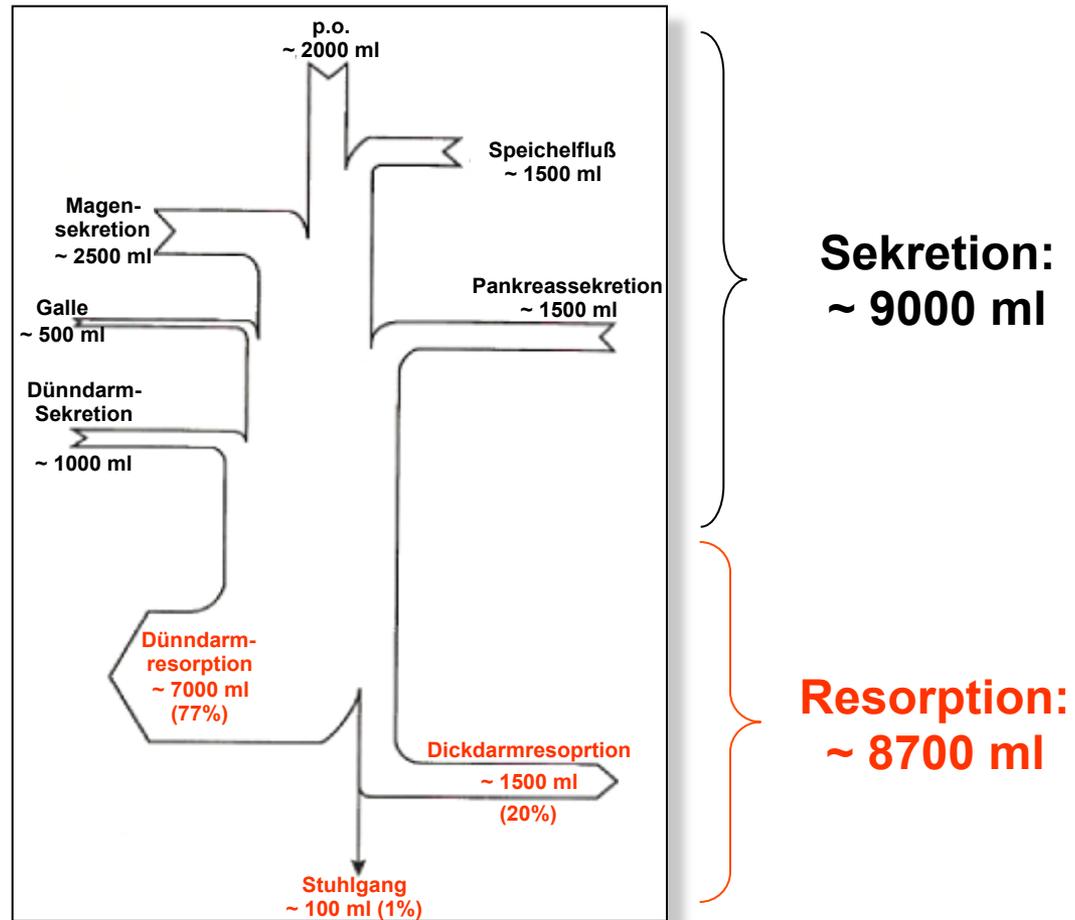
+

**Flüssigkeit**



nach Jeejeebhoy CMAJ 2002

# Flüssigkeitsbilanz im Gastrointestinaltrakt

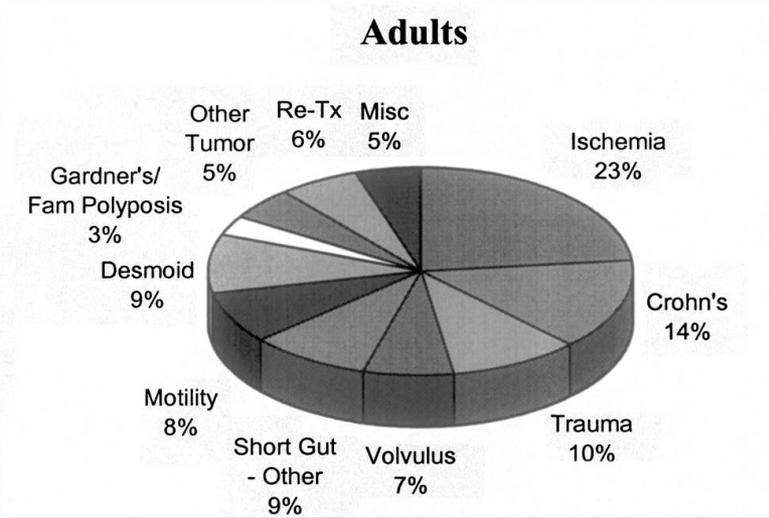


**E/A-Bilanz: E (infuhr) – A (usfuhr) = + 300 - 500 ml**

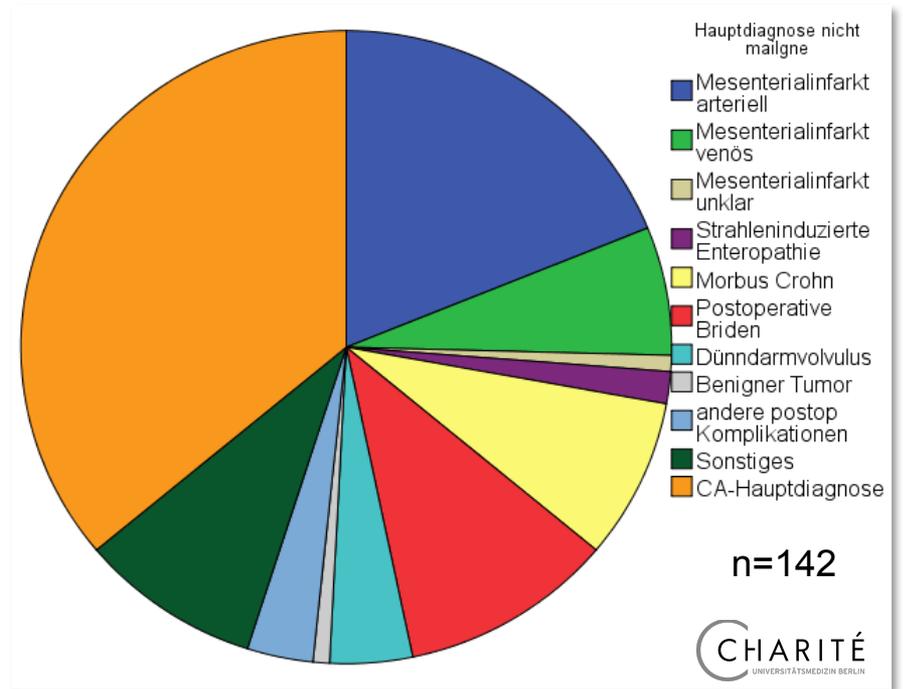
E (Trinkvolumen + Infusionsvolumen) vs. A (Urinvol. + Stuhlverluste + Perspiratio)

# Ursachen des Kurzdarmsyndroms

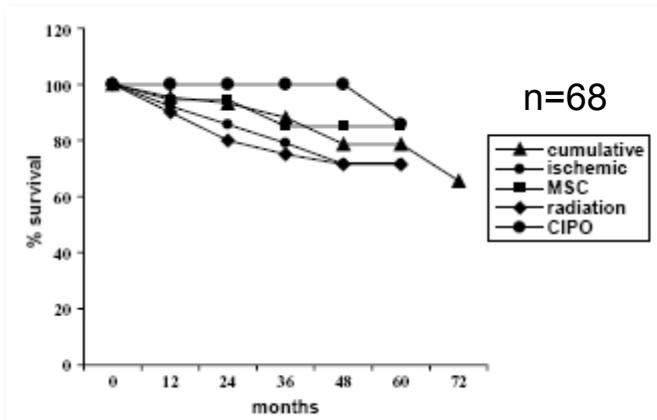
## Intl. Intestinal Transplant Registry



Grant et al. *Ann Surg* 2005



Krafft et al. *DGVS* 2013



Vantini et al. *Dig Liv Dis* 2004

## Das Problem:

- eingeschränkte „Darmfunktion“ durch
  - strukturelle Darmstörung mit anatomischer Reduktion der Resorptionsfläche (z.B. **postoperatives Kurzdarmsyndrom**)
  - strukturelle Darmstörung mit funktioneller Reduktion der Resorptionsfläche (z.B. postoperatives hohes Dünndarmstoma mit „ausgeschalteten“ Darmschlingen, distal des Stomas)
  - funktionelle Darmstörung (bei normaler Anatomie) mit gestörter Resorption bei
    - Maldigestion (z.B. exokrine Pankreasinsuffizienz)
    - Malabsorption (z.B. Sprue, Enteritis unterschiedl. Ätiologie)
    - Transportstörung (z.B. CIPO = chron. intestinale Pseudoobstruktion)
    - Perfusionsstörung (z.B. NOMI = nicht-okklusive Mesenterialschämie)

