

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
im Zentrum Operative Medizin der Medizinischen Fakultät
des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
(Prof. Dr. med. Thomas Becker)

**Ergebnisse der klinischen Dünndarmtransplantation unter Berücksichtigung
der Indikationsstellung und des postoperativen Immunmonitoring**

INAUGURAL DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

vorgelegt von
NICOLA EHMKE, geb. Riediger
aus Berlin

Kiel 2012

1. Berichtstatter: Prof. Dr. Braun

2. Berichtstatter: Prof. Dr. Cremer

Tag der mündlichen Prüfung:06.03.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 19.12.2013

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Verwendete Abkürzungen	3
2. Einleitung.....	9
2.1. Historie und gegenwärtiger Stand der Dünndarmtransplantation.....	9
2.2. Indikation und Technik der Dünndarmtransplantation	10
Indikation der Dünndarmtransplantation.....	10
Technik der Dünndarmtransplantation	11
2.3. Komplikationen der Dünndarmtransplantation	12
2.4. Monitoring der Transplantatfunktion.....	16
2.5. Fragestellung der Arbeit.....	17
2.5.1. Welches Risikoprofil haben Patienten, die zur Dünndarmtransplantation vorgelegt werden?	17
2.5.2. Einfluss der mit der totalen parenteralen Ernährung assoziierten Komplikationen.....	17
2.5.3. Nutzen des Monitorings von immunologischen Parametern.....	17
3. Patienten und Methoden.....	19
3.1. Patienten	19
3.2. Evaluation	19
3.3. Präoperative Risikofaktoren	20
3.4. Indikationsstellung zur Transplantation	20
3.5. Operationstechnik der klinischen Dünndarmtransplantation	21
3.6. Immunsuppression.....	21
3.7. Monitoring der Dünndarmtransplantatfunktion	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1. Präoperative Risikofaktoren	23
Neurologische Erkrankungen	23
Kardiovaskuläre und pulmonale Risikofaktoren.....	23
Komplikationen der zentralvenösen Katheter	24
Infektionen.....	24
Gastrointestinale Risikofaktoren.....	24
Hepatobiliäre Erkrankungen	25
Renale Erkrankungen.....	26

Erkrankungen des Skelettsystems	26
Metabolische Erkrankungen	27
Malignome	27
Immunologische Risikofaktoren.....	27
4.2. Patienten- und Transplantatüberleben	29
4.2.1. Warteliste Patienten	29
4.2.2. Transplantierte Patienten	29
4.3. Abstoßungsreaktionen	31
4.3.1. Therapierefraktäre Abstoßungen.....	31
4.4. Einfluss präoperativer Risikofaktoren auf den klinischen Verlauf	32
4.5. Postoperatives Monitoring immunologischer Parameter	33
Therapierefraktäre Abstoßungen.....	35
5. Diskussion	38
5.1. Patienten- und Transplantatüberleben	38
5.2. Dünndarmtransplantation und totale parenterale Ernährung	40
5.3. Monitoring der Transplantatfunktion.....	41
5.4. Lebensqualität und Kosten.....	43
5.5. Warteliste	43
5.6. Präemptive Dünndarmtransplantation.....	44
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	48
8. Anhang	54
8.1. Abbildungsverzeichnis	54
8.2. Lebenslauf	56

1. Verwendete Abkürzungen

µg	Mikrogramm
Å	Angström
AFP	Alpha-Feto-Protein
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
ALT	Alaninaminotransferase
AMS	Arteria mesenterica superior
anti-CMV	Antikörper gegen Zytomegalie Virus
anti-EBV	Antikörper gegen Epstein-Barr-Virus
anti-HAV	Antikörper gegen Hepatitis A Virus
anti-HBs	Antikörper gegen Hepatitis B Oberflächen Antigen
anti-HCV	Antikörper gegen Hepatitis C Virus
anti-HIV	Antikörper gegen Humanes Immundefizienz Virus
anti-HSV	Antikörper gegen Herpes simplex Virus
ANV	akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
APC	aktiviertes Protein C
AR	akute Abstoßung
art.	arteriell
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
AT-III	Antithrombin III
Bakt.	bakteriell
BGA	Blutgasanalyse
Bili	Bilirubin
Blutgr.	Blutgruppe
BMI	Body Mass Index
C3	Komplementfaktor C3
CA 125	Carbohydrat-Antigen 125
CA 19-9	Carbohydrat-Antigen 19-9
Ca	Calcium
CD	cluster of differentiation

CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHE	Cholinesterase
CK	Creatinkinase
Cl	Chlorid
CLD	cholestatistische Lebererkrankung
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalie Virus
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DD	Dünndarm
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DTx	Dünndarmtransplantation
DXA	dual energy X-ray
EBV	Epstein Barr Virus
EKG	Elektrokardiogramm
Explant.	Explantation
F II	Faktor II
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
G2	Differenzierungsgrad mittel
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	gastrointestinal
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GST	Glutathion-S-Transferase
h	Stunde
HAV	Hepatitis A Virus
Hb	Hämoglobin
HBcAg	Hepatitis B Kern Antigen
HBeAg	Hepatitis B Hüll Antigen
HBs-Ag	Hepatitis B Oberflächen Antigen
HCV RNA	Hepatitis C Ribonukleinsäure
HCV	Hepatitis C Virus
HE	Hämatoxylin-Eosin
Herzecho	Herzechokardiographie

Hk	Hämatokrit
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HLuTx	kombinierte Herz-Lungen-Transplantation
HNO	Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
HPN	Häusliche parenterale Ernährung
HSV	Herpes simplex Virus
HTx	Herztransplantation
HWI	Harnwegsinfekt
I.E.	internationale Einheit
i.v.	intravenös
I/R	Ischämie/Reperfusion
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IITR	International Intestinal Transplant Registry
IL-2	Interleukin 2
IL-6	Interleukin 6
Inf.	Infektion
INR	International genormte Ratio
Intest.	Intestinal
Intrapulm.	Intrapulmonal
IRS	Ischämie-Reperfusionsschaden
J	Jahr
K	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KIZ	kalte Ischämiezeit
Krea	Kreatinin
LBP	Lipopolysaccharid bindendes Protein
LD	Lebendspende
LDF	Leberdysfunktion
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDTx	kombinierte Leber-Dünndarm-Transplantation
Leuko	Leukozyten

LPS	Lipopolysaccharid
LTx	Lebertransplantation
LuTx	Lungentransplantation
m	männlich
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
Max	Maximum
MELD	model of end stage liver disease
Mg	Magnesium
mg	Milligramm
mg/l	Milligramm pro Liter
Minderperf.	Minderperfusion
Mikroangiop.	Mikroangiopathische
min	Minuten
Min	Minimum
ml	Milliliter
MOV	Multiorganversagen
MP	Methylprednisolon
MRA	Magnetresonanz Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTx	multiviszzerale Transplantation
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Na	Natrium
NaBi	Natriumbikarbonat
NDTx	kombinierte Nieren-Dünndarmtransplantation
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NTx	Nierentransplantation
OKT 3	anti-CD 3 m Antikörper
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
P	Phosphat
PankreasCa	Pankreaskarzinom
PAP	Peroxidase-anti-Peroxidase
pg/ml	Picogramm pro Milliliter

PCT	Procalcitonin
PMD	postmortale Spende
PNTx	kombinierte Pankreas-und Nieren-Transplantation
PRA	Kreuzreaktive Antikörper
PTLD	posttransplantations- lymphproliferative Erkrankung
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PTx	Pankreastransplantation
RAR	refraktäre akute Abstoßung
Re.-Tx	Re-Transplantation
rek.	rekurrent
SBS	Kurzdarmsyndrom
SD	Standardabweichung
SH	Steatosis hepatis
sIL-2R	löslicher Interleukin 2 Rezeptor
SRTR	Scientific Registry of Transplant Recipients
TAC	Tacrolimus
Thrombo	Thrombozyten
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNI	Terminale Niereninsuffizienz
T ₂ N ₀ M ₀	Tumor infiltriert die Mukosa, kein Lymphknotenbefall, keine Metastasen
TPN	total parenterale Ernährung
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
Tx	Transplantation
U/ml	Einheiten pro Milliliter
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UNOS	United Nations Organ Sharing
Urea	Harnstoff
UW	University-of-Wisconsin
VMI	Vena mesenterica inferior
VMS	Vena mesenterica superior
w	weiblich
WIZ	warme Ischämiezeit
WL	Warteliste

ZMK

Zahn-Mund-Kieferheilkunde

ZVK

zentralvenöser Katheter

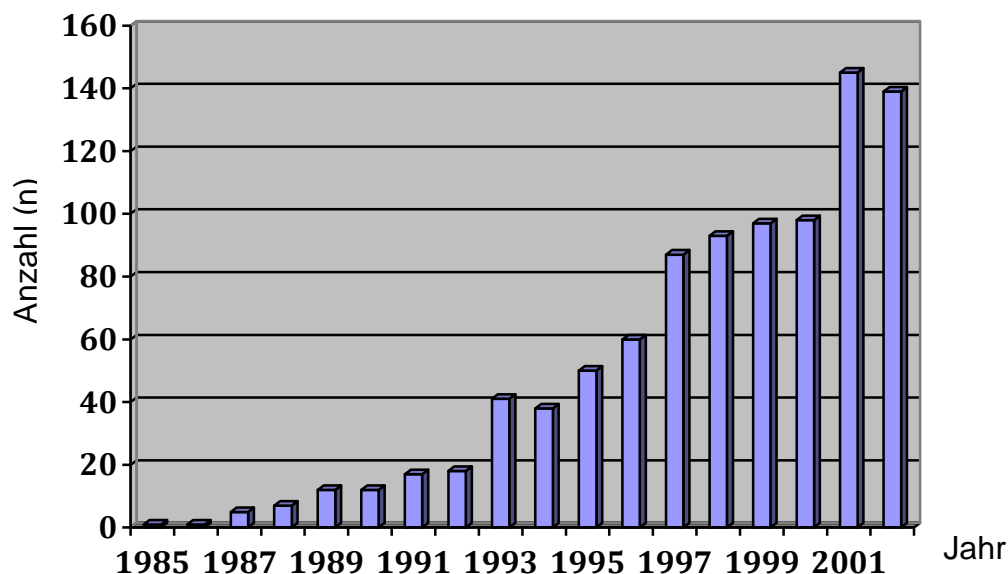
2. Einleitung

2.1. Historie und gegenwärtiger Stand der Dünndarmtransplantation

Die Dünndarmtransplantation (DTx) ist bisher ein wenig etabliertes Verfahren und die einzige kausale Therapie des Kurzdarmsyndroms.

Die ersten experimentellen Untersuchungen zur Dünndarmtransplantation erfolgten 1959 durch Lillehei und Kollegen, welche autolog und allogene Hundedünndärme transplantierten. Die Dünndärme tolerierten einige Stunden kalte Ischämiezeit (KIZ) und die Tiere überlebten für mehrere Jahre (1;2). In Boston erfolgten 1964 die ersten klinischen Dünndarmtransplantationen, die jedoch bis 1988 wenig erfolgreich verliefen (3). Die Schwierigkeiten bei der klinischen Dünndarmtransplantation lagen insbesondere in der fehlenden Kontrolle von Transplantatabstoßungen, dem Auftreten schwerer Infektionen und in technischen Komplikationen. Die Einführung neuer Immunsuppressiva, die Weiterentwicklung der operativen Technik und die Fortschritt in der Intensivmedizin ermöglichten eine Verbesserung der Ergebnisse.

Der International Intestinal Transplant Registry Report (IITRR) dokumentierte weltweit bislang 989 Dünndarmtransplantationen, die in 16 Zentren im Zeitraum von April 1985 bis Mai 2003 (Abbildung 1) durchgeführt wurden. Das längste Überleben liegt bei 15,5 Jahren. Die 1-Jahres Transplantatfunktionsraten liegen seit 2001 bei ca. 60-70 % (4). Jedoch ist die Dünndarmtransplantation im Gegensatz zur Transplantation von Nieren, Leber, Herz oder Pankreas noch kein Routineverfahren.

Abbildung 1 Entwicklung der Dünndarmtransplantation im zeitlichen Verlauf (5)

2.2. Indikation und Technik der Dünndarmtransplantation

Indikation der Dünndarmtransplantation

Eine Indikation zur Dünndarmtransplantation besteht bei Patienten mit irreversiblen Verlust der Dünndarmfunktion und Komplikationen der total parenteralen Ernährung (TPN) (6). Die Konsensuskonferenz beim VIII. International Small Bowel Transplant Symposium in Miami im Jahr 2003 nennt folgende Kriterien als Indikation für eine Dünndarmtransplantation:

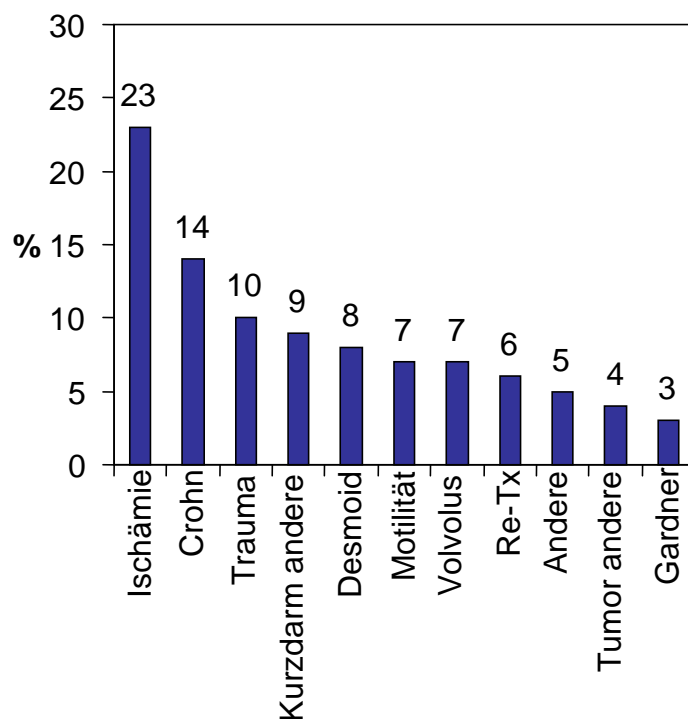
Prinzipielle Kriterien zur Dünndarmtransplantation:

Irreversibles Versagen der Dünndarmfunktion mit wesentlichen Komplikationen:

- a. Verlust von zwei oder mehreren zentralvenösen Zugangswegen,
- b. rezidivierende und nicht beherrschbare Störungen des Flüssigkeitshaushaltes,
- c. Versagen der Ernährungstherapie,
- d. Gewichtsverlust, Hypalbuminämie <3 mg/dl,
- e. schwere oder rezidivierende Kathetersepsis,
- f. schwere Leberfunktionsstörung (Bilirubin >3 mg/dl),
- g. portale Hypertension und
- h. TPN-Abhängigkeit über 6 Monate

Die häufigste Ursache für den Funktionsverlust des Dünndarms ist das Kurzdarmsyndrom mit einer Inzidenz von 2-5 pro Millionen Einwohner (7). Die Mortalität des Kurzdarmsyndroms beim Erwachsenen ist vom Alter des Patienten, der Grunderkrankung und der Dauer der totalen parenteralen Ernährung (TPN) abhängig und liegt zwischen 15 und 47 % (8). Die Hauptindikationen zur Dünndarmtransplantation beim Erwachsenen sind die mesenteriale Ischämie, Morbus Crohn und Trauma (Abbildung 2).