# *Formen des Kurzdarmsyndrom*

---

- ➔ strukturelles vs. funktionelles KDS (Anatomie)
- ➔ „nichtmalignes“ vs. „malignes“ KDS (Genese)
- ➔ partielles vs. vollständiges KDS (Management)
- ➔ passageres vs. permanentes KDS (Verlauf)

# Kurzdarmsyndrom – Epidemiologie

keine Populations-basierten Daten

Aufgrund von Versorgungsdaten zur Heim-parenteralen Ernährung (HPE) geschätzt

**Inzidenz:** 2 - 3 Pat. / 1 000 000 Einwohner (USA & Westeuropa)

Van Gossum et al. *Clin Nutr* 2001

Koffeman et al. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003

**Prävalenz:** 4 - 5 Pat. / 1 000 000 Einwohner (USA & Westeuropa)

Buchman AL *Gastroenterology* 2006

**Prognose:**

2-JÜR 86%

2-Jahres Abhängigkeit von HPE 49%

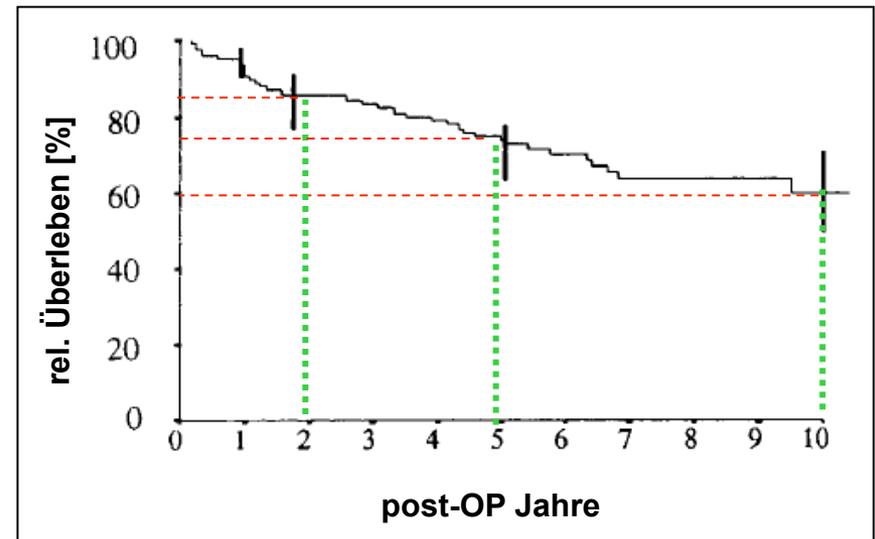
5-JÜR 75%

5-Jahres Abhängigkeit von HPE 45%

10-JÜR 55-60%

Messing et al. *Gastroenterology* 1999

Amiot et al. *Clin Nutr* 2007

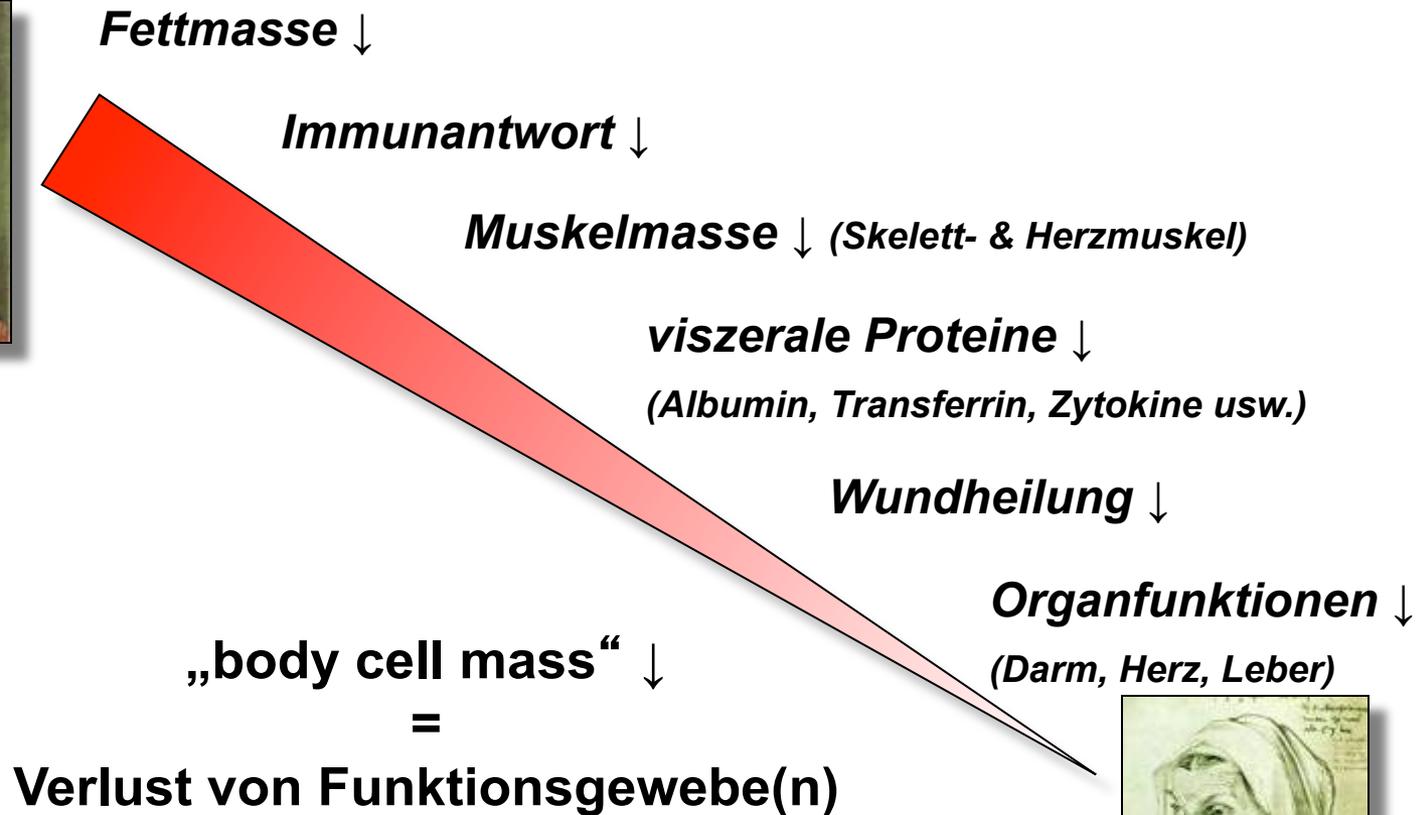


# Chronisches Darmversagen – Pathophysiologie

---

- chronische Diarrhöe
  - osmotisch (postprandial)
  - sekretorisch (nachts, Persistenz bei „Hungertag“)
  - kombiniert
  
- verminderte Nährstoffaufnahme
  - Kaloriendefizit (Makronährstoffe)
  - spezifisches Nährstoffdefizit (Mikronährstoffe: Vitamine, Spurenelemente, essenzielle Fett- & Aminosäuren etc.)
  
- verminderte Flüssigkeitsaufnahme
  
- vermehrte *intestinale* Nährstoffverluste
  - Elektrolyt-, H<sup>+</sup>-, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Verluste
  - Gallensäureverlust
  - Eiweißverlustenteropathie
  
- vermehrte *intestinale* Flüssigkeitsverluste

## Gesundheit & Wohlbefinden



† Tod

# KDS-Typen (nach B. Messing)

**Die postoperative Anatomie ist entscheidend!**

**Resektion von**

(Jejunum +) Ileum + Colon

(Jejunum +) Ileum (+ Colonabschnitten)

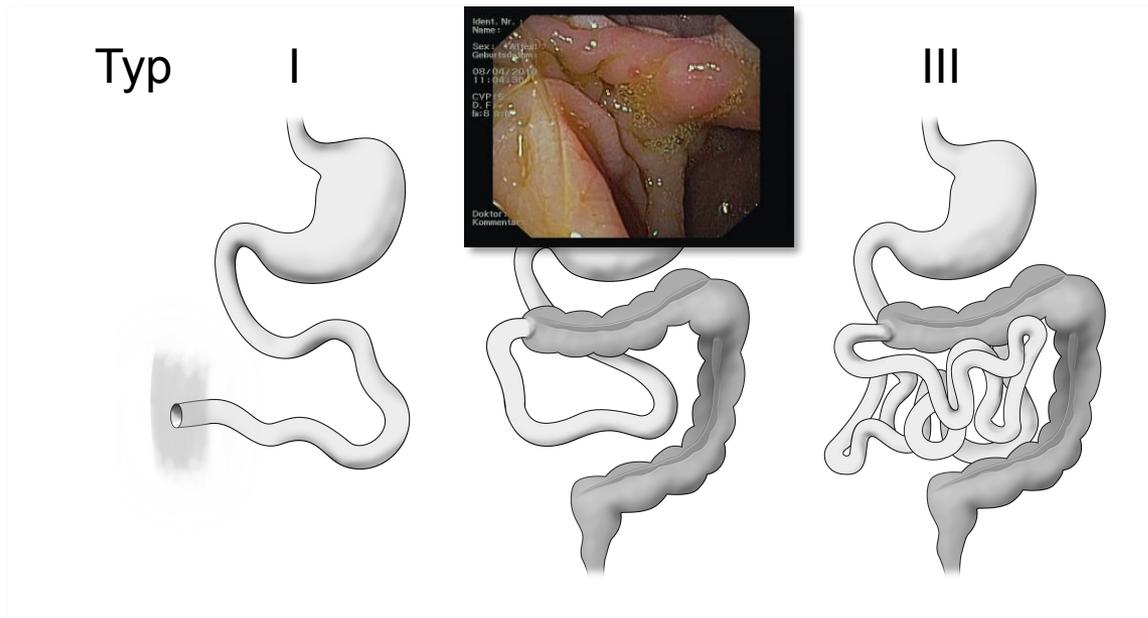
Ileumabschnitten (+ Colonabschnitten)

**resultiert in**

terminaler Jejunostomie (Typ I)

jejuno-colonischer Anastomose (Typ II)

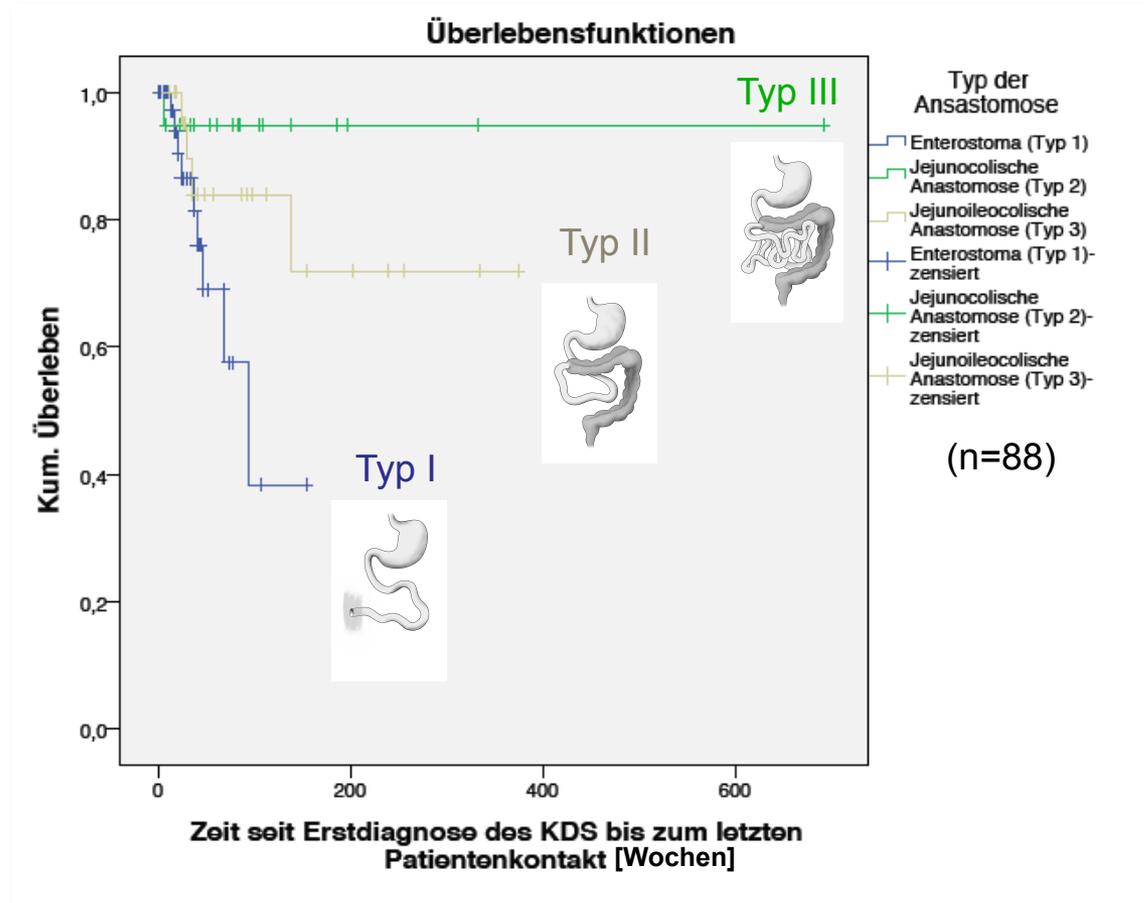
ileo-colonischer Anastomose (Typ III)



Pape et al. *Aktuel Ernährmed* 2013

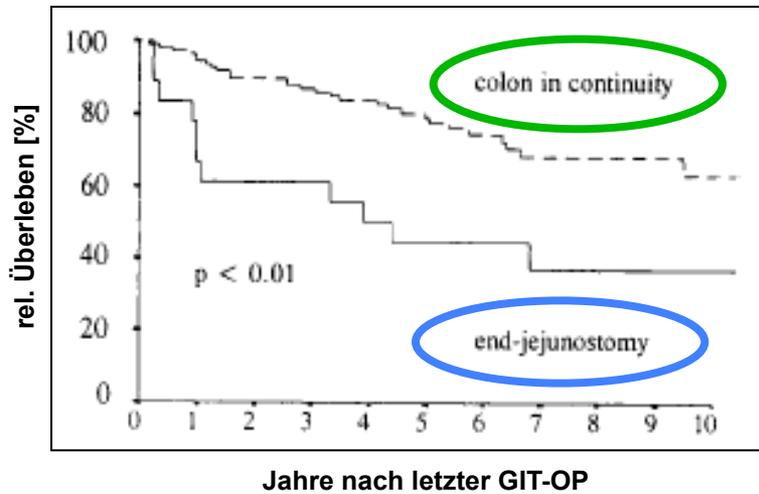
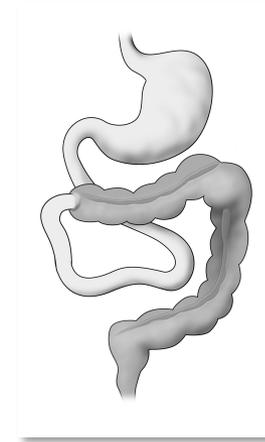
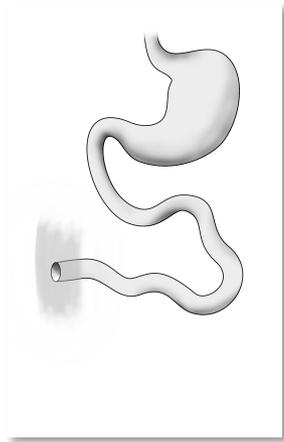
# Prognose: Anatomie ist entscheidend

## nicht-malignes Kurzdarmsyndrom

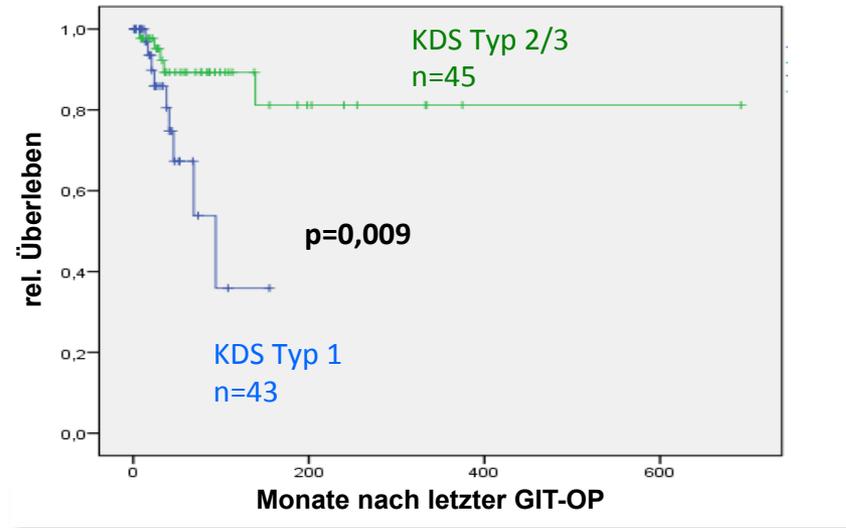


Krafft et al. DGVS 2013

# Post-OP-Anatomie, TPN-Abhängigkeit & Prognose



Messing et al. *Gastroenterology* 1999



Krafft et al. *DGVS* 2013

# TPN-Abhängigkeit

→ Die langfristige Abhängigkeit von total parenteraler Ernährung (TPN) hängt von der postoperativen Anatomie und Restdünndarmlänge ab.