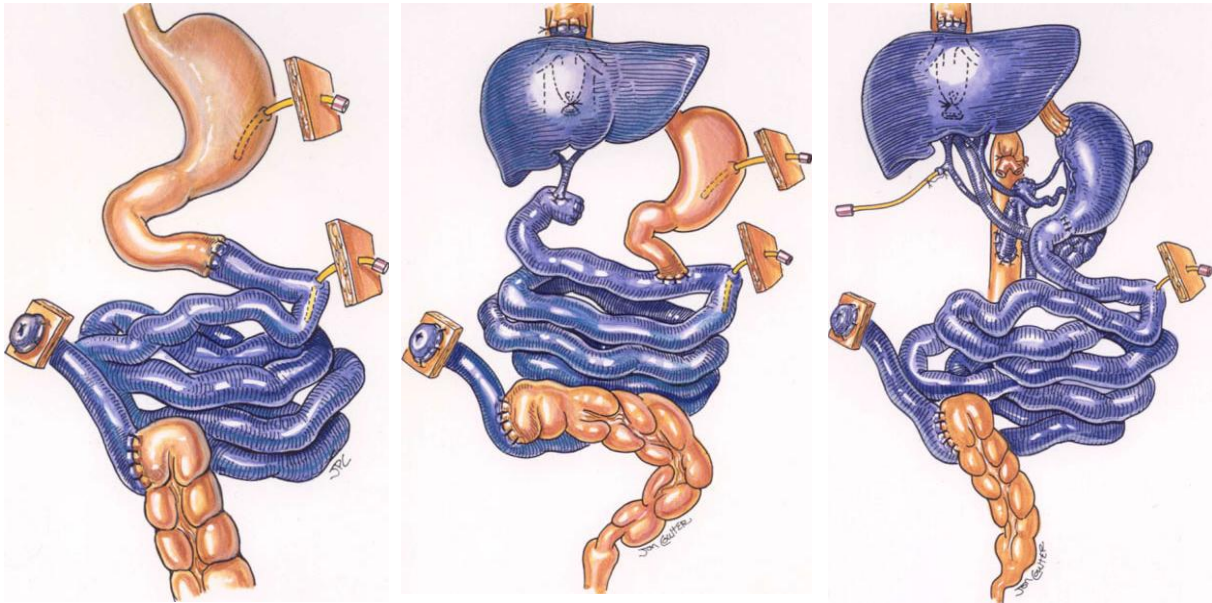
Abbildung 2 Prozentualer Anteil der Indikationen zur Dünndarmtransplantation bei Erwachsenen (4).



Technik der Dünndarmtransplantation

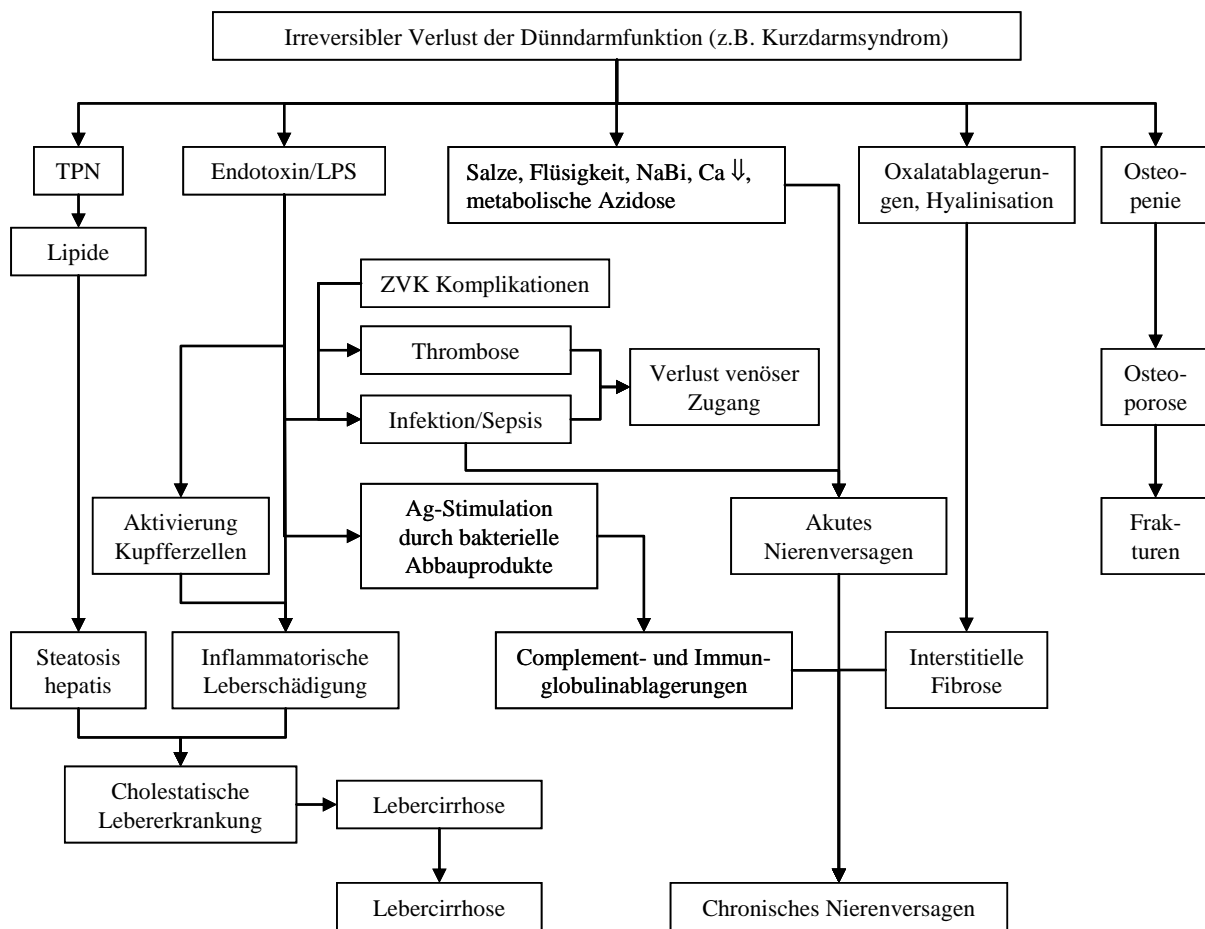
Die Transplantation kann technisch unterschiedliche Typen aufweisen, welche die isolierte, kombinierte oder multiviszerales Dünndarmtransplantation beinhalten. Die Indikation zur isolierten Dünndarmtransplantation besteht, wenn keine oder allenfalls eine reversible Leberdysfunktion sowie keine oder nur eine milde portale Hypertension vorliegt. Die kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation ist indiziert bei Kurzdarmpatienten, die eine progressive moderate bis schwere Lebererkrankung oder ein Hyperkoagulabilitätssyndrom aufweisen. Die multiviszerales Transplantation wird selten eingesetzt und ist indiziert bei kombiniertem Organversagen, stark vernarbtem Bauchraum oder Gardner-Syndrom (Abbildung 3).

Abbildung 3 Technik der isolierten Dünndarmtransplantation, kombinierten Leber- und Dünndarmtransplantation und Multiviszeralen Transplantation (9).

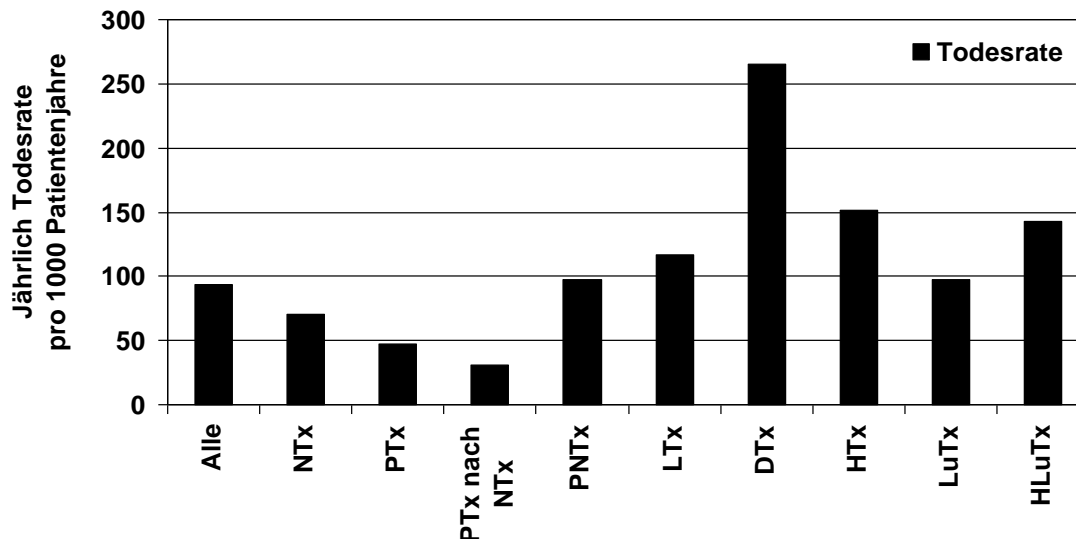


2.3. Komplikationen der Dünndarmtransplantation

Bei einem irreversiblen Funktionsverlust des Dünndarms ist die totale parenterale Ernährung zum Überleben notwendig. Die fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei der totalen parenteralen Ernährung zwischen 60 und 67 % (10;11). In einer Metaanalyse von 37 Publikationen stellte die Kathetersepsis mit 0,34 Episoden pro Katheter und Jahr die häufigste Langzeitkomplikation einer parenteralen Ernährung dar (12). Als weitere Komplikationen können Thrombosen des zentralen Venenkatheters, Leberfunktionsstörungen (Fettleber, Fettleberhepatitis, Cholestase), Nierenfunktionsstörungen, metabolische Veränderungen (Hypertriglyzeridämie, Hyperglykämie, Osteomalazie und Osteoporose) und Steinleiden (Cholezystolithiasis, Nephrolithiasis) auftreten (13;14).

Abbildung 4 Komplikationen der total parenteralen Therapie bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom (15)

Aufgrund der in Abbildung 4 dargestellten Folgekomplikationen einer totalen parenteralen Ernährung, die bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen können, ist häufig eine Indikation zur kombinierten Leber- und Dünndarmtransplantation gegeben (16;17). Der Indikationszeitpunkt für die Dünndarmtransplantation ist aufgrund der häufigen Notwendigkeit kombinierter Leber- und Dünndarmtransplantationen umstritten, da ein Mangel an postmortalen Spenderlebern besteht und eine kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation durch eine frühzeitige Indikation zur isolierten Dünndarmtransplantation vermeidbar wäre. Zudem weisen die Patienten auf der Warteliste zur Dünndarmtransplantation bzw. kombinierten Leber- und Dünndarmtransplantation die höchste Mortalität auf (18;19) (Abbildung 5).

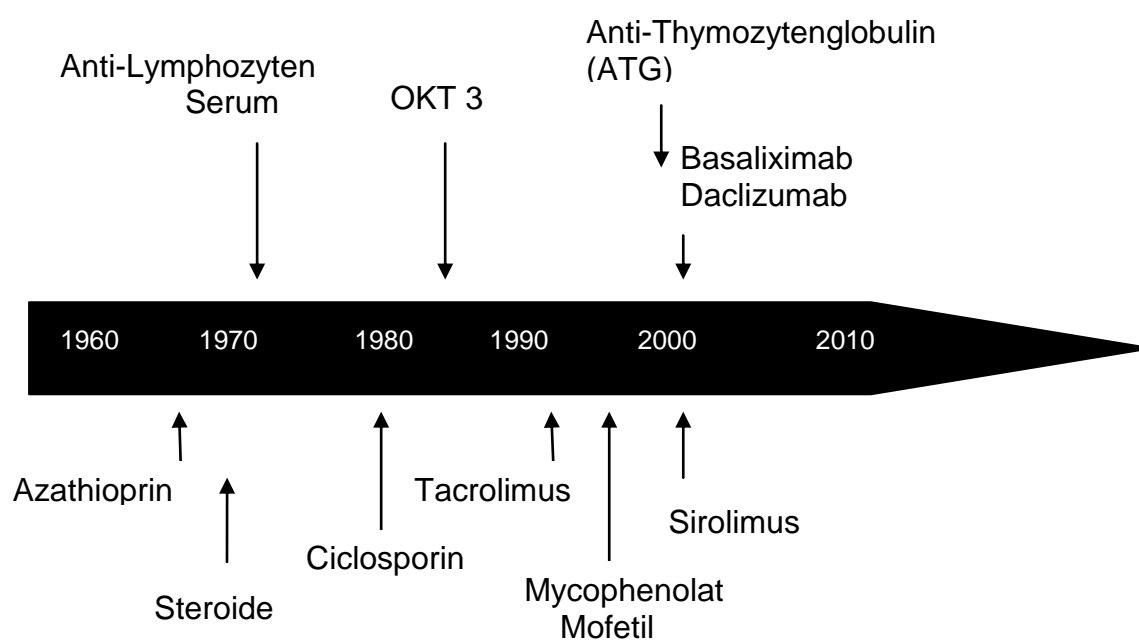
Abbildung 5 Jährliche Todesrate pro 1000 Patientenjahren auf der Warteliste, 1997 bis 2006 (20)

In den sechziger Jahren wurden die ersten experimentellen Dünndarmtransplantationen durchgeführt (2). Die Überlebenszeiten waren jedoch kurz, unter anderem aufgrund der hohen Immunogenität des Dünndarms. Die Mukosa stellt als gastrointestinale Barriere sicher, dass nicht alle Stoffe, die in den Magen-Darmtrakt gelangen, auch aufgenommen werden. Eine mukosale Schädigung führt zur Störung der gastrointestinales Barrierefunktion und zu einer erhöhten gastrointestinales Permeabilität, so dass Makromoleküle zwischen 5-15 Angström (Å) aufgenommen werden (21). Makromoleküle stammen aus unterschiedlichsten Quellen und beinhalten Bestandteile der residenten Bakterienflora, im Darmlumen angesiedelten Virusarten oder aus der aufgenommenen Nahrung (21-23).

Potentielle Noxen für eine Schädigung der gastrointestinales Barriere sind der Ischämie-Reperfusionsschaden (IRS), Transplantatabstoßungsreaktionen (AR), Durchblutungsstörungen des Transplantates und pathogene Mikroorganismen. Der Zusammenbruch der gastrointestinales Barriere ermöglicht eine Translokation pathogener Keime, die zur systemischen Infektion des immunsupprimierten Empfängers führen kann. Diese Komplikation spiegelt sich im klinischen Verlauf wieder. Die häufigste Todesursache nach Dünndarmtransplantation stellt die Sepsis mit 51,2 % bei 162 von 316 verstorbenen Patienten dar. Bei 121 Patienten mussten die Transplantate wegen Abstoßung (57 %), Thrombose/Ischämie (20,7 %), Sepsis

(20,7 %) oder posttransplantations- lymphoproliferativer Erkrankung (PTLD) (1,6 %) entfernt werden (4). Ein wesentlicher Faktor für ein erfolgreiches Ergebnis nach Dünndarmtransplantation ist somit der Erhalt der gastrointestinales Barrierefunktion. Erst durch die Einführung der Immunsuppressiva Tacrolimus 1994, Mycophenolat mofetil, Sirolimus und IL-2-Rezeptorantagonisten (Daclizumab, Basiliximab) kam es zu einer Verlängerung der Überlebenszeit nach Transplantation (24-26).

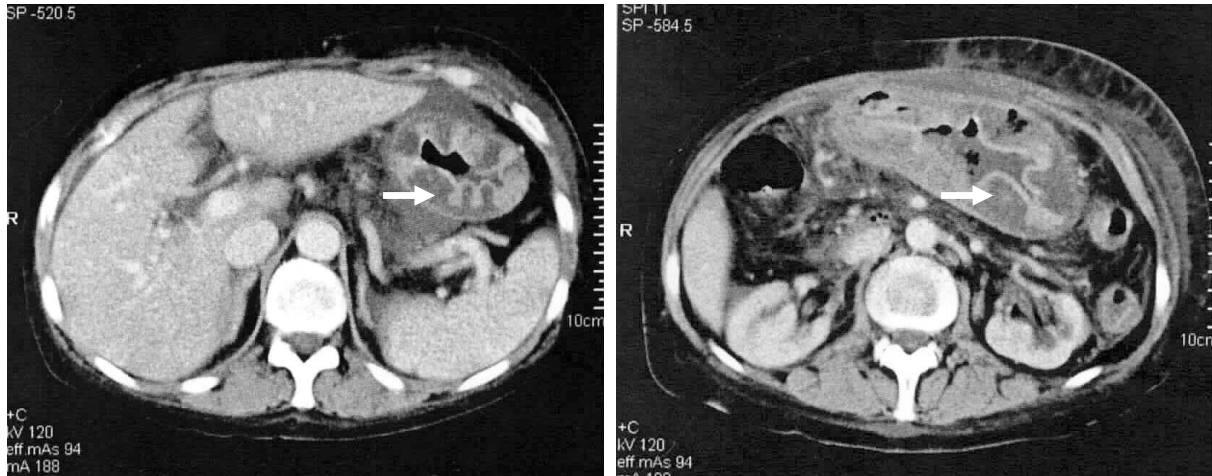
Abbildung 6 Einführung neuer Immunsuppressiva in der Organtransplantation (27)



Der Einsatz der neuen Immunsuppressiva selbst ist jedoch auch nicht ohne Komplikationen.

Das Risiko für eine post-Transplantations-Lymphproliferative Erkrankung ist bei der Anwendung von OKT3 bzw. ATG bei einer akuten Abstoßung sowie in Kombination aus zwei oder mehreren Immunsuppressiva erhöht. Die Letalität der PTLD liegt bei 50 % und das höchste Risiko hieran zu erkranken haben Patienten nach einer Dünndarmtransplantation (28;29). In Abbildung 7 ist eine MRT des Abdomens eines PTLD erkrankten Patienten zu sehen.

Abbildung 7 Magnetresonanztomographie des Abdomens: EBV-assoziierte posttransplantationslymphproliferative Erkrankung (PTLD)



2.4. Monitoring der Transplantatfunktion

Das Monitoring des Dünndarmtransplantats erfolgt primär klinisch. Hierbei wird insbesondere auf ein aufgetriebenes Abdomen, abdominelle Schmerzen, wässrige Diarrhöen, Erbrechen oder Ileus-Symptomatik und Veränderungen (Dunkelfärbung) der Ileostomamukosa geachtet, welche bei einer Funktionsstörung des Dünndarmtransplantates auftreten können. Laborchemische Parameter sind im Gegensatz zur Nieren- oder Lebertransplantation (Kreatinin, Harnstoff, Transaminasen, Bilirubin, etc.) nicht verfügbar, so dass die Diagnostik mittels laborchemischer Parameter auf die generellen Routineparameter beschränkt bleibt. Als weiteres Monitoring erfolgen regelmäßige endoskopische Inspektionen des Transplantates, welche über das terminale Ileostoma erfolgen und serielle Biopsien zur histologischen Beurteilung erlauben.

Jedoch wird durch das fokale Auftreten der Transplantatabstoßung deren Detektion bei endoskopischer Inspektion und Biopsieentnahme erschwert. Die endoskopische Zugangsmöglichkeit über das Ileostoma erlaubt technisch lediglich die Inspektion von 10-30 cm transplantiertem Dünndarm. Somit können proximal lokalisierte Abstoßungen der endoskopischen Diagnostik entgehen (15).

Spezifische intestinale Funktionstests (D-Xyloseabsorption, Serotonin, Citrullin) wurden klinisch evaluiert, jedoch konnte bislang noch kein Parameter die Histologie als Goldstandard ersetzen. Immunhistochemische Untersuchungen beinhalten die Färbung von CD3- und CD25-positiven Zellen und erhöhen die Sensitivität bei der Diagnose einer akuten Abstoßung gegenüber einer alleinigen Histologie mit HE-Färbung (30). Die Diagnose einer chronischen Abstoßung ist noch schwieriger zu stellen. Klinisch imponieren ein Gewichtsverlust und eine erhöhte Frequenz dünnflüssiger Stühle (31).

2.5. Fragestellung der Arbeit

2.5.1. Welches Risikoprofil haben Patienten, die zur Dünndarmtransplantation vorgestellt werden?

Die Indikation zur Dünndarmtransplantation wird bei Patienten gestellt, die bereits eine lange Krankengeschichte vorweisen. Die Patienten weisen hierdurch viele zusätzliche Erkrankungen zum Zeitpunkt der Indikationsstellung auf, welche wiederum ein Risiko für die Dünndarmtransplantation sein können. Im Rahmen der Arbeit wird das Risikoprofil dieser Patienten betrachtet.

2.5.2. Einfluss der mit der totalen parenteralen Ernährung assoziierten Komplikationen

Die symptomatische Therapie des Dünndarmfunktionsverlustes ist zunächst die totale parenterale Ernährung. Es treten hierdurch Komplikationen auf, die den Allgemeinzustand des Patienten beeinflussen. Die Arbeit zeigt die TPN-assoziierten Komplikationen und deren Einfluss auf den Verlauf nach Listung zur Dünndarmtransplantation auf.

2.5.3. Nutzen des Monitorings von immunologischen Parametern

Das Monitoring von Immunparametern (sIL-2R, LBP, TNF-alpha, PCT) bietet eine orientierende Diagnostik nach Organtransplantation in Bezug auf Infektionen und Abstoßungsreaktionen. Ansteigende Konzentrationen von PCT und LBP können auf eine Infektion und sIL-2R als auch TNF-alpha auf eine Abstoßung hinweisen. Im

Rahmen dieser Doktorarbeit wird erläutert, in wie weit das Immunmonitoring für die Beurteilung des Verlaufs eine klinische Relevanz aufweist.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

In der Zeit vom 05.12.2001 bis zum 01.01.2010 wurden sechzehn Patienten (zwölf weiblich, vier männlich) am UKSH, Campus Kiel zur Dünndarmtransplantation vorgestellt, evaluiert und gelistet. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste lag bei 48 (16,11 bis 60,1) Jahren. Der Nachbeobachtungszeitraum geht bis zum 31.12.2011.

3.2. Evaluation

Die Evaluation zur Dünndarmtransplantation erfolgte gemäß einem klinikinternen Protokoll. Dieses beinhaltet eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine laborchemische, immunologische, serologische und apparative Diagnostik sowie Konsultationen zum Ausschluss inapparenter Infektionsherde oder Begleiterkrankungen (Tabelle 1). Die Evaluation endete mit der Indikationsstellung zur isolierten oder kombinierten Transplantation unter individueller Berücksichtigung der potentiellen Risiken und Vorteile.

Tabelle 1 **Übersicht** über die Untersuchungen bei der Evaluation zur Dünndarmtransplantation.

Diagnostik		Spezifische Parameter
Klinisch (Anamnese und körperliche Untersuchung)		Grunderkrankung, Dauer und Komplikationen der TPN, Arztbriefe, Operationsberichte, Stuhlquantität- und -qualität
Labor	Routinelabor	Hb, Hk, Leuko, Thrombo, Quick, INR, PTT, AT-III, Na, K, Ca, Mg, P, Cl, Krea, Urea, Harnsäure, Glukose, Bili, AST, ALT, AP, GGT, CK, LDH, GLDH, CHE, Amylase, Lipase, Laktat, Ammoniak, T-Protein, Albumin, CRP, Cholesterin, Triglyzeride, venöse BGA, Urin-Staus/Sediment; <u>fakultativ</u> : Hormonstatus (TSH, fT3, fT4), Tumormarker (AFP, CEA, CA 19-9, CA 125), Spezialgerinnung (APC-Resistenz, Protein C, Protein S und Gerinnungsfaktoren), Citrullin-Resorptionstest
	Serologie	anti-HAV, HBsAg, HBeAg, HBcAg, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV, anti-HSV, anti-CMV und anti-EBV; <u>fakultativ</u> : nach Klinik
	Immunologie	ABO-Blutgruppe, irreg. Ak, HLA-Typisierung, anti-HLA Ak, PRA
Apparativ		EKG, Herzecho, Duplex-Sonographie extrakranielle hirnversorgende Gefäße und Abdomen, Rö-Thorax, LuFu, MRA-Abdomen, Sellink-Intestinographie, DXA-Knochendichtemessung; <u>fakultativ</u> : Stress-EKG, Herzkatheter, Mesenterico-portographie, MR-Sellink, Nieren- bzw. Leberbiopsie, Gastroduodenoskopie, Coloskopie
Konsile		Neurologie, Kardiologie, Gastroenterologie, HNO, ZMK, Urologie, Gynäkologie (Frauen) und Psychosomatik

3.3. Präoperative Risikofaktoren

Die präoperativen Risikofaktoren wurden anhand der Befunde der Evaluation in neurologische Begleiterkrankungen, kardiovaskuläre und pulmonale Risikofaktoren, Komplikationen der zentralvenösen Katheter, Infektionen, gastrointestinale Risikofaktoren, hepatobiliäre Erkrankungen, renale Erkrankungen, orthopädische Erkrankungen, metabolische Erkrankungen, Malignome und immunologische Risikofaktoren unterteilt.

3.4. Indikationsstellung zur Transplantation

Nach Abschluss der Evaluation der sechzehn Patienten wurde bei zehn Patienten die Indikation zur isolierten Dünndarmtransplantation (DTx) gestellt. Bei zwei Patienten bestand die Indikation zur kombinierten Nieren- und Dünndarmtransplantation (NDTx). Ein Patient wurde für eine kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation (LDTx) evaluiert. Bei drei Patienten wurde die Indikation zur multiviszeralen Transplantation (MTx) gestellt.

Unter den zehn Patienten, die zur isolierten Dünndarmtransplantation evaluiert wurden, litten vier an einer mild ausgeprägten Leberfibrose. Aufgrund der potentiellen Reversibilität der milden Leberfibrose, stand die Indikation zur alleinigen Dünndarmtransplantation. Bei einer Patientin mit Faktor-II-Mutation und porto-mesenterialer Thrombose erschien eine lebenslange Antikoagulation risikoärmer gegenüber einer potentiell kurativen kombinierten Leber- und Dünndarmtransplantation.

Die kombinierte Nieren- und Dünndarmtransplantation (NDTx) war bei beiden Patienten aufgrund einer begleitenden terminalen Niereninsuffizienz (TNI) indiziert.

Die multiviszerale Transplantation (MTx) beinhaltet zusätzlich zur Transplantation des Dünndarms, die Transplantation des Magens, der Milz, Leber und des Pankreas. Die Indikation bestand hierfür bei einer Patientin aufgrund eines Verschlusses der Arteria mesenterica superior und des Truncus coeliacus. Die fehlenden Rekonstruktionsmöglichkeiten der biliären und pankreatischen Sekretableitung führten bei den anderen zwei Patienten zur Indikationsstellung einer multiviszeralen Transplantation.

3.5. Operationstechnik der klinischen Dünndarmtransplantation

Alle Patienten erhielten bei Verfügbarkeit eines immunologisch geeigneten Spenderdünndarms eine prospektive Kreuzprobe (Cross-Match). Eine Transplantation erfolgte ausschließlich bei negativem Ergebnis der Kreuzprobe.

Bei der Dünndarmtransplantation wurde eine physiologische Rekonstruktion der intestinalen Blutversorgung mittels portal-venöser Drainage angestrebt (32). Als Konservierungslösung wurde die University-of-Wisconsin (UW)-Lösung eingesetzt. Die Arteria mesenterica superior (AMS) des Spenders wurde infrarenal an die Aorta des Empfängers mit einem Iliaca-Interponat des Spenders anastomosiert. Die venöse Anastomose erfolgte bei fünf Patienten zwischen Vena mesenterica superior (VMS) des Spenders und Vena mesenterica inferior (VMI) oder Ästen der VMS des Empfängers. Bei einem Patienten erfolgte aus technischen Gründen eine mesenterico-cavale Anastomose. Die Wiederherstellung der gastrointestinalen Passage erfolgte proximal als Jejunojunostomie und distal als Ileostomie oder Ileocolostomie in Abhängigkeit der Verfügbarkeit des vorhandenen Restdarms des Empfängers. Alle Patienten erhielten ein temporäres endständiges Ileostoma zur Verlaufsbeurteilung der Transplantatfunktion. Eine Rückverlagerung des Transplantatileostomas wurde sechs Monate nach Transplantation bei Patienten ohne Anhalt für eine Transplantatabstoßung angestrebt.

3.6. Immunsuppression

Alle Patienten erhielten intraoperativ einen intravenösen Methylprednisolon-Bolus von 500 mg vor Reperfusion als Prophylaxe des Ischämie-Reperfusionsschadens. Zusätzlich wurde Antithymozytenglobulin (ATG) in einer Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht (KG) vor Reperfusion intravenös appliziert. Die initiale Immunsuppression nach Transplantation bestand aus einem Quadruple-Regime mit Tacrolimus, Sirolimus, Prednisolon und Daclizumab. Die orale Tacrolimusdosis lag initial bei 0,2 mg/kg KG pro Tag und wurde im weiteren Verlauf an Talblutspiegel im Bereich von 15-25 µg/l adaptiert. Sirolimus wurde oral mit einer "loading-dose" von 10 mg verabreicht, um eine Aufsättigung zu erreichen, gefolgt von einer Tagesdosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag, bevor eine Talblutspiegel-adaptierte Dosisanpassung erfolgte. Die angestrebten Sirolimus-Talblutspiegel lagen im Bereich von 4-8 µg/l. Zusätzlich erhielten die Patienten 24 Stunden nach

Transplantation den anti-CD25 monoklonalen Antikörper Daclizumab in einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht intravenös. Die Prednisolondosis wurde stufenweise reduziert und innerhalb von 4 Wochen ausgeschlichen.