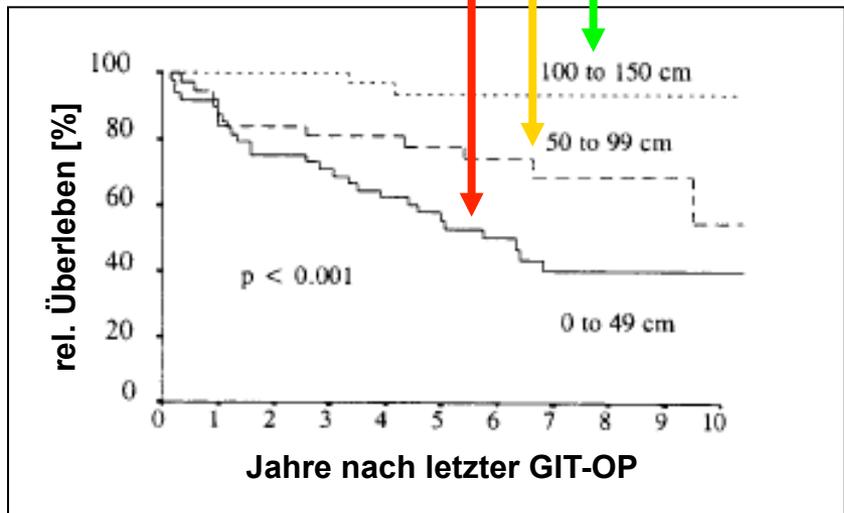
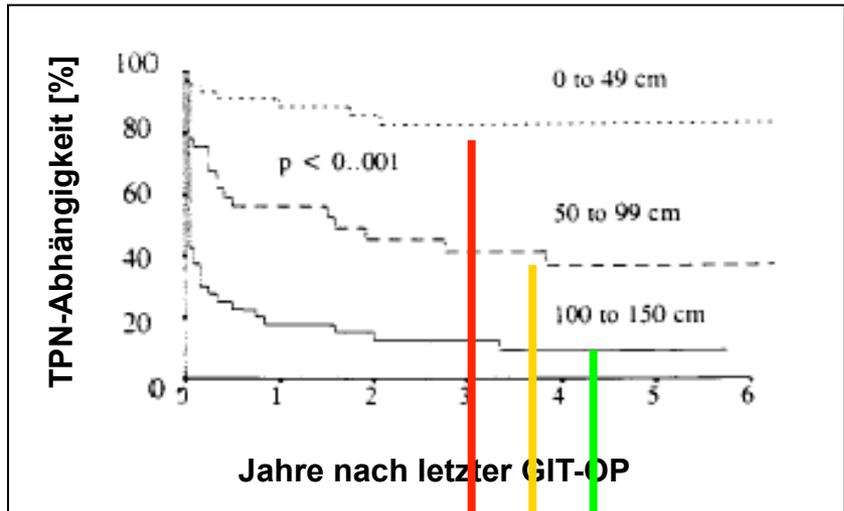
→ **TPN-Abhängigkeit**

nach 1 Jahr	53%
nach 2 Jahren	49%
nach 5 Jahren	45%

→ **Gesamtüberleben**

(bei nicht-maligner Grundkrankheit)

2-JÜR	86%
5-JÜR	75%
10-JÜR	55-60%



Messing et al. *Gastroenterology* 1999

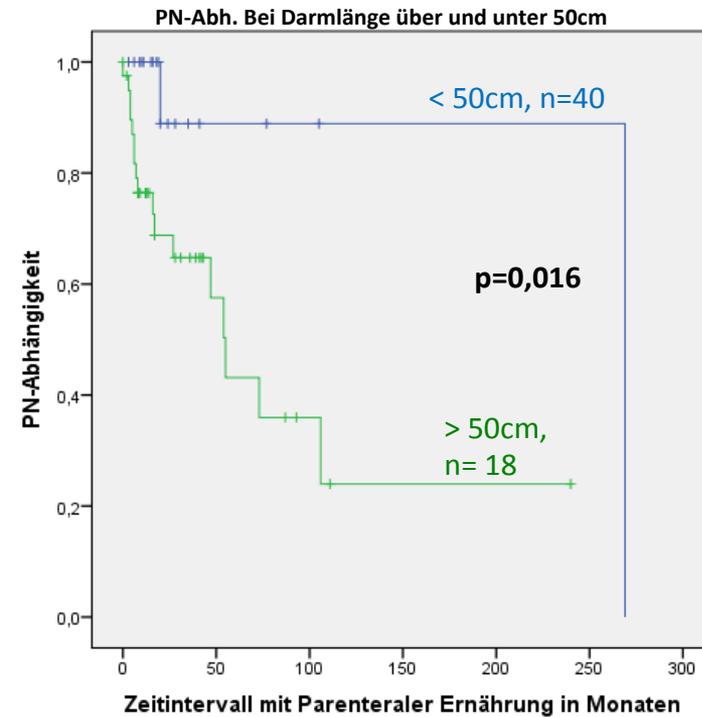
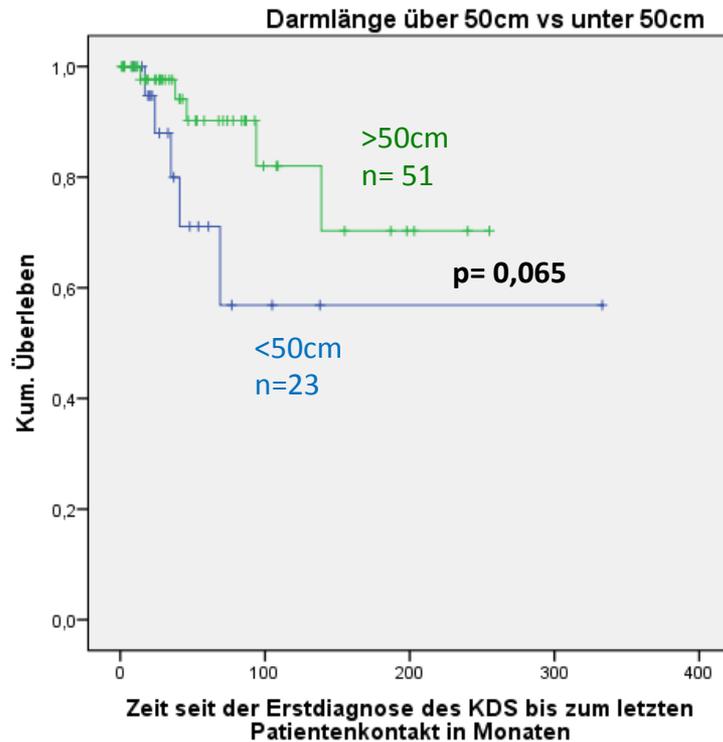
# Überleben & TPN-Abhängigkeit

## Gesamtüberleben

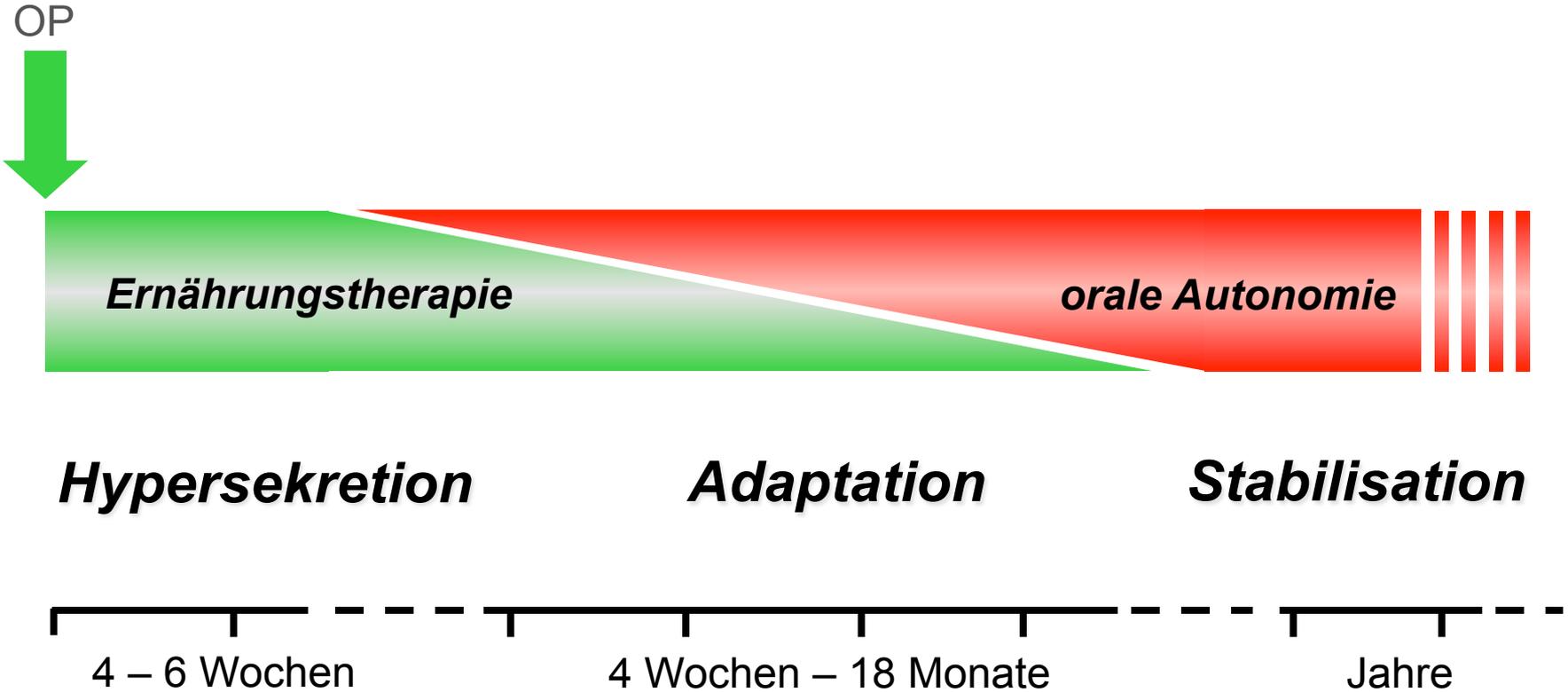
	< 50 cm	> 50 cm
2-JÜR	88 %	96 %
5-JÜR	70 %	89 %
10-JÜR	56 %	82 %