3.7. Monitoring der Dünndarmtransplantatfunktion

Alle Dünndarmtransplantate wurden während der frühpostoperativen Phase im Rahmen des stationären Aufenthaltes zweimal pro Woche endoskopisch über das endständige Ileostoma inspiziert und serielle Biopsien entnommen. Während der ambulanten Nachbetreuung erfolgten die endoskopischen Kontrollen in wöchentlichen bis monatlichen Intervallen in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf. Die Biopsate der transplantierten Dünndärme wurden in Formalin fixiert und in das Zentrum für Pathologie gesandt. Nach HE-Färbung wurden die angefertigten histologischen Präparate anhand der Klassifikation von Lee et al. auf das Vorliegen einer Transplantatabstoßung untersucht (33).

Zusätzlich erfolgte ein Monitoring der Immunparameter Interleukin-6 (IL-6), Procalcitonin (PCT), Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP), Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und löslicher Interleukin-2 Rezeptor (sIL-2R). Die Immunparameter wurden mittels Chemilumineszenz-Assays im Institut für Immunologie detektiert.

Tabelle 2 Übersicht über die verwendeten Immunparameter und deren Normbereiche

Parameter	Abkürzung	Normbereich
Interleukin 6	IL-6	< 30 pg/ml
Tumor Nekrose Faktor alpha	TNF- α	< 8,1 pg/ml
Procalcitonin	PCT	< 0,5 ng/ml
Liposaccharid bindendes Protein	LBP	< 15 mg/l
Löslicher Interleukin 2 Rezeptor	sIL-2R	< 710 U/ml

4. Ergebnisse

4.1. Präoperative Risikofaktoren

Neurologische Erkrankungen

Neurologische Begleiterkrankungen lagen bei sieben Patienten vor und beinhalteten drei zerebrale Krampfleiden, eine Polyneuropathie, ein Restless-leg Syndrom, eine Manganablagerung in den Basalganglien, eine transitorisch ischämische Attacke und einen Morbus Parkinson.

Kardiovaskuläre und pulmonale Risikofaktoren

Bei den zwei Patienten mit Mesenterialvenenthrombose war eine Koagulopathie nachweisbar. Diese waren eine heterozygoter Prothrombin (F-II) G20210A Mutation und ein kombinierter AT-III und Protein-S Mangel. Bei der Patientin mit F-II-Mutation lag eine komplette portomesenteriale Thrombose mit erfolgter interventioneller Embolisation der Milzarterie bei Splenomegalie-Syndrom und Sperroperation bei rekurrenter oberer gastrointestinaler Blutung aus venösen Kollateralen vor. Zwei weitere Patientinnen erlitten eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II.

Als Ursache der mesenterialen Ischämie bestand bei einer Patientin eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Nach subtotaler Dünndarmresektion wurde diese Patientin wegen kardiopulmonaler Dekompensation erfolgreich reanimiert. Während der Evaluation fiel eine signifikante Stenose der Arteria carotis interna auf, die durch eine Thrombendarteriektomie mit boviner Perikardpatchplastik erfolgreich behandelt wurde. Eine Patientin, die einen Verschluss des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior erlitten hatte, litt unter einem Protein-S- und Protein-C-Mangel. Zwei Patienten litten unter weiteren kardio-pulmonalen Risikofaktoren in Form einer Trikuspidalklappeninsuffizienz I°, und einer kombinierten Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz I°. Bei einem Patienten bestand eine koronare Herzkrankheit mit abgelaufenem Myokardinfarkt.

Drei Patienten wiesen bei der Lungenfunktionsprüfung eine mittlere Obstruktion und ein Patient eine mittlere Restriktion auf.

Komplikationen der zentralvenösen Katheter

Die mittlere Anzahl zentralvenöser Katheter unter totaler parenteraler Ernährung lag bei $8,6 \pm 5,5$ (max. 20) pro Patient. Lediglich eine Patientin erhielt ihre TPN seit 679 Tagen über den primären Port-A-Cath. Der Verlust des oberen venösen Zugangs erforderte bei einer Patientin die Implantation eines Broviac-Katheters in die linke Beckenstrombahn zur Aufrechterhaltung der TPN.

Abbildung 8 Verlust des oberen venösen Zuganges bei einer 41-jährigen Kurzdarmpatientin nach multiplen Komplikationen zentralvenöser Katheter unter totaler parenteraler Ernährung. Zur Aufrechterhaltung der TPN erfolgte die Implantation eines Broviac-Katheters in die Beckenstrombahn.(15)



Infektionen

Infektionen in Form von rekurrenten ZVK-Infektionen bzw. Port-A-Catch-Infektionen hatten zwölf Patienten durchlaufen und vier weitere litten im Krankheitsverlauf an einer bakteriellen Peritonitis. Systemische Candida Infektionen lagen bei sieben Patienten vor, in Form von Pneumonie (n=4), ZVK- bzw. Port-Infektion (n=5), Urosepsis (n=1) und Harnwegsinfektion (n=1).

Die serologische Diagnostik war positiv für anti-EBV-IgG (n=10), anti-CMV-IgG (n=8), anti-HSV-IgG (n=8) und anti-HAV-IgG (n=5). Ein Patient war HbsAg, anti-HBc und anti-HBe positiv sowie HBeAg negativ. Die HBV-DNA lag jedoch unter Lamivudine unterhalb der Nachweisgrenze. Eine weitere Patientin war anti-HCV positiv und HCV-RNA negativ. Kein Patient war anti-HIV positiv oder hatte serologisch einen Hinweis für eine aktive CMV-, HSV- oder EBV-Infektion.

Gastrointestinale Risikofaktoren

Bei allen 16 Patienten lag ein Kurzdarmsyndrom vor. Dessen Ursachen waren ein Morbus Crohn (n=5), eine mesenteriale Ischämie (n=5), eine

Mesenterialvenenthrombose (n=2), ein Morbus Gardner (n=1) eine intestinale Gangliopathie (n=1) und ein mechanischer Ileus (n=2). Ein Stoma war bei neun Patienten vorhanden, wovon sechs als permanente und drei als temporäre Stomata angelegt waren. Bei drei Patienten ohne Stoma lag die tägliche Stuhlfrequenz bei 10 bis 15 dünnflüssigen Stuhlgängen. Die chirurgischen Eingriffe umfassten 14 subtotale und zwei totale Dünndarmresektion, neun Kolonresektionen, zwei Proktokolektomien und eine abdomino-perineale Rektumresektion. Die verbliebene Dünndarmlänge lag bei zehn Patienten ≤ 30 cm, bei vier Patienten zwischen 31-50 cm und bei zwei Patienten bei 100 cm.

Hepatobiliäre Erkrankungen

Bei vier Patienten erfolgte aufgrund einer cholestatischen Lebererkrankung (CLD, n=2), dem Verdacht auf eine Hepatitis B Virus assoziierten Leberzirrhose (n=1) und dem Vorliegen einer portomesenterialen Thrombose bei F-II Mutationsdefekt (n=1) die Evaluation für eine kombinierte Leber- und Dünndarmtransplantation (LDTx). Die Leberbiopsien dieser vier Patienten ergaben eine Fibrose I° (n=4), eine Steatosis (n=2) und eine Cholestase (n=1). Bei zwei Patienten bestand des Weiteren eine milde Steatosis hepatis und bei zwei Patienten eine Cholezystolithiasis, von denen eine bereits durch konventionelle Cholezystektomie behandelt wurde. Bei einer Patientin, die zur Dünndarmtransplantation evaluiert war, kam es zu einer massiven Leberfunktionsstörung, so dass eine LTx erfolgte. Die Patientin verstarb einen Tag nach Transplantation.

Bei progressiver cholestatischer Lebererkrankung und fehlenden Rekonstruktionsmöglichkeiten der ableitenden Gallenwege erfolgte bei zwei Patienten die Evaluation zur multiviszeralen Transplantation. Die Evaluation zur multiviszeralen Transplantation erfolgte ebenfalls bei einer Patientin mit kompletter Nekrose der Leber und Ischämie des Magens bei Verschluss der Ateria mesenterica superior und des Truncus coeliacus.

Tabelle 3 Vergleich von zwei klinischen Verläufen bei Kurzdarmsyndrompatienten mit Leberfunktionsstörung

Patient	41 Jahre, männlich	54 Jahre, weiblich
Dünndarmlänge (cm)	50	0
Grunderkrankung	Morbus Crohn	Embolie A. mes.sup.
Dauer der TPN	1 Jahr	2,4 Jahre
ZVK-Anzahl	20	6
ZVK-Komplikationen	Rekurrent	Rekurrent
Pilzinfektion	Candida (Pneumonie, ZVK)	Candida (ZVK)
Ikterus	Ja	Ja
Bilirubin (mg/dl)	6,5	8,7
Histologie	Cholestase; Fibrose I°	Steatosis 20 %,Fibrose I°.
Transplantation	02.12.2003: UW, KIZ 4.56 h, WIZ 30 min	27.03.2003:UW,KIZ 4.15 h, WIZ 30 min
Post ITX- Ernährung	Oral	Partiell oral
Leberfunktion	Cholestaseparameter sinkend	LDF, Multiorganversagen
Überleben	Verstorben n. 4,2 Jahren (unkl.)	Verstorben n. 24 d (Sepsis)

Renale Erkrankungen

Eine Nierenfunktionsstörung lag bei acht Patienten vor. Zwei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (TNI) bei membrano-proliferativer Glomerulonephritis bzw. interstitieller Nephritis wurden für eine kombinierte Nieren- und Dünndarmtransplantation (NDTx) gelistet. Fünf Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen (ANV). Diese traten in Zusammenhang mit einer zentralvenösen Katheterrevision, einer Urosepsis und einer dekompensierten metabolischen Azidose auf. Bei Aufnahme auf die Warteliste war die Nierenfunktion bei allen drei Patienten rekompensiert. Zwei weitere Patienten hatten erhöhte Retentionsparameter.

Erkrankungen des Skelettsystems

Alle 16 Kurzdarmpatienten waren osteopenisch und fünf litten an Osteoporose. Weitere skelettale Begleiterkrankungen waren: Spondylodiszitis (n=3), Osteochondrosis (n=2), lumbale Wirbelkörperfraktur (n=2), Morbus Bechterew (n=1) und eine schwere Skoliose (n=1). Bei vier Patienten erfolgten operative Eingriffe. Diese beinhalteten eine Spondylodese bei thorakaler Spondylodiszitis, eine

Implantation eines Fixateur interne bei Morbus Bechterew und eine Vertebroplastie bei lumbaler Wirbelkörperfraktur. Es erfolgte eine Thorakolumbophrenotomie rechts mit Resektion der 10. Rippe, asymmetrischer transpedikulärer Substraktionsosteomie Th11-12, Instrumentationsspondylodese Th7-L3 mit Expedium-Implantat bei bestehender rigider kongenitaler thorakolumbaler rechts konvexer hochgradiger Skoliozyphose. Bei einem Patienten mit rekurrenten ZVK-Infektionen fand sich nach intensiver Diagnostik eine septische Coxitis, die durch Arthrotomie und zweizeitige Implantation einer Hüftgelenksprothese behandelt wurde.

Metabolische Erkrankungen

Bei fünf Patienten erforderten Elektrolytentgleisungen eine stationäre Behandlung. An metabolischen Begleiterkrankungen bestanden ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II (n=2), sowie eine Hyperthyreose, eine Hypothyreose und eine Hyperurikämie bei jeweils einem Patienten.

Malignome

Ein Malignom lag anamnestisch bei einer Patientin vor. Diese wurde 1998 nach diagnostiziertem Magenkarzinom (T₂N₀M₀ G2) gastrektomiert. Nach einem 5-jährigen rezidivfreien Intervall bestand keine Kontraindikation für eine Dünndarmtransplantation. Zwei Patienten wurden aufgrund von benignen Ovarialtumoren operiert.

Immunologische Risikofaktoren

Zehn Patienten hatten die Blutgruppe A, fünf die Blutgruppe O, ein Patient die Blutgruppe B. Antikörper gegen humanes Leukozytenantigen (HLA) wurden bei drei Patienten nachgewiesen. Hierbei hatte ein Patient Antikörper gegen das Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse-I Antigen und zwei weitere gegen Klasse I und II sowie „Panel Reactive Antibodies (PRA)“ im Bereich von 50 - 60 %.

Tabelle 4 Übersicht über die präoperativen Risikofaktoren der 16 Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die zur Dünndarmtransplantation evaluiert wurden.

Patient	50J, w	58J,w	41J,m	53J,w	60J,w	41J,w	38J,w	41J,w	54J,w	52J,m	46J,w	60J,w	35J,w	16J,w	44J,m	55J,m
Kurzdarm	M. Crohn	Embolie AMS	M.Crohn	M. Crohn	Gangliopathie	M. Crohn	Gradner-Syndrom	Thrombose, VMS	Embolie AMS	Thrombose, VMS	Mikroangiop. Minderperf.	Mech. DD-Ileus	Mesenterialinfarkt.	Mech. DD-Ileus	M.Crohn	Intest. Ischämie
DD (cm)	50	50	50	30-40	30	20	100	30	0	20-30	40	15	0		100	25
TPN (J)	15,9	0,9	1,0	1,9	1,0	5,5	2,5	5,4	2,4	7,0	1,0	2,8	0,1	0,25	0,2	0,1
ZVK (n)	5	4	20	1	10	15	13	5	6	7		3	1	2	4	
Niere	TNI	ANV	-	-	ANV	ANV	TNI	-	-	Krea ↑	ANV	Krea ↑	-		Krea ↑	ANV
Leber	Fibrose I°	SH	Fibrose I°, CLD, SH 10 %	-	SH	-	-	Fibrose I°, SH 25 %	Fibrose I°, CLD, SH 25 %	-	Fibrose I°, CLD, SH 20 %	SH 20 %	Nekrose	CLD	-	SH
bakt. Inf.	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Peritonitis	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Rek. ZVK	Rek. Port-Infektion	Rek. Port-Inf.	Peritonitis	Peritonitis	Peritonitis	Rek. Port-Inf
Candida	Pneumonie, ZVK	-	Pneumonie, ZVK	-	HWI, ZVK	Pneumonie, Urosepsis	Pneumonie	-	ZVK	-	-	-	-	-	Port	-
Blutgr.	A	A	A	0	0	A	0	A	0	A	A	B	A	A	0	A
PRA/antiHLA	-/-	-/-	-/-	-/-	60/kl. I+II	-/-	-/-	-/A2	-/-	-/-	-/-	57/Kl.I+II	-/-	-/-	-/-	-/-

4.2. Patienten- und Transplantatüberleben

Von den 16 evaluierten Patienten konnten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes sieben transplantiert werden. Neun Patienten verblieben auf der Warteliste.

4.2.1. Warteliste Patienten

Von den neun verbleibenden Patienten auf der Warteliste verstarben sieben. Zwei lebten nach einem Beobachtungszeitraum von 189 und 434 Tagen und stellten sich im weiteren Verlauf nicht mehr vor. Eine dieser Patientinnen lehnte ein Organangebot ab und wurde dann auf eigenen Wunsch von der Warteliste genommen.

Eine der auf der Warteliste verstorbenen Patientin, die für eine kombinierte Nieren- und Dünndarmtransplantation gelistet war, verstarb an einem durch Hyperkaliämie verursachten Herzversagen vier Tage nach Aufnahme auf die Warteliste. Eine weitere Patientin verstarb am Tag 776 nach Aufnahme auf die Warteliste an einer fulminanten Sepsis, die mit einer disseminierten intravasalen Koagulopathie, Subarachnoidalblutung und Hirnödemen einherging und durch eine Infektion des zentralvenösen Katheters verursacht wurde. Die lange Wartezeit bei dieser Patientin erklärt sich durch das Vorliegen multipler anti-HLA Klasse I und II Antikörper, welches dazu führte, dass zehn Organangebote aus immunologischen Gründen nicht akzeptiert werden konnten. Der Versuch die Antikörper mit Plasmapherese und Rituximab Infusionen zu eliminieren erwies sich als erfolglos. An einem Multiorganversagen verstarben zwei Patientinnen, eine 23 Tage nach Aufnahme auf der Warteliste, die andere Patientin 799 Tage nach Listung. Eine weitere Patientin verstarb nach sechs Tagen an einer intrapulmonalen Blutung bei Leberversagen, zwei Patientinnen verstarben an Leberversagen, eine nach notfallmäßiger Lebertransplantation bei postoperativem Leberversagen nach Cholezystektomie.

Die Mortalität auf der Warteliste lag somit bei 7/9 Patienten (78 %).

4.2.2. Transplantierte Patienten

Alle sieben transplantierten Patienten verstarben. Die Todesursachen der verstorbenen Empfänger waren ein septisches Multiorganversagen am Tag 24, eine Lungenarterienembolie am Tag 101 sowie eine Endokarditis am Tag 522. Eine

Patientin überlebte 1370 Tage mit stabiler Transplantatfunktion und kompletter enteraler Ernährung, bis sie an einem Pankreaskarzinom verstarb. Die Patientin, die an einer Endokarditis verstarb, hatte ebenfalls eine stabile Transplantatfunktion bei komplett enteraler Ernährung. Ein weiterer Empfänger ist nach 1547 Tagen zu Hause verstorben. Die Todesursache ist unklar, jedoch litt der Patient an einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und PTLD. Bei zwei Empfängern wurden die Transplantate wegen einer refraktären Abstoßung nach 15 und 42 Tagen explantiert. Beide verstarben jedoch aufgrund einer Sepsis mit Verdacht auf eine invasive Aspergillose am Tag 45, bzw. am Tag 104 nach Transplantation. Alle Patienten wiesen eine negative Kreuzprobe vor der Transplantation auf.

Abbildung 9 Übersicht über den klinischen Verlauf von 15 Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die zur Dünndarmtransplantation evaluiert und gelistet wurden.

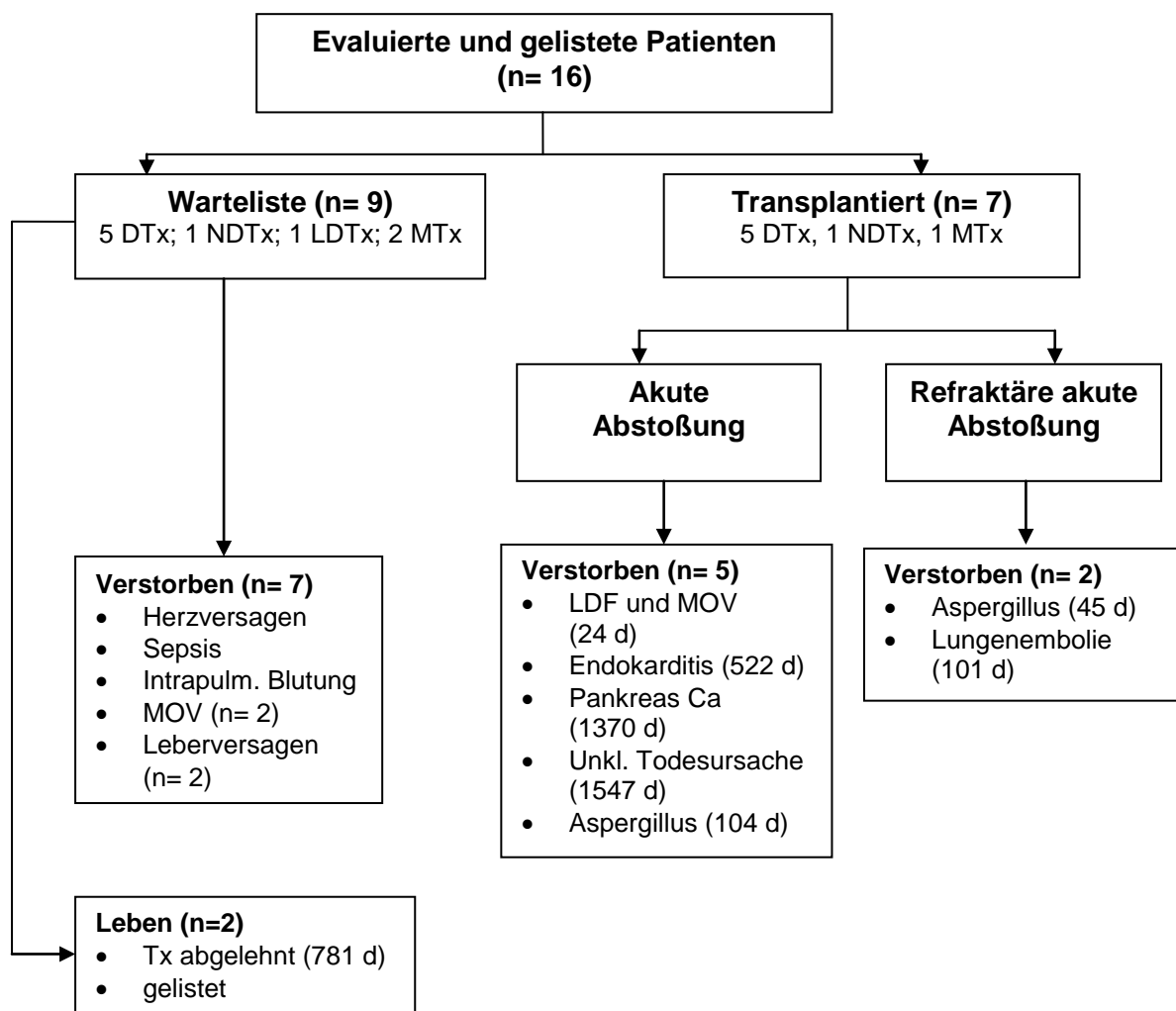
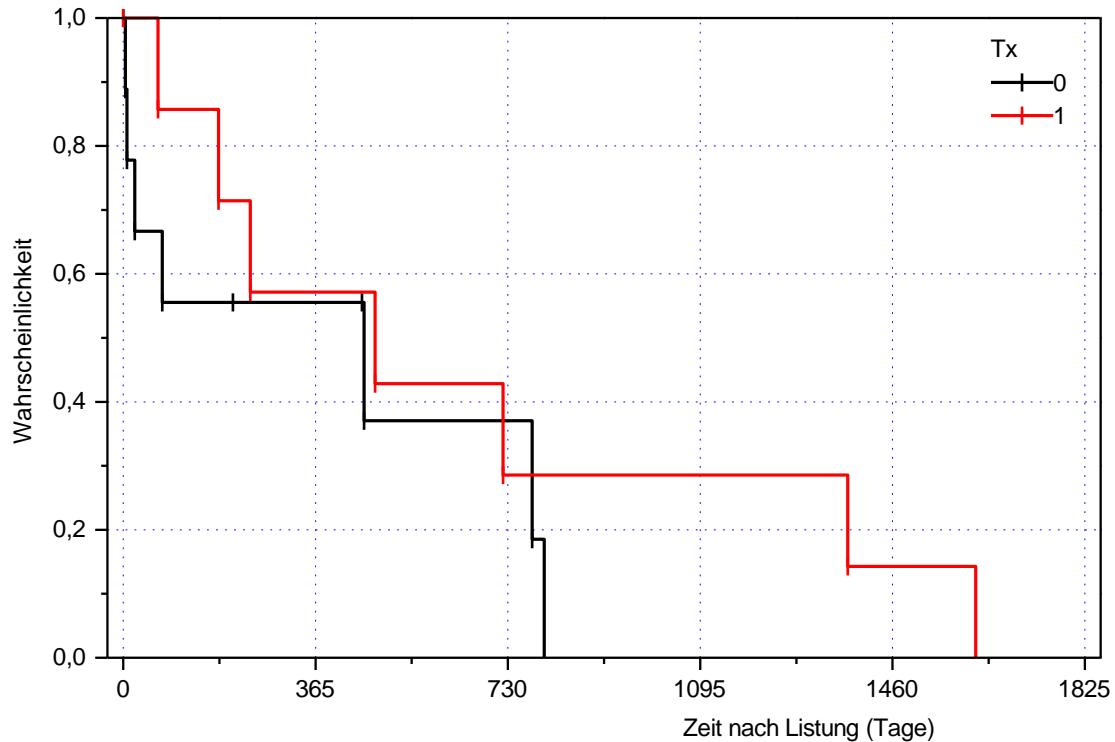


Abbildung 10 Aktuarielles Überleben (Kaplan-Meier-Analyse) der transplantierten Patienten (Tx) (rot) und der gelisteten Patienten (schwarz) vom Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste (WL) ($p=0,369$).



4.3. Abstoßungsreaktionen

Alle Empfänger hatten mindestens eine akute Transplantatabstoßung, wobei zwei der sechs Abstoßungen trotz einer Intensivierung der immunsuppressiven Therapie nicht reversibel waren. Bei zwei Patientinnen erwiesen sich die Abstoßungsreaktionen als therapierefraktär und beide entwickelten ein septisches Krankheitsbild, welches schließlich eine Explantation der Transplantate erforderte.

4.3.1. Therapierefraktäre Abstoßungen

Eine der refraktären Abstoßungen war im proximalen Jejunum lokalisiert und somit der endoskopischen Diagnostik nicht zugänglich. Die Diagnose wurde während einer explorativen Laparotomie gestellt, bei der Mikroperforationen im proximalen Jejunum sichtbar waren. Die Histologien aus diesem Bereich bestätigten das Vorliegen einer exfoliativen Transplantatabstoßung. Nach Explantation des Transplantates am 15. postoperativen Tag trat eine Stabilisierung des klinischen Zustandes ein, und die Patientin konnte nach Wiederansetzen der total parenteralen Ernährung aus der

stationären Behandlung entlassen werden. Aufgrund des Faktor-II-Mutationsdefektes erhielt die Patientin Marcumar (INR 2-3), welches jedoch nicht das Auftreten einer Lungenarterienembolie verhinderte, an der die Patientin 86 Tage nach Explantation des Transplantates verstarb. Bei der anderen Patientin mit refraktärer Abstoßung war eine wiederholte Methylprednisolon- und Antithymozytenglobulin-Therapie erfolglos. Nach Explantation des Nieren- und Dünndarmtransplantates am 42. postoperativen Tag trat ebenfalls temporär eine Stabilisierung der klinischen Situation ein, bevor die Patientin am 45. postoperativen Tag an einer Sepsis verstarb.

4.4. Einfluss präoperativer Risikofaktoren auf den klinischen Verlauf

Die mediane (min-max; MW \pm SD) Dauer der total parenteralen Therapie der 16 Patienten bis zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste lag bei 522 (36-5790; 1070 \pm 1427) Tagen.

Die transplantierten Patienten wurde im Median 907 (210-2091; 1067 \pm 751) Tage parenteral ernährt bis zur Transplantation.

Die mediane Dauer der totalen parenteralen Therapie der Patienten auf der Warteliste bis zum Tod lag bei nur 363 (36-5790; 1058 \pm 751) Tagen.

Der Beginn der totalen parenteralen Ernährung erfolgte bei zehn Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Bei vier Patienten erfolgte die totale parenterale Ernährung länger als 5-Jahre, davon verstarben zwei auf der Warteliste und zwei nach der Transplantation.

Neun von 16 Patienten (56 %) hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion, zwei Patienten litten an einer terminalen Niereninsuffizienz, vier Patienten erlitten ein akutes Nierenversagen und bei zwei Patienten zeigten sich erhöhten Nierenretentionswerte.

Von den fünf Patienten mit einer Leberfibrose I° verstarben drei, die zudem eine Steatosis von 20 bis 25 % (n=2) und eine cholestatische Lebererkrankung (n=1) aufwiesen. Bei vergleichbarem klinischen Ausgangsstatus und histologischem Leberbefund verlief eine der beiden cholestatischen Lebererkrankungen nach isolierter Dünndarmtransplantation progredient in ein akutes Leberversagen, wohingegen sich die Leberfunktion bei dem anderen Empfänger rasch und komplett erholte.

Die sieben Patienten, bei denen unter total parenteraler Ernährung eine systemische Candida Infektion vorlag, verstarben auf der Warteliste (n=3) oder nach Transplantation (n=4).

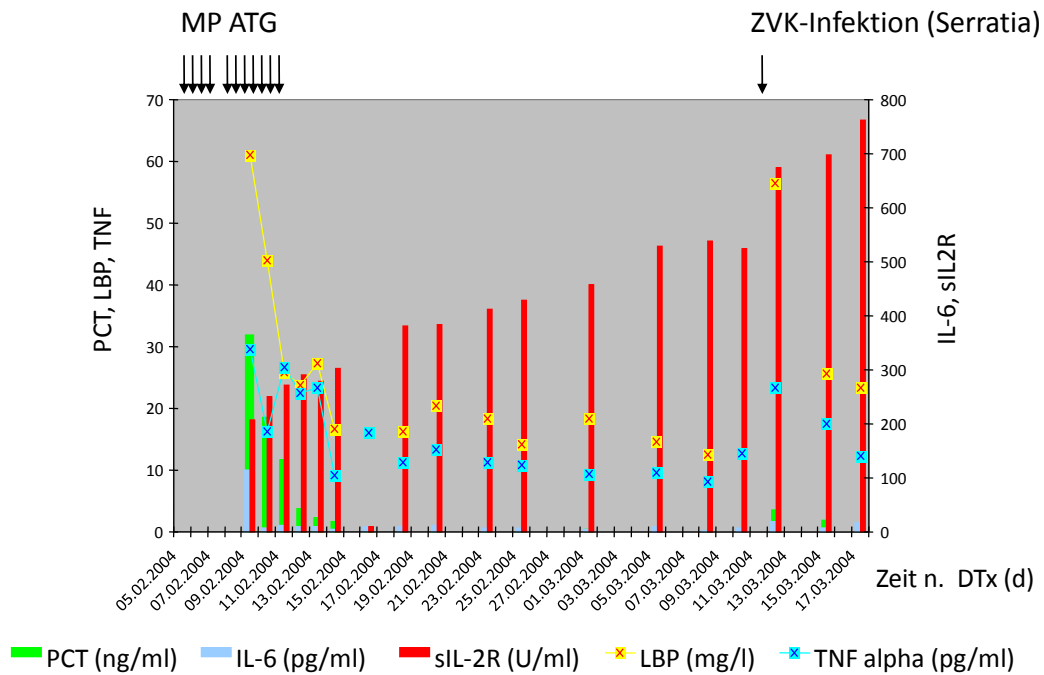
Während der ersten Woche nach Transplantation erfolgte keine prophylaktische intravenöse Applikation von Antimykotika, diese wurde jedoch bei klinischem oder serologischen Verdacht für das Vorliegen einer mykotischen Infektion initiiert.