## TPN-Abhängigkeit

	< 50 cm	> 50 cm
nach 1 Jahr	100 %	89 %
nach 2 Jahren	100 %	68 %
nach 5 Jahren	89 %	34 %



# KDS – die intestinale Adaptation



# KDS – Mechanismen der intestinalen Adaptation II

Die intestinale Adaptation wird ausgelöst und unterhalten durch:

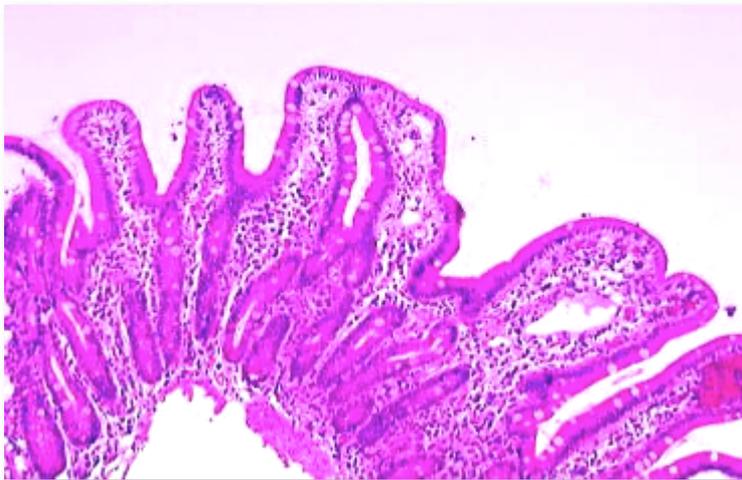
- Hormone
  - Wachstumsfaktoren
  - Nährstoffe (luminal)
- } → trophische Faktoren

Mucosal growth factors and SBS			
Growth factor	Amino acids /MW	Main source	GI receptor localization
GLP-2	33 aa/3.8 kDa	Ileal and colonic EE L-cells, pancreatic $\alpha$ cells	GLP-2R; EE cells, myenteric/submucosal neurons of ENS
EGF	53 aa/6.4 kDa	Submandibular gland, duodenal Brunner's gland, epithelial and Paneth cells	EGFR/HER/ErbB, HER2/Neu/ErbB2, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4
KGF (FGF-7)	194 aa/2.5 kDa	Fibroblast-like stromal cells in epithelial tissue	KGFR; a/bFGFR epithelial cells
Hb-EGF	86 aa/22 kDa	Smooth muscle cells	Activate all as listed for the EGFR
GH	191 aa/22 kDa	Liver	CRF type-1, PRL-R
TGF- $\alpha$	50-53 aa/6.2-6.4 kDa	Epithelial cells	Activate all as listed for the EGFR
NTI	13 aa/?	Ileum/colon >> proximal SB, EE N-cells	NTR1
PYY	36 aa/42 kDa	Ileal and colonic EE L-cells	Y1-R; EE cells, myenteric/submucosal neurons of ENS
GRP	14 aa/?	Neuroendocrine cells in the ENS, fibroblasts	GRPR antrum, upper GI tract
CCK	8, 33 aa/39 kDa	Duodenal EE I-cells	CCK <sub>A</sub> >> CCK <sub>B</sub> upper GI tissue myenteric/submucosal neurons of ENS
Gastrin	17 aa/21 kDa	Gastric antrum G-cells	CCK <sub>B</sub> >> CCK <sub>A</sub>
IGF-I/II	34 aa/40 kDa	Pancreatic D-cells	upper GI tissue
	I-70 aa/7.6 kDa, II-67 aa/7.4 kDa	Proximal SB >> distal, liver, Fibroblasts	IGF-IR and IGF-IIR epithelial cells, glial cells, fibroblasts

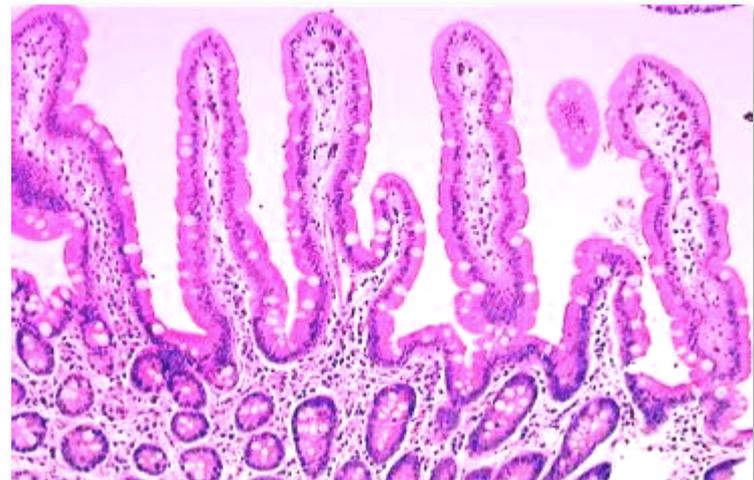
# ***KDS – Mechanismen der intestinalen Adaptation I***

Trophische Faktoren führen zu einer Zunahme von

- Flüssigkeit- & Nährstoffaufnahme (KH, TGL, Stickstoff → AS),
- Kryptenzellproliferation & Abnahme der Apoptose (z.B. EGF),
- Zottenhöhe (z.B. GLP-2, GH, IGF-1),
- Expression von SGLT-1 & GLUT-2 in Mukosazellen (z.B. GLP-2),
- intestinalem/viszeralem Blutfluß und
- Abnahme der intestinalen Transitzeit (z.B. PYY, GLP-2)



**Atrophie der Dünndarmmukosa**



**Regeneration der Dünndarmmukosa**

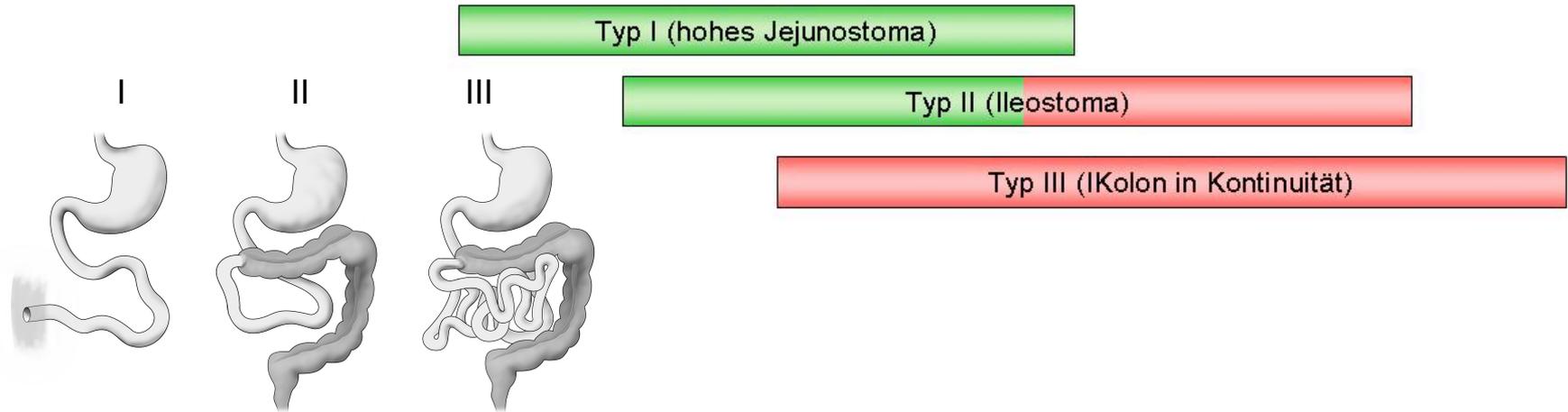
# Intestinale Adaptation & orale Autonomie