Drei Patienten erkrankten an einer EBV-Infektion (338 Tage nach DTx; 96 Tage nach DTx und 178 Tage nach DTx), zwei Patienten litten unter einer Aspergillus-Infektion, in deren Folge sie auch am 23. Tag und 104. Tag nach Dünndarmtransplantation verstarben.

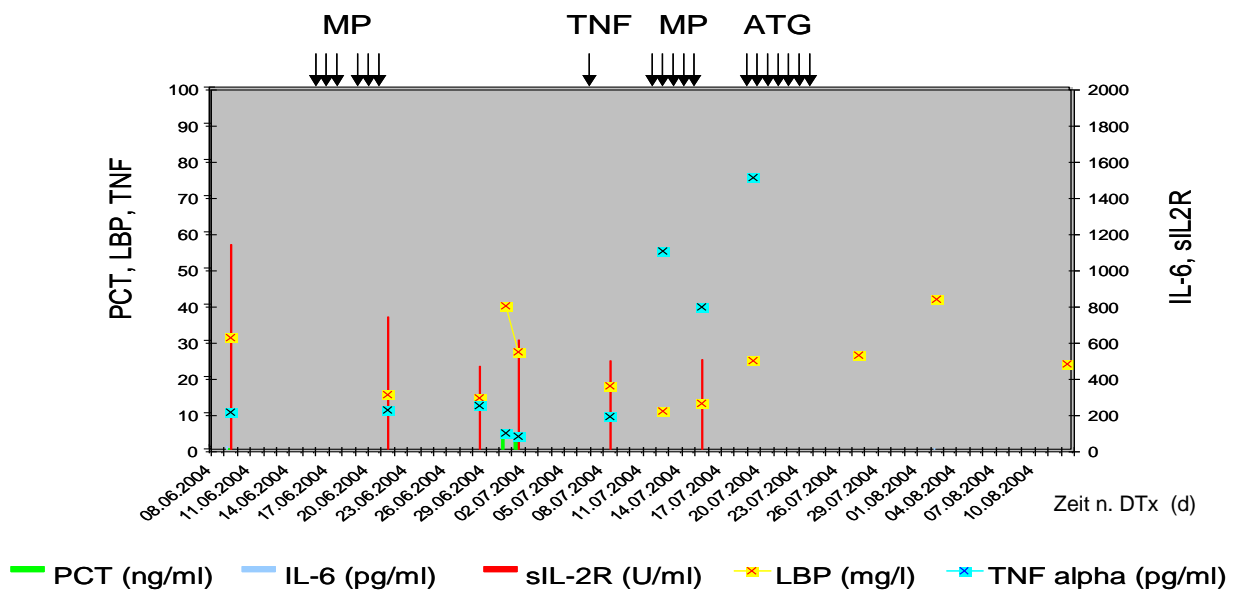
Zwei Patienten blieben frei von opportunistischen Infektionen.

4.5. Postoperatives Monitoring immunologischer Parameter

Das Monitoring der Immunparameter (IL-6, TNF- α , PCT, LBP, sIL2R) ist kasuistisch dargestellt. Anhand der Grafiken von drei Patienten mit therapiesensitiver akuter Abstoßung zeigt sich, dass der Verlauf von therapierten Abstoßungen mit einem Anstieg der Immunparameter sILR und TNF- α assoziiert war. Im Falle von Infektionen kam es zu einem Anstieg der PCT und LBP Konzentrationen. Jedoch zeigten sich bei allen Fällen eine Überschneidung von erhöhten sILR-, TNF- α -, PCT- und LBP-Konzentrationen, so dass eine Differenzierung zwischen Abstoßung und Infektion anhand dieser Parameter alleine nicht möglich ist.

Abbildung 11 Verlauf der Immunparameter eines Patienten, Jahrgang 1962, DTx am 02.12.03

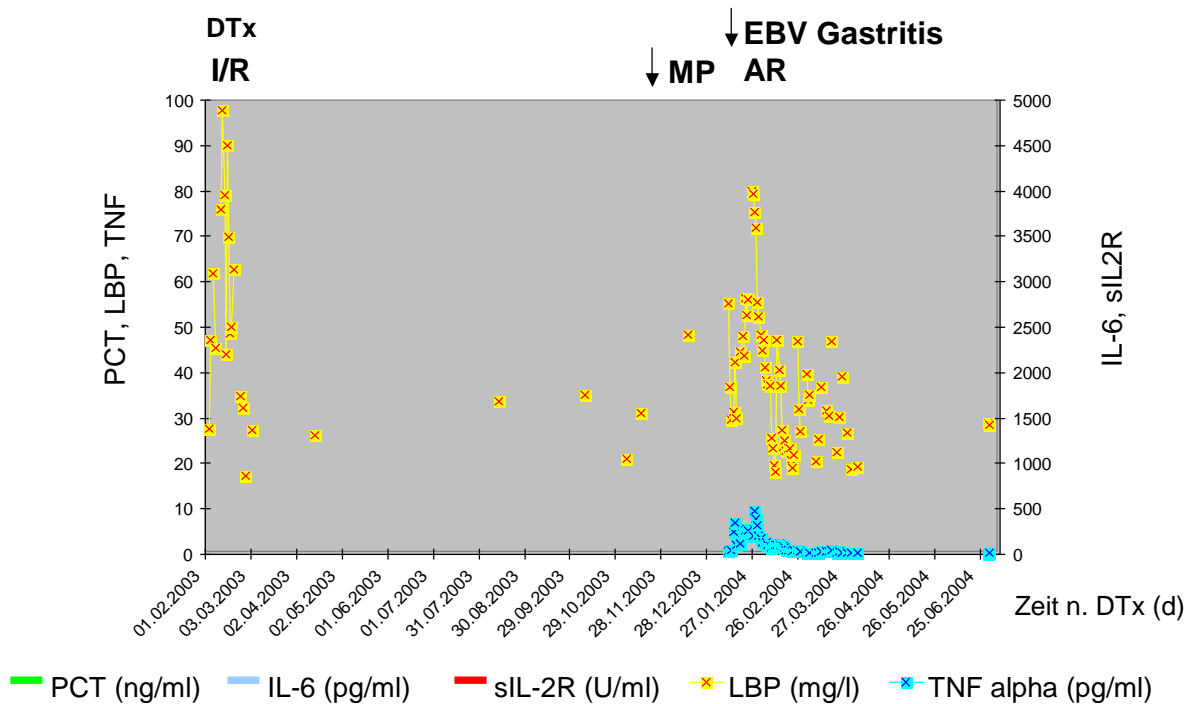
Zum Zeitpunkt der Abstoßungsreaktion unter Methylprednisolon und ATG-Gabe ist ein erhöhter PCT, IL-6 und LBP-Spiegel nachweisbar. Bei Diagnosestellung der ZVK-Infektion ist ebenfalls ein erhöhter LBP- und IL-6 Spiegel festzustellen. Insgesamt kommt es zu einem stetigen Anstieg der sIL-2R-Konzentration.

Abbildung 12 Verlauf der Immunparameter einer Patientin, Jahrgang 1945, DTx am 28.07.03

Es zeigt sich zum Zeitpunkt der Abstoßungsreaktion ein erhöhter TNF alpha,

sIL-2R-Spiegels, jedoch auch eine deutliche Erhöhung des LBP-Spiegel.

Abbildung 13 Verlauf der Immunparameter einer Patientin; Jahrgang 1961, DTx am 01.02.03



Im Rahmen der Ischämie/Reperfusionphase zeigt sich ein Anstieg des LBP- und sIL-2R-Spiegels, ähnlich bei der akuten Abstoßung und EBV-Gastritis, ein TNF-Alpha-Anstieg zeigt sich nur bei der akuten Abstoßung und EBV-Gastritis.

Therapierefraktäre Abstoßungen

Bei den beiden Patienten mit therapierefraktärer akuter Abstoßung zeigt sich, dass die Immunparameter im Verlauf deutlich erhöht waren. Die ATG-Therapie resultiert in einem Abfall der sIL2R-Konzentration, jedoch kam es anschließend zu einem Anstieg der LBP-Konzentration, welches das gegenseitige Triggern von Abstoßung und Infektion exemplarisch veranschaulicht. Im zweiten Fall traten im proximalen Jejunum Mikroperforationen auf, welche bei der endoskopischen Inspektion und histologisch nicht erkannt wurden. Die Immunparameter zeigten einen gleichzeitigen Anstieg der Immunparameter für Abstoßung (sILR und TNF- α) und Infektion/Translokation (PCT und LBP). Die klinische Situation konnte nur durch eine Transplantatentfernung kontrolliert werden.

Abbildung 14 Verlauf der Immunparameter einer Patientin, Jahrgang 1964, NDTx am 07.01.04

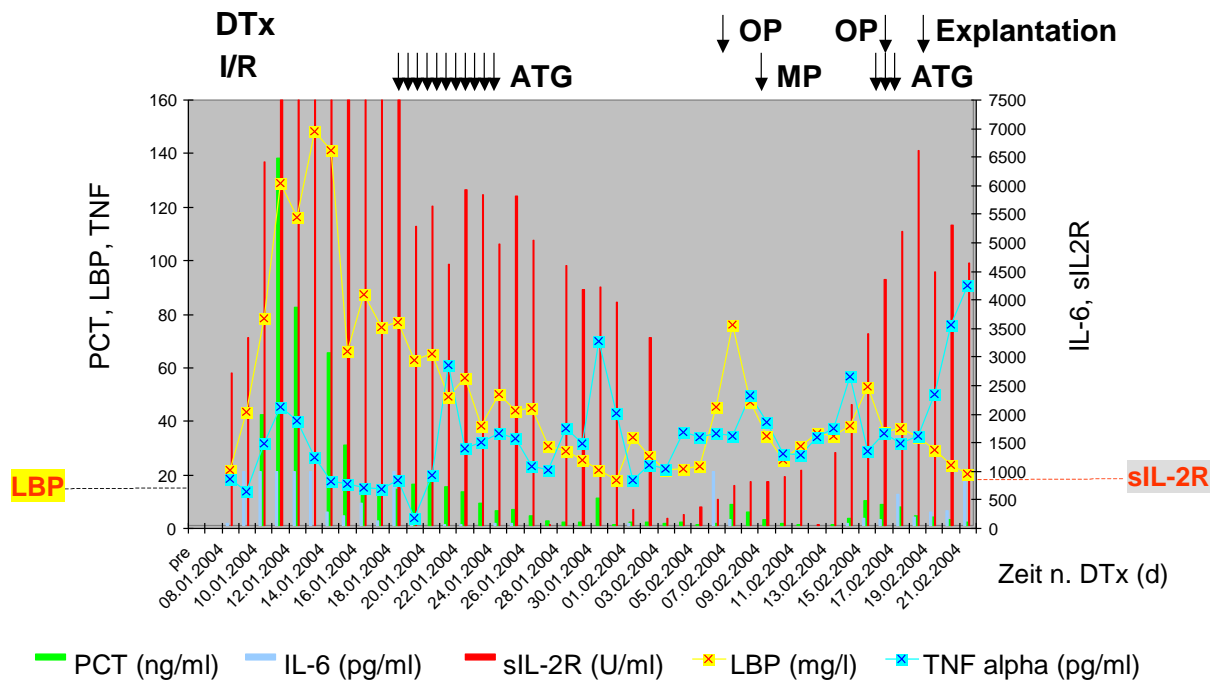
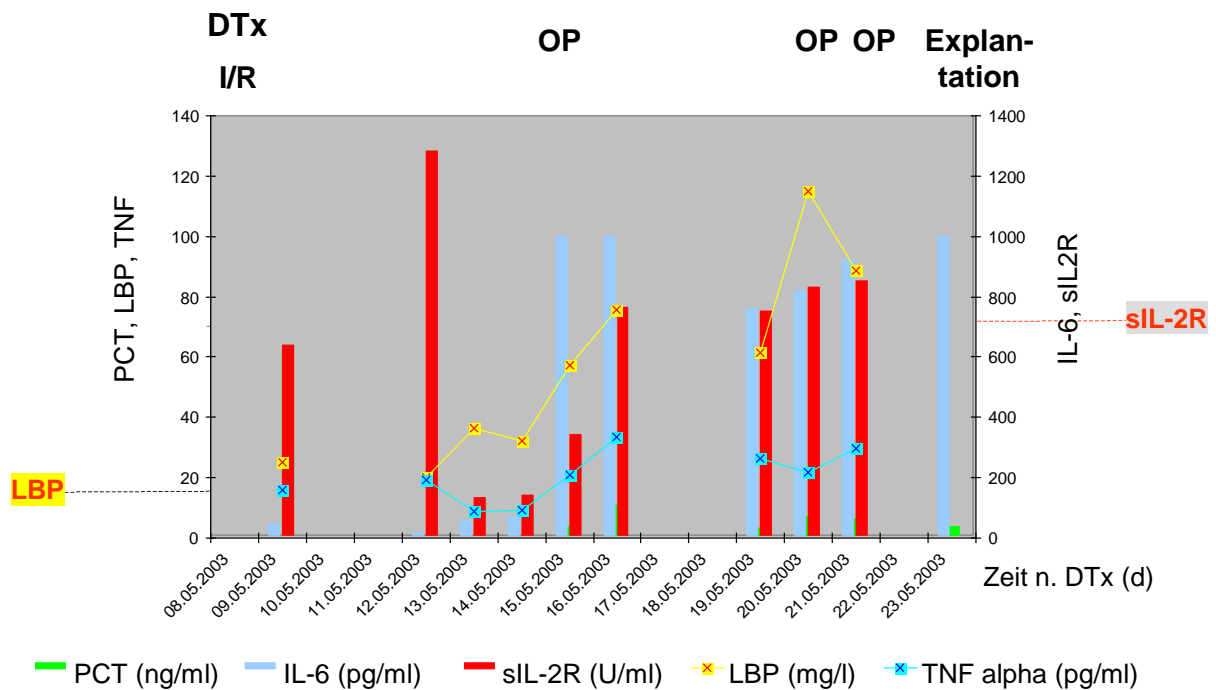


Abbildung 15 Verlauf der Immunparameter einer Patientin, Jahrgang 1962, DTx 08.05.03



Es zeigte sich insgesamt, dass die Immunparameter lediglich ergänzend zur Histologie und Klinik genutzt werden können und keine alleinige Aussagekraft besitzen.

5. Diskussion

5.1. Patienten- und Transplantatüberleben

Die jüngsten Ergebnisse nach klinischer Dünndarmtransplantation zeigen eine stetige Verbesserung der Patientenüberlebensraten und Transplantatfunktionsraten. Die 1-Jahres Patientenüberlebensraten liegen seit 2003 bei ca. 95 % (34). In einigen Zentren erreichen die 3-Jahres-Patientenüberlebensraten nach Dünndarmtransplantation 73-88 % (35;36). Die Überlebensraten der beobachteten Patienten sowohl nach klinischer Dünndarmtransplantation als auch auf der Warteliste sind bei ausgeprägtem Risikoprofil jedoch schlecht. Dabei entsprechen die beobachteten Komplikationsraten und Todesursachen entsprechen den Berichten des IITR, welches als häufigste Komplikationen schwere Abstoßungsreaktionen und Infektionen sowie als häufigste Todesursache eine Sepsis dokumentiert.