Zeitverlauf der Phasen der Intestinalen Rehabilitation:



Prognose des Kurzdarmsyndroms in Abhängigkeit vom Typ:



## 1. Charakterisierung der Anatomie

- ✓ OP-Bericht(e)
- ✓ Magen-Darmpassage
- ✓ evt. Endoskopie

## 2. Charakterisierung der Darmfunktion

- ✓ BE
- ✓ Klinik (!)
- ✓ evt. Funktionsdiagnostik

## 3. Charakterisierung der Ernährungsstatus/Energiebedarfs

- ✓ Klinik (!)
- ✓ BIA
- ✓ Kalorimetrie

## Therapieziele:

1. ausreichende Nährstoffversorgung ohne Hyperalimentation
2. ausreichende Flüssigkeitsversorgung
3. möglichst physiologische Ernährung
4. Förderung der Adaptationsprozesse
5. Vermeidung von Komplikationen

## Strategien:

- antidiarrhoische Therapie
- Ernährungstherapie
- experimentelle Therapieoptionen
- chirurgische Therapieoptionen

# antidiarrhoische Therapie

## Behandlung der sekretorischen Diarrhö und verkürzten Passagezeit:

- Loperamid: bis zu 4 x 2 Tbl. á 2 mg oder n. Bed.
- Tinctura opii 1 oder 2%ig, 3 x tgl. 3 - 15° oder n. Bed.
- Octreotid s.c. ( 3 x tgl. 100 – 250 µg)
- Clonidin s.c./transdermal

O 'Keefe et al *Gastroenterology* 1994  
Buchman et al *JPEN* 2006

## Behandlung der sekretorischen Diarrhö und gastralen Hyperazidität sowie ggf. der metabol. Alkalose bei sehr hohem Dünndarmstoma:

- PPI, z.B. 2 x 40 mg Pantoprazol p.o. oder i.v.

Tilg *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008

## Behandlung der chologenen Diarrhö bei Colon in Kontinuität (Typ 2&3):

- Cholestyramin einschleichend bis zu 3 x 4 g pro Tag

Hofmann *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2009

## Behandlung einer assoziierten Maldigestion:

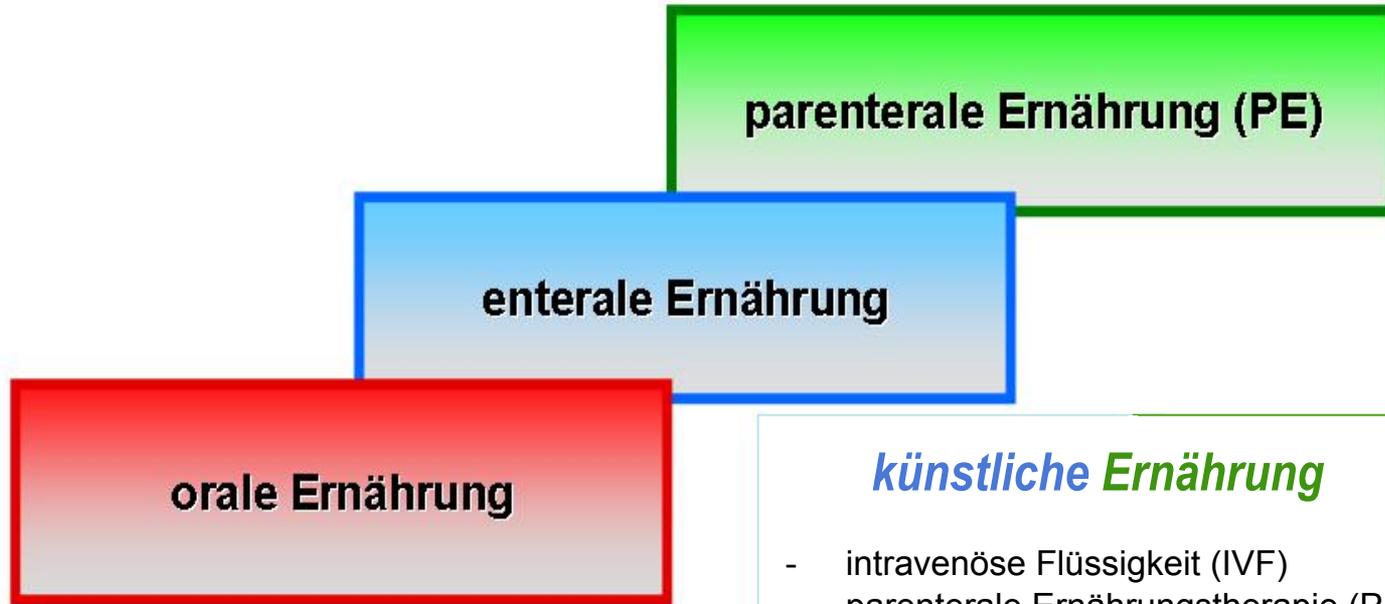
- Pankreasenzym 25 000 – 50 000 IE pro Mahlzeit

Tilg *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008

## Behandlung einer bakteriellen Fehlbesiedlung:

- z.B. mit *S. boulardii* (Perenterol®) o. *E. coli* Nissle 1917 (Mutaflor®)

# Ernährungstherapie bei Kurzdarmsyndrom



## **„natürliche“ Ernährung**

- Hyperphagie (zahlreiche, kleine Mahlzeiten/Tag)
- hyperkalorische Diät (Nährstoff-angereichert, z.B. Maltodextrin)
- Flüssigkeitsrestriktion (!), max. 1-1,5l/Tag (individuell Bilanz-adaptiert)
- Ballaststoffreduktion
- Vermeidung von simultaner Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr („Trennen von Essen und Trinken“)

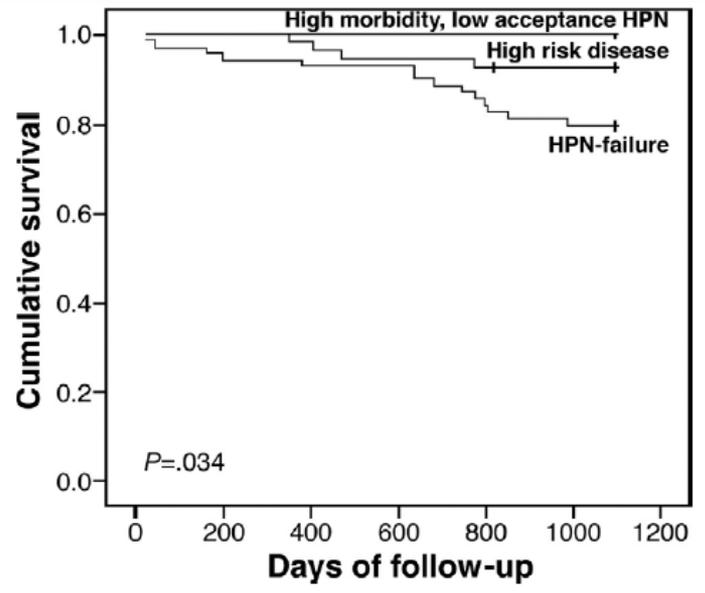
## **künstliche Ernährung**

- intravenöse Flüssigkeit (IVF)
- parenterale Ernährungstherapie (PE) als
  - totale parenterale Ernährung (TPE)
  - partielle parenterale Ernährung (PPE)
  - Heim-parenterale Ernährung (HPE) sowohl als PPE als auch als TPE
- gezielte parenterale Nährstoffsubstitution (z.B. Vitamin B12 i.m. oder Magnesium i.v.)
- Zusatzversorgung mit oralen Trinksupplementen (hochmolekulare, Nährstoff-definierte Diät)

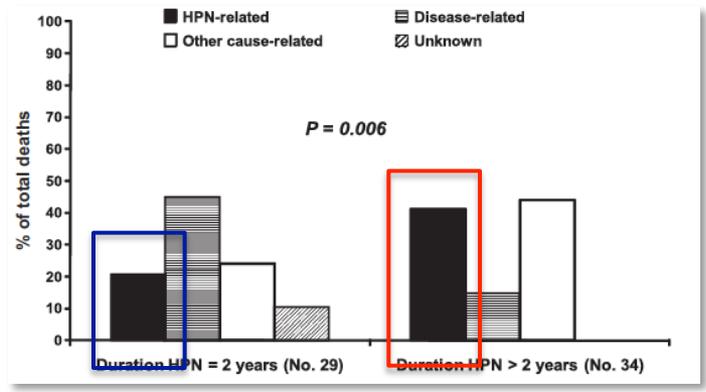
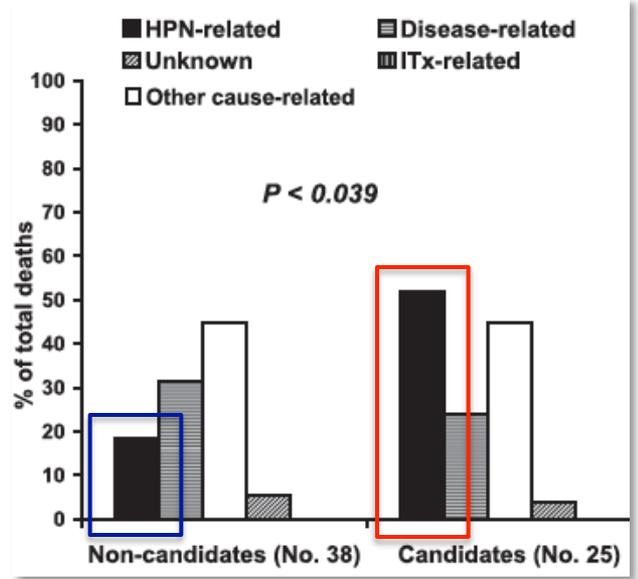
# Outcome bei TPN

Diagnose	Alter bei HPN	1-JÜR bei HPN
M. Crohn	36 J.	96 %
Mesenterialischämie	49 J.	87 %
Motilitätsstörung	45 J.	87 %
kongenitale Darmproblem	5 J.	94 %
chron. Pankreatitis	42 J.	90 %
Strahlenenteritis	58 J.	87 %
Bridenproblematik	53 J.	83 %
cystische Fibrose	17 J.	50%
maligne Neoplasie	44 J.	20%
AIDS	33 J.	10%

Howard & Ashley *Gastroenterology* 2003



Pirioni et al. *Gastroenterology* 2008



Pirioni et al. *Gut* 2011

# Komplikationen des Kurzdarmsyndroms

---

## ➤ **CDV-assoziierte Hepatopathie (IFALD)**

- Hepatopathie bei Langzeit-HPE: ~0,025 pro Katheterjahr
- Steatose, Steatohepatitis, Fibrose → Zirrhose
- > 50 % Erw. > 5 J. TPN

Cavicchi et al. *Ann Int Med* 2000

## ➤ **Cholestase/ Cholelithiasis**

- 30 % Erw. mit ~ 4,5 J. TPN → biochem. Cholestase

Lloyd et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008

## ➤ **Infektionen**

- Katheterinfektionsrate bei Langzeit-TPN:  
~ 0,34 pro Katheterjahr

## ➤ **Katheter- oder zentrale Venenthrombosen**

- Katheterschlußrate bei Langzeit-TPN: ~0,071 pro Katheterjahr
- Thromboserate zentraler Venen: ~0,027 pro Katheterjahr

## ➤ **Nephrolithiasis & chronische Niereninsuffizienz**

## ➤ **Osteopenie**

Buchman et al. *Gastroenterology* 2003

# Katheter-assoziierte Komplikationen

n=131 von 75 Pat. mit PN

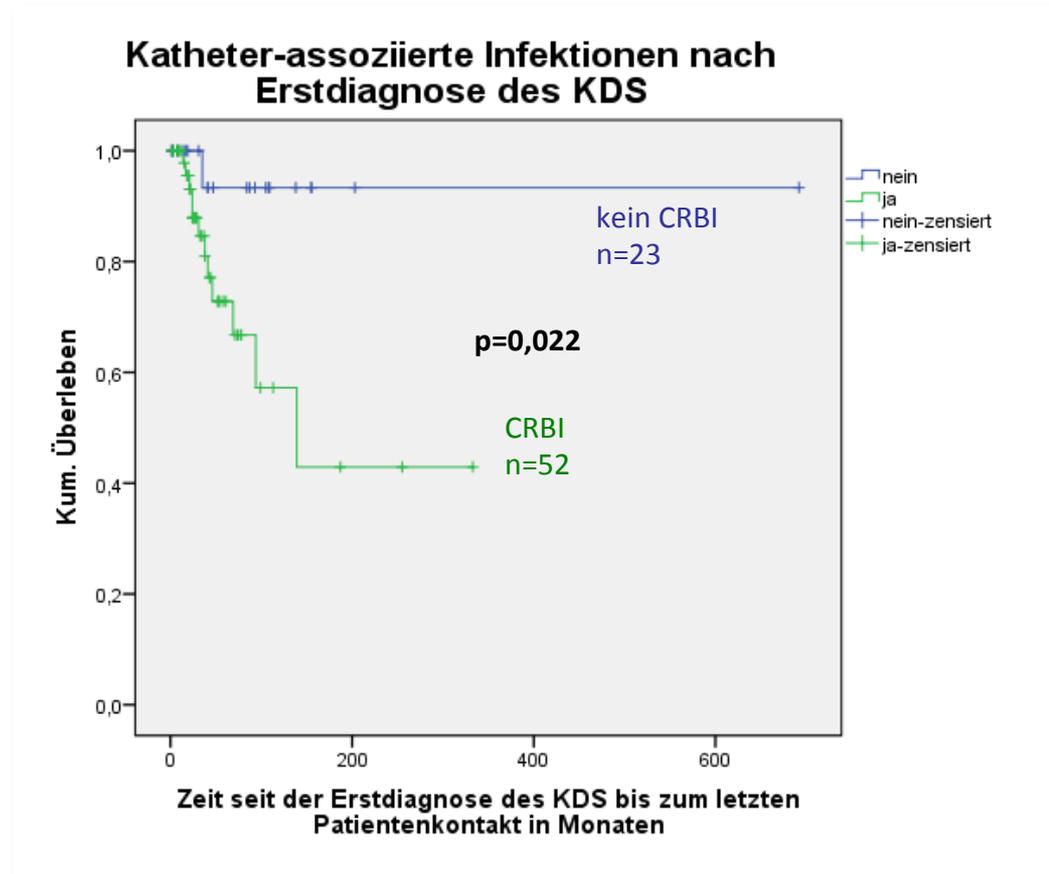
Mean: 2,27

Range: 0 – 10

F/u in Monaten :

Mean: 56,99

Range: 1- 375



Krafft et al. *DGVS* 2013

# TPN-assoziierte Hepatopathie

## ➤ Prävalenz:

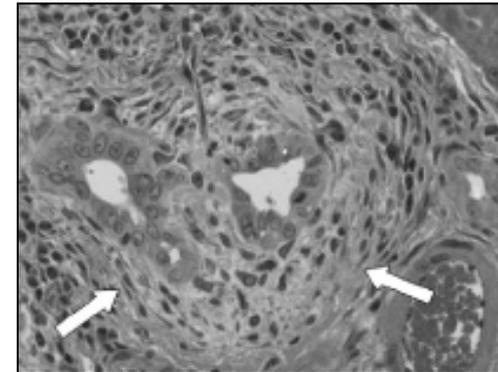
mild: 0,27 – 0,63/Katheterjahr bzw. 25 – 40% der Pat. bei Langzeit-TPN  
schwer: 0,008 - 0,057/Katheterjahr

## ➤ Manifestationen

- ➔ Steatose
- ➔ Steatohepatitis
- ➔ Fibrose
- ➔ Zirrhose

## ➤ Histologie

- ➔ Pericholangitis
- ➔ Gallenthromben
- ➔ Brückenfibrose ➔ Zirrhose



Richards et al. *CHealth TechnolAssess* 1997  
Howard & Ashley *Gastroenterology* 2003  
Thatch et al. *J Pediatr Surg* 2010