Aufgrund der in der Vergangenheit relativ schlechten Ergebnisse nach Dünndarmtransplantation und der bis zum Eintreten schwerwiegender Komplikationen relativ guten Lebensqualität unter totaler parenteraler Ernährung erfolgte die Zuweisung zur Dünndarmtransplantation bislang relativ spät und oftmals als letzte Therapieoption (37), so dass sich bereits Komplikationen durch die totale parenterale Ernährung entwickeln konnten. Der Vergleich der Überlebensraten zwischen totaler parenteraler Ernährung und Dünndarmtransplantation bezieht sich somit in der DTx-Gruppe auf eine negative Selektion der TPN-Patienten. Die Überlebensraten nach Nieren-, Leber- und Pankreastransplantation sind im Gegensatz zur Dünndarmtransplantation deutlich besser und erfahren somit eine höhere Akzeptanz (Tabelle 6). In Deutschland wurden 2009 insgesamt 4709 Spenderorgane transplantiert: Niere (n=2772), Leber (n=1176), Herz (n=363), Lunge (n=272), Pankreas- und kombinierte Pankreastransplantation (n=115), Dünndarm (n=8) (38). Die Schwankungen der Überlebensraten bei Niere und Leber sind durch die Herkunft des Spenderorgans zu erklären, das heißt, ob es sich um eine postmortale Spende (PMD) oder Lebendspende (LD) handelt. Die Lebendspende bietet den Vorteil einer präemptiven Transplantation, welche z.B. bei nierenkranken Kindern angestrebt wird. Zudem weist die LD-Nierentransplantation bessere Patienten- und Transplantat-Überlebensraten auf als die PMD- Nierentransplantation.

Bei der Dünndarmtransplantation zeigt sich kein Unterschied zwischen Lebendspende und postmortaler Spende bezüglich der Patienten- und Transplantatüberlebensraten (39).

Im Hinblick auf eine präemptive Dünndarmtransplantation wäre eine Lebendspende sinnvoll, wenn immunologisch zumindest eine haploidentische HLA-Übereinstimmung vorliegt. Aufgrund der geringen Inanspruchnahme der klinischen Dünndarmtransplantation ist die Verfügbarkeit postmortalen Spenderdünndärme relativ hoch. Dennoch besteht aufgrund der immunologischen Auswahlkriterien und der Größenübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger ein relativer Mangel an Spenderorganen.

Die Lebertransplantation hat mit einer 10-Jahres-Patienten-Überlebensrate zwischen 50 % und 80 % längst das experimentelle Stadium verlassen (40). Die 5-Jahres-Patientenüberlebensrate nach Lungentransplantation beträgt 51-60 % (41).

Tabelle 5 Übersicht der 1-, 3- und 10-Jahres Patientenüberlebensraten nach postmortaler Spende (PMD) und Lebendspende (LD) in Abhängigkeit vom transplantierten Organ (42).

Organ	1-Jahres-Patienten-Überleben (%)		3-Jahres-Patienten-Überleben (%)		10-Jahres-Patienten-Überleben (%)	
	PMD	LD	PMD	LD	PMD	LD
Niere	94,8	98,0	88,4	94,7	60,9	77,0
Pankreas	96,7		91,9		70,6	
Leber	86,9	90,6	78,9	83,8	59,5	73,4
Herz	87,8		80,2		54,1	
Lunge	84,0		68,0		26,6	
Darm	81,0		67,4		42,5	

Tabelle 6 Transplantatüberlebensrate nach einem, drei, fünf und zehn Jahren (42).

Organ	1-Jahres-Überleben (%)	3-Jahres-Überleben (%)	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)
Niere	90,0-95,1	78,9-88,5	67,5-80,2	41,8-57,7
Pankreas	80,1	55,9	50,6	26,7
Leber	82,3-84,1	73,7-77,1	67,6-68,6	53,3-65,2
Herz	87,3	79,3	73,2	52,4
Lunge	82,3	65,4	49,7	24,3
Darm	73,4	54,3	36,9	23,4

5.2. Dünndarmtransplantation und totale parenterale Ernährung

Die Indikation zur Dünndarmtransplantation besteht bei Patienten mit irreversiblen Verlust der Dünndarmfunktion, die über ein Jahr TPN-abhängig sind und nicht oder nicht mehr einer TPN zugeführt werden können (z.B. Verlust des venösen Zugangs für einen Ernährungskatheter). Eine frühzeitigere Indikationsstellung wird diskutiert, jedoch aufgrund der bisher noch relativ schlechten Überlebensraten noch nicht durchgeführt. Die häufigste Ursache hierfür ist das Kurzdarmsyndrom nach Darmresektion bei Morbus Crohn oder mesenterialer Ischämie bzw. Thrombose (43). Die primäre Therapie des Kurzdarmsyndroms ist derzeit die totale parenterale Ernährung, wobei im Langzeitverlauf gehäuft Komplikationen auftreten. Die totale parenterale Ernährung selbst hat eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60-67 % (10;44;45). Gegenwärtig werden die Patienten erst bei fehlender Fortsetzungsmöglichkeit einer totalen parenteralen Ernährung zur Dünndarmtransplantation vorgestellt und weisen bereits eine Vielzahl von Spätkomplikationen auf, welche sich in den präoperativen Risikofaktoren wiederfinden. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass die TPN-Dauer keinen Einfluss auf die Mortalität hat. Die verstorbenen Patienten wiesen eine hohe Rate an Infektionen, Lebererkrankungen und Nierenfunktionsstörungen auf. Eine alleinige residuale Dünndarmlänge von weniger als 50 cm führt zu einer hohen Rate an ZVK-Infektionen (46). Bei TPN-Patienten tritt eine Infektion im Mittel alle 31 Monate auf und ist in 52 % der Fälle durch gram-positive, in 30 % durch gram-negative Bakterien und in 16 % durch Pilze verursacht (47). Die Infektionsrate liegt bei 0,37 pro

Patientenjahr, und 70 % der ZVK Infektionen führen zu einer Sepsis (48). Trotz der geringen Inzidenz von Candida-Infektionen (5,2 %), ist die Letalität der TPN-Patienten hoch (34 %) (49).

Die totale parenterale Ernährung führt häufig zu einem Auftreten einer cholestatischen Lebererkrankung (CLD), welche zu einer Leberzirrhose führen kann. Die Inzidenz der cholestatischen Lebererkrankung steigt mit der Dauer der totalen parenteralen Ernährung an. Das Frühstadium einer cholestatischen Lebererkrankung ist nach erfolgreicher isolierter Dünndarmtransplantation potentiell reversibel (50). Besteht jedoch eine schwere Leberfibrose oder Leberzirrhose, ist die Indikation für eine kombinierte Leber-Dünndarmtransplantation (LDTx) zu stellen (18;51). Die jährliche Sterblichkeit ist jedoch bei LDTx-Kandidaten höher als bei den LTx-Kandidaten (19).

Eine Langzeit-TPN führt zur Einschränkung der tubulären Funktion und Kreatinin-Clearance. Einerseits können aufgrund von bakteriellen Infekten Ablagerungen durch Complementfaktoren (C3) und Immunglobuline (IgM) entstehen. Andererseits können nephrotoxische Medikamente, die zur Behandlung der Infektionen eingesetzt werden, zu akuten und chronischen Nierenschäden führen (52-54). Die rezidivierenden Infektionen ihrerseits können zu einem akuten Nierenversagen führen, so dass durch die Summe der Schädigungen eine dauerhafte Dialysenotwendigkeit resultieren kann. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kann die Indikation zur kombinierten Nieren- und Dünndarmtransplantation (NDTx) gestellt werden.

5.3. Monitoring der Transplantatfunktion

Das Monitoring des Dünndarmtransplantats ist im Gegensatz zu anderen Transplantaten erschwert, da keine organspezifischen Funktionsparameter existieren. Nach erfolgter Nierentransplantation können serologische Parameter, die Untersuchung des Urin, Sonographie und allgemeine körperliche Befunde zur Kontrolle der Transplantatfunktion herangezogen werden, um eine Abstoßung möglichst frühzeitig zu erkennen. Dies ist ebenfalls bei der Leber-, Lungen-, Herz- und Pankreastransplantation möglich.

Ein Nachweis von Dünndarmfunktionsstörungen ist anhand der Funktionstests wie Malabsorption von D-Xylose (55), Maltose-Absorption (56) und die Glucose-

Absorption (57) möglich, jedoch lässt dies keine Rückschlüsse auf die eigentliche Ursache der Dysfunktion wie entzündlicher Prozess oder Abstoßungsreaktion zu.

Ein weiterer Parameter zur Erfassung einer Schädigung der Enterozyten des Dünndarmes ist die Aminosäure Citrullin (58). Der Serum-Citrullin-Spiegel korreliert mit einer akuten zellulären Reaktion des Dünndarmtransplantates (59-61). Ein niedriger Serum-Citrullin-Spiegel deutet so auf eine geringe Dünndarmfunktion hin. Nach erfolgter Transplantation ist in den ersten zwei Monaten jedoch der Serum-Spiegel erniedrigt und die Gefahr einer Abstoßungsreaktion groß, so dass es in dieser Zeit nicht aussagekräftig ist (59;62). Die Citrullin-Spiegel reagieren desweiteren nur bei starken Abstoßungen und sind nicht hilfreich bei moderaten oder milden Abstoßungsreaktionen (63). Insgesamt ist der plötzliche Abfall der Serum-Citrullin-Konzentration als Alarmzeichen zu sehen und sollte weitere Untersuchungen nach sich ziehen, ohne jedoch spezifisch zu sein (64).

Eine weitere Rolle spielt das Calprotectin, ein von aktivierten Makrophagen isoliertes Protein. Sudan et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Patienten während einer Abstoßungsreaktion einen signifikant erhöhten fäkalen Calprotectin-Spiegel aufwiesen. Bei Patienten, die unter einer Enteritis litten, zeigten sich normale Calprotectin-Spiegel, so dass zusammengefasst ein niedriger Calprotectin-Spiegel nur mit einem geringen Risiko einer Abstoßungsreaktion gleichzusetzen (63).

Die immunologischen Parameter (sIL-2R, LBP, TNF-alpha, PCT) geben zusätzlich einen Anhalt über die Funktion des Transplantats, jedoch lassen auch sie keine eindeutigen Rückschlüsse über die Ursache der Dysfunktion zu. Es zeigt sich eine Veränderung der Parameter sowohl im Rahmen einer Abstoßungsreaktion und einer Infektion.

Um eine eindeutige und sichere Diagnoseunterscheidung zwischen Infektion und Abstoßung zu fällen, bleibt als Goldstandard jedoch nur die Transplantatbiopsie. Dies ist für die weitere Therapie entscheidend, insbesondere aufgrund der gegenseitigen Triggerung von Infektion und Abstoßung. Im Rahmen der Dünndarmtransplantation wird aus diesem Grund ein diagnostisches Ileostoma angelegt, welches in der Regel nach ca. sechs Monaten verschlossen wird. Die klinische Beurteilung wie Gewichtsverlauf, Stuhlgangcharakteristika, Ileostomafarbe und Sekretion ist im Vergleich zu den anderen transplantierten Organen sehr wichtig.

5.4. Lebensqualität und Kosten

Die stationäre Behandlung während einer Langzeit-TPN ist häufig und notwendig, zur Behandlung der oben erwähnten Komplikationen. Hierbei spielen insbesondere die Infektionen eine große Rolle. Dies ist jedoch auch nach einer Dünndarm-Transplantation notwendig.

Die Lebensqualität der Dünndarmtransplantierten mit funktionsfähigem Transplantat ist deutlich besser, verglichen mit der Zeit in der die Transplantierten eine totale parenterale Ernährung erhielten (65).

Die jährlichen Kosten einer häuslichen totalen parenteralen Ernährung (HPN) liegen pro Patient zwischen 100.000 und 150.000 US-Dollar (\$) (66). Im Vergleich liegen die Kosten für eine Dünndarmtransplantation bei über 3 Millionen \$ pro Fall (67). In einer laufenden Studie mit 30 DTx-Patienten liegen die Kosten der Transplantation zwischen 112.094 und 667.597 \$ pro Patient für einen Krankenhausaufenthalt von 18-119 Tagen (68). Im UKSH, Campus Kiel, liegen die durchschnittlichen Kosten für einen Krankenhausaufenthalt eines DTx-Patienten bei 138.793 €, abhängig von der Komplikationsrate (63.414 bis 289.547 €) (69).

5.5. Warteliste

Der stetig wachsende Bedarf an Transplantationen übersteigt jedoch seit langem die Verfügbarkeit an Spenderorganen, so dass weiterhin Patienten auf der Warteliste versterben (70). Zum 09.12.2003 meldete die United Nation Organ Sharing (UNOS) Database 83.556 Patienten auf der Warteliste und 19.090 Transplantationen, die in der Zeit von Januar bis September 2003 durchgeführt wurden (www.unos.org 2003). Die hierdurch bedingte Selektion der Patienten erfolgt nach Scores, die unter anderem die medizinische Dringlichkeit, die Wartezeit und die immunologische Übereinstimmung berücksichtigen.

Die UNOS hatte von 01.07.2006 bis 30.06.2007 299 Patienten auf der Warteliste für eine Dünndarmtransplantation. Es verstarben auf der Warteliste ohne erfolgte Transplantation nach 6 Monaten 8,7 %, nach 12 Monaten 11,7 % und nach 18 Monaten 13,0 % der Patienten. 38,1 % der Patienten konnten nach 6 Monaten ein funktionierendes Transplantat erhalten und überlebten, nach 12 Monaten waren es 41,5 %, nach 18 Monaten 30,1 % (20;71).

Tabelle 7 Prozentualer Anteil der Verstorbenen auf der Warteliste zur Transplantation (20)

Organ	6 Monate Warteliste (%)	12 Monate Warteliste (%)	18 Monate Warteliste (%)
Niere	1,9	3,6	5,2
Pankreas	1,8	2,9	3,1
Leber	6,5	8,2	9,3
Herz	6,7	8,0	8,7
Lunge	6,6	8,5	9,1
Darm	8,7	11,7	13,0

5.6. Präemptive Dünndarmtransplantation

Gegenwärtig werden DTx-Kandidaten sehr spät und häufig als letzte Option zur Transplantation überwiesen, so dass die Zahl der Dünndarmtransplantationen gering ist und begrenzt auf eine geringe Anzahl von Transplantationszentren und immer noch begleitet von hohen Pre- und Posttransplantationsrisiken (72). Durch die entstehenden Komplikationen der TPN ist häufig eine kombinierte Transplantation notwendig.