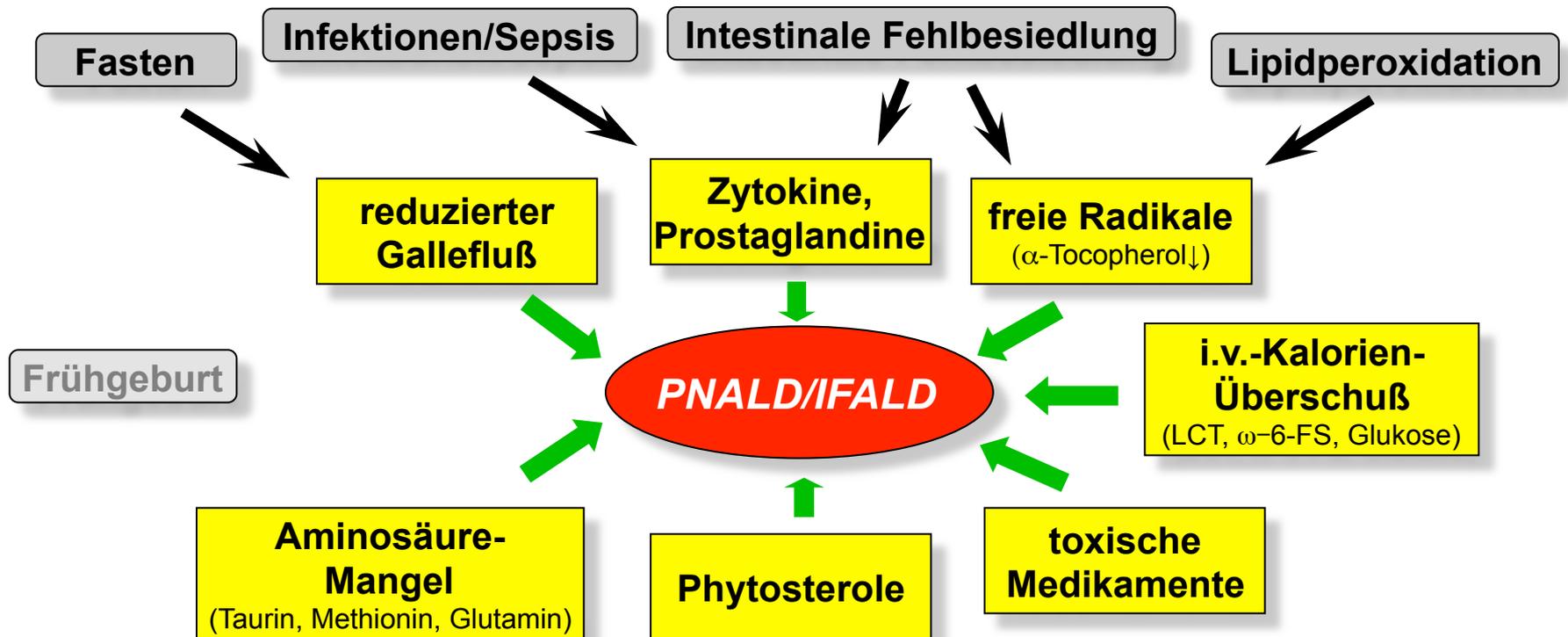
## ➤ Risikofaktoren

- Restdünndarm < 50 cm
- andere Lebererkrankung
- parenterale Lipide > 1 g/kgKG/d (LCT)
- parenterale Glukose > 4 g/kgKG/d
- parenterale Kalorien > 80% REE
- ausgeschaltete Darmschlinge
- chronische Cholestase

Multivariate Analysis	
Significant Variables	Relative Risk (95% CI)
Small-bowel length < 50 cm	2.1 (1.2–3.7)
Known risk factor for liver disease*	3.1 (1.3–4.1)
Parenteral lipid intake $\geq$ 1 g/kg per day	2.3 (1.6–5.9)
Chronic cholestasis	4.6 (1.3–13.2)

Cavicchi et al. *Ann Int Med* 2000

# TPN-assoziierte Hepatopathie (PNALD / IFALD) : Pathophysiologie



nach Goulet et al. *Curr Opin Organ Transplant* 2009

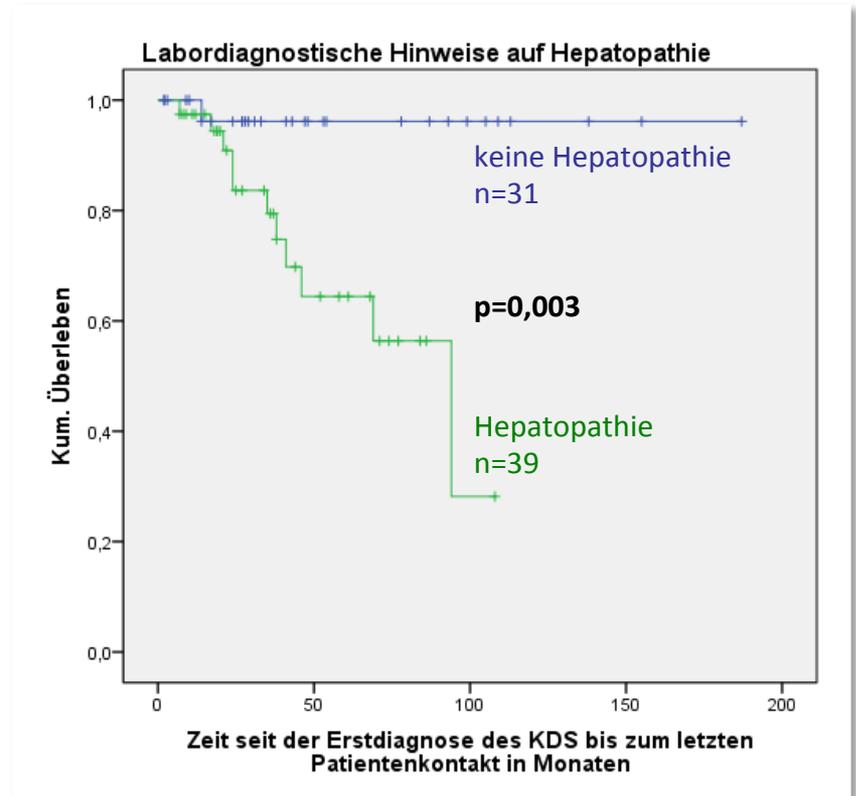
# PNALD oder IFALD?

- PN/IFALD-Inzidenz (alle Fälle) 39/70 (55,7%)
- PN/IFALD-Inzidenz (PN-Pat.) 38/66 (57,5%)
- Inzidenz (PN-Pat. mit oraler Auton.) 8/20 (40,0%)
- PN/IFALD-Inzidenz (ohne PN) 1/ 4 (25,0%)
- PN-Häufigkeit bei PN/IFALD 38/39 (97,4%)
- PN-Häufigkeit ohne PN/IFALD 28/31 (90,3%)
- CRBIs bei Pat. mit PN/IFALD 29/34 (85,3%)
- CRBIs bei Pat. ohne PN/IFALD 15/27 (55,6%)

## „Labor-chemische“ Hepatopathie

wenn 2 der 3 folgenden Parameter im Verlauf zutreffen:

- 1,5-facher Normwert der **Alkalischen Phosphatase**
- 1,5-facher Normwert der  **$\gamma$ -Glutamyltransferase**
- 1,5-facher Normwert des **Gesamt-Bilirubins**

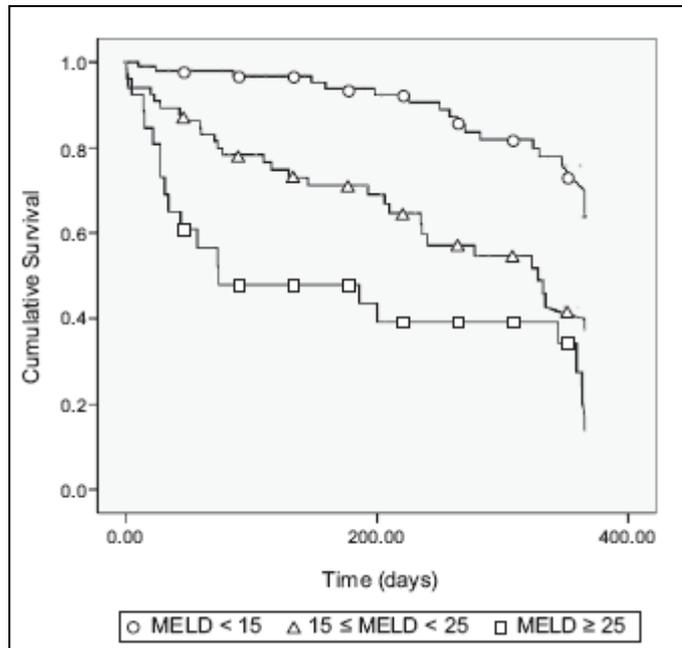


Krafft et al. DGVS 2013

# TPN-assoziierte Hepatopathie: Prognoserelevanz

## ➤ **Komplikationen**

- ➔ Ikterus
- ➔ portaler Hypertonus
- ➔ GIB
- ➔ Aszites
- ➔ Enzephalopathie



Putchakayala et al. *JPEN* 2009

Event*	Patients	Median Time to Occurrence (Range)
	n (%)	ms
Complicated home parenteral nutrition-related liver disease	37 (41.5)	17 (2-155)
Clinical and biological events		
Factor V level ≤ 50%	8 (9)	10 (2-117)
Bilirubin level ≥ 60 μmol/L (3.5 mg/dL)	33 (36.5)	19 (3-100)
Portal hypertension	14 (15.5)†	39 (3-155)
Ascites	7 (8)†	35 (7-95)
Digestive bleeding	2 (2)†	42 (24-65)
Encephalopathy	4 (4.5)†	104 (16-155)
Histologic events‡		
Extensive fibrosis	17 (19)	26 (2-148)
Cirrhosis	5 (5.5)	37 (26-77)

Cavicchi et al. *Ann Int Med* 2000

## ➤ **Prognose**

- 20% d. Todesfälle bei TPN
- MELD-Score zur Prognosestratifizierung:
  - ☺ < 15: 1-JÜR 80%
  - ☹ 15-25: 1-JÜR 55%
  - ☹ > 25: 1-JÜR 40%

# Zusammenfassung