Eine frühzeitige Überweisung ist notwendig um das Entstehen von lebensbedrohlichen Komplikationen rechtzeitig zu verhindern. Eine Hospitalisierung während einer TPN ist häufig. Das Ergebnis der Dünndarmtransplantation ist signifikant besser bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation zu Hause leben, als bei den hospitalisierten Patienten (55 % zu 45 %). In den Jahren 2001 bis 2003 war dieser Unterschied noch größer (73 % zu Hause zu 27 % hospitalisiert), dies zeigt bereits die frühzeitigere Indikationsstellung zur Dünndarmtransplantation (73). Die jährliche Sterblichkeit der Kandidaten für eine kombinierte Leber-Dünndarmtransplantation war jedoch seit 1994 höher als bei den Kandidaten für eine alleinige Lebertransplantation (19). Ein sehr großer Anteil der Verstorbenen auf der DTx-Warteliste (ca. 90 %) sind Kandidaten die auch eine Lebertransplantation benötigen (18;19). Hierbei ist jedoch die Sepsis die Haupttodesursache und nicht das Leberversagen (18). In den USA hat die UNOS nun das System der Organallokation für Lebertransplantationen geändert und gibt nun den LDTx-Kandidaten den Vorzug

vor den LTx-Kandidaten (18;19). Es zeigt sich jedoch auch, dass die Einführung des MELD als Kriterium für die Dringlichkeit einer Listung zur Lebertransplantation in Deutschland im Dezember 2012 zwar die Mortalität auf der Warteliste senkt, die postoperative Mortalität im Trend eher steigt (74).

Ähnliche hierzu änderte die UNOS die Allokation für die Lungentransplantation. Die Organe werden nun nach dem „Lung allocation score“ vergeben, der den wahrscheinlichen Nutzen der Lungentransplantation, als Differenz aus Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Lungentransplantation und dem wahrscheinlichen Überleben auf der Warteliste individuell vorhersagt. Die Berechnung erfolgt anhand der Daten der UNOS aus den Jahren 1998/99 (75). Es hat dazu geführt, dass nun Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose gegenüber Emphysepatienten bei der Organvergabe bevorzugt werden (76).

Die präemptive Dünndarmtransplantation, bzw. veränderte Indikationsstellung erscheint eine sinnvolle Annäherung an die schlechten Überlebenschancen einer Dünndarmtransplantation und um kombinierte Transplantationen zu verhindern. Es müsste dem zu folge eine frühzeitige Einweisung der Patienten erfolgen, jedoch ist eine präemptive Dünndarmtransplantation nur möglich, wenn die Überlebensraten ähnlich einer Langzeit-TPN sind.

In Verbindung mit einer frühzeitigeren Indikationsstellung könnte die Inzidenz von immunologischen und infektiologischen Komplikationen gesenkt und die Ergebnisse der Dünndarmtransplantation weiter verbessert werden.

6. Zusammenfassung

Die Dünndarmtransplantation ist ein Verfahren, das bei irreversiblen Verlust der Dünndarmfunktion und Versagen der totalen parenteralen Ernährung angewandt wird. Es handelt sich dabei jedoch nicht um ein Routineverfahren, wie die Transplantation anderer Organe, nicht nur aufgrund der schlechten Überlebensrate.

Bei der Indikationsstellung haben der langanhaltende Funktionsverlust des Dünndarms und die nachfolgende totale parenterale Ernährung zu vielen Begleiterkrankungen geführt, und somit weisen die Patienten bereits ein hohes Risikoprofil auf. Eine langanhaltende parenterale Ernährung führt häufig zu einer cholestatischen Lebererkrankung und zur Einschränkung der tubulären Funktion und Kreatinin-Clearance. Desweiteren treten gehäuft Infektionen der zentralvenösen Katheter auf. Die im Rahmen der Arbeit beobachteten 16 Patienten litten bei Indikationsstellung zur Transplantation bereits fast alle an rekurrenten ZVK-Infektionen, an Niereninsuffizienz und Erkrankungen der Leber. Es wurden sieben der 16 gelisteten Patienten transplantiert, alle verstarben nach der Transplantation, sieben Patienten verstarben auf der Warteliste.

Die Transplantatabstoßung ist einer der wesentlichsten Risikofaktoren nach einer Dünndarmtransplantation. Im Gegensatz zu anderen Organtransplantationen gibt es keine allgemein etablierten biochemischen Abstoßungs- oder Funktionsmarker, die eine Abstoßungsreaktion rechtzeitig erkennen lassen. Die Unterscheidung zwischen Entzündung und Abstoßungsreaktion ist schwierig und derzeit nur durch die endoskopische Probengewinnung und histologische Begutachtung möglich. Im Rahmen der Arbeit wurden die Immunparameter sILR, TNF- α , PCT und LBP untersucht, jedoch erlaubte die alleinige Betrachtung der Immunparameter keine Differenzierung zwischen Abstoßung und Infektion anhand dieser Parameter. Insgesamt zeigte sich, dass die Patienten erst spät zur Dünndarmtransplantation vorgestellt werden, nachdem diese bereits schwerwiegende Komplikationen der totalen parenteralen Ernährung entwickelt haben. Die Patienten weisen dadurch ein erhöhtes Risikoprofil auf, welches die Komplikationsrate und Mortalität sowohl auf der Warteliste als auch nach der Dünndarmtransplantation erhöht.

Eine frühzeitigere Indikationsstellung zur Transplantation könnte eventuell die gegenwärtige schlechte Überlebensrate aufgrund des geringeren Risikoprofils der

Patienten verbessern. Eine frühzeitige Anbindung der Kurzdarmpatienten an ein Transplantationszentrum erscheint notwendig.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Lillehei RC, Goott B MF. (1959) The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg*;150:543-60.
- (2) Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, et al (1967): Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery*, 62(4):721-41.
- (3) Frezza EE, Tzakis A, Fung JJ, Van Thiel DH. (1996): Small bowel transplantation: current progress and clinical application. *Hepato-gastroenterology*, 43(8):363-76.
- (4) Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, Goulet O, Farmer D (2005): 2003 report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Ann Surg*, 241(4):607-13.
- (5) International Intestinal Transplant Registry Report. 2006 Oct 13. (<http://www.intestinaltransplant.org/>)
- (6) Benedetti E, Panaro F, Holterman M, Abcarian H. (2003): Surgical approaches and intestinal transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17(6):1017-40.
- (7) Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. (2003): Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17(6):879-93.
- (8) Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. (2003): Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 17(6):931-42.
- (9) Reyes J, Bueno J, Kocoshis S, Green M, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Barksdale EM, Strom S, Fung JJ, Todo S, Irish W, Strazl TE. (1998): Current status of intestinal transplantation in children. *J Pediatr Surg*, 33(2):243-54.
- (10) Pironi L, Paganelli F, Labate AM, Merli C, Guidetti C, Spinucci G, Miglioli M. (2003): Safety and efficacy of home parenteral nutrition for chronic intestinal failure: a 16-year experience at a single centre. *Dig Liver Dis.*, 35(5):314-24.
- (11) Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. (1999): Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*, 74(3):217-22.
- (12) Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. (1997): Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technol Assess*, 1(1):i-59.
- (13) Jeejeebhoy KN. (2001): Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Clin Nutr*, 74(2):160-3.

- (14) Maroulis J, Kalfarentzos F. (2000): Complications of parenteral nutrition at the end of the century. *Clin Nutr*, 19(5):295-304.
- (15) Braun F, Faendrich F, Mueller AR, Platz K, Broering DC, Becker T.: Kapitel 31: Dünndarmtransplantation. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, (Herausgeber). *Praxis der Viszeralchirurgie. Gastroenterologische Chirurgie* 2011. 3. Auflage. 493-508. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
- (16) Cicalese L, Rastellini C, Sileri P, Abcarian H, Benedetti E. (2001): Segmental living related small bowel transplantation in adults. *J Gastrointest Surg*;5(2):168-72.
- (17) Grant D, Wall W, Mimeault R, Zhong R, Ghent C, Garcia B, Stiller C, Duff J.(1990): Successful small-bowel/liver transplantation. *Lancet*, 27;335(8683):181-4.
- (18) Horslen S. (2004): Organ allocation for liver-intestine candidates. *Liver Transpl*; 10(10 Suppl 2):S86-S89.
- (19) Fryer J, Pellar S, Ormond D, Koffron A, Abecassis M. (2003): Mortality in candidates waiting for combined liver-intestine transplants exceeds that for other candidates waiting for liver transplants. *Liver Transp*; 9(7):748-53.
- (20) Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (2007): Reported Deaths and Annual Death Rates Per 1,000 Patient-Years at Risk on Waiting List, 1997 to 2006.
- (21) Sanderson IR, Walker WA. (1993): Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders (an update). *Gastroenterology*; 104(2):622-39.
- (22) Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D. (1995): Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*; 108(5):1566-81.
- (23) Hollander D. (1992): The intestinal permeability barrier. A hypothesis as to its regulation and involvement in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*; 27(9):721-6.
- (24) Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, Mazariegos G, Wu T, Murase N, Sindhi R, Martin D, Colangelo J, Zak M, Janson D, Ezzelarab m, Dvorchik I, Parizhskaya M, Deutsch M, Demetris A, Fung J, Starzl TE. (2001): Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg*; 234(3):404-16.
- (25) Mueller AR, Pascher A, Platz KP, Nussler NC, Schulz RJ, Junge G, Klupp J, Rayes N, Dignass A, Radtke C, Neuhaus P. (2002): Immunosuppressive management following small bowel transplantation. *Transplant Proc*; 34(5):1894-6.
- (26) Sudan DL, Kaufman SS, Shaw BW, Jr., Fox IJ, McCashland TM, Schafer DF, Radio SJ, Hinrichs SH, Vanderhoof JA, Langnas AN. (2000): Isolated

- intestinal transplantation for intestinal failure. *Am J Gastroenterol*; 95(6):1506-15.
- (27) Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. (2005): Immunosuppression in liver transplantation. *Liver Transpl*; 11(11):1307-14.
- (28) Cao S, Cox K, Esquivel CO, Berquist W, Concepcion W, Ojogho O, Monge H, Krams S, Martinez O, So S. (1998) Posttransplant lymphoproliferative disorders and gastrointestinal manifestations of Epstein-Barr virus infection in children following liver transplantation. *Transplantation*; 66(7):851-6.
- (29) Rubin RH. (2001): Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*; 3 Suppl 2:1-5.
- (30) Goulet OJ, Revillon Y, Gubler MC, Kassis B, Jan D, Colomb V, De Potter S, Francois B, Sarnacki S, Ricour C, et al. (1994): Renal function and histomorphology after long-term intravenous administration of cyclosporine for small bowel transplantation in pediatric patients. *Transplant Proc*; 26(3):1428.
- (31) Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Fung JJ, Casavilla A, Nakamura k, Yagihashi A, Jani A, Murase N, et al. (1992): Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. *Transplantation*; 53(2):369-76.
- (32) Platz KP, Pascher A, Braun F, Fandrich F, Neuhaus P, Kremer B, Mueller AR. (2004): Isolated adult intestinal transplantation using portal venous drainage. *Transplant Proc*; 36(2):305-8.
- (33) Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Hutson WR, Reyes J, Tabasco-Minguillan JS, Todo S, Demetris AJ. (1996): Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology*; 110(6):1820-34.
- (34) Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (2004): *Transplant Data 1994-2003*.
- (35) Farmer DG, McDiarmid SV, Edelstein S, Yersiz H, Vargas J, Cortina G, Renz JF, Fondevilla C, Hisatake G, Reyen L, Corraera M, Rhodes S, Zafar A, Chavez Y, Busuttil RW.(2004): Improved outcome after intestinal transplantation at a single institution over 12 years. *Transplant Proc*; 36(2):303-4.
- (36) Fishbein TM, Gondolesi GE, Kaufman SS. (2003): Intestinal transplantation for gut failure. *Gastroenterology*; 124(6):1615-28.
- (37) Grant D. (1996): Current results of intestinal transplantation. *The International Intestinal Transplant Registry. Lancet*; 29;347(9018):1801-3.
- (38) *Organspende und Transplantation in Deutschland (2010); Jahresbericht 2009.* (<http://www.dso.de>)
- (39) Testa G, Panaro F, Schena S, Holterman M, Abcarian H, Benedetti E. (2004): Living related small bowel transplantation: donor surgical technique. *Ann Surg*; 240(5):779-84.

- (40) Strassburg CP, Manns MP. (2009): Lebertransplantation. Indikation und Ergebnisse. *Der Internist (Berl)*: 550-60.
- (41) Dierich M, Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J. (2009): Lungentransplantation. Indikationen, Langzeitergebnisse und die besondere Bedeutung der Nachsorge. *Der Internist (Berl)*: 561-71.
- (42) Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients (2007): Reported Deaths and Annual Death Rates Per 1,000 Patient-Years at Risk on Waiting List, 1997 to 2006.
- (43) Müller A.R., Neuhaus P. (2004): Dünndarmtransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*: A38-A43.
- (44) Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. (1999): Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*; 74(3):217-22.
- (45) Van Gossum A, Peeters I, Lievin V. (1999): Home parenteral nutrition in adults: the current use of an experienced method. *Acta Gastroenterol Belg* ; 62(2):201-9.
- (46) Terra RM, Plopper C, Waitzberg DL, Cukier C, Santoro S, Martins JR, Song RJ, Gama-Rodrigues J. (2000): Remaining small bowel length: association with catheter sepsis in patients receiving home total parenteral nutrition: evidence of bacterial translocation. *World J Surg*; 24(12):1537-41.
- (47) O'Keefe SJ, Burnes JU, Thompson RL. (1994): Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 18(3):256-63.
- (48) Buchman AL, Moukarzel A, Goodson B, Herzog F, Pollack P, Reyen L, Alvarez M, Ament ME, Gornbein J. (1994): Catheter-related infections associated with home parenteral nutrition and predictive factors for the need for catheter removal in their treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 18(4):297-302.
- (49) Stratov I, Gottlieb T, Bradbury R, O'Kane GM. (1998): Candidaemia in an Australian teaching hospital: relationship to central line and TPN use. *J Infect*; 36(2):203-7.
- (50) Iyer KR, Horslen S, Torres C, Vanderhoof JA, Langnas AN. (2004): Functional liver recovery parallels autologous gut salvage in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*; 39(3):340-4.
- (51) Fryer JP.(2001): The role of intestinal transplantation in the management of intestinal failure. *Curr Gastroenterol Rep*; 3(4):334-42.
- (52) Banerjee A, Warwicker P. (2002): Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome. *QJM*; 95(1):37-40.

- (53) Boncompain-Gerard M, Robert D, Fouque D, Hadj-Aissa A. (2000): Renal function and urinary excretion of electrolytes in patients receiving cyclic parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 24(4):234-9.
- (54) Buchman AL, Moukarzel A, Ament ME, Gornbein J, Goodson B, Carlson C, Hawkins RA. (1993): Serious renal impairment is associated with long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 17(5):438-44.
- (55) Kadry Z, Furukawa H, Abu-Elmagd K, Manez R, Venkataramanan R, Tzakis A, Reyes J, Nour B, Fung J, Todo S, Starzi T. (1994): Use of the D-xylose absorption test in monitoring intestinal allografts. *Transplant Proc*; 26(3):1645.
- (56) Vischi S, Spada M, Alessiani M, Maestri M, Pelsoni G, Pessarelli A, Iacona I, Gaspari A, Dionigi P, Todo S. (1994): The maltose absorption test does not predict allograft rejection of small bowel transplantation in FK 506 immunosuppressed pigs. *Transplant Proc*; 26(3):1550-1.
- (57) Holmes JT, Yeh SD, Winawer SJ, Kawano N, Fortner JG. (1971): Absorption studies in canine jejunal allografts. *Ann Surg*; 174(1):101-8.
- (58) Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. (2000): Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*; 119(6):1496-505.
- (59) Pappas PA, Tzakis G, Gaynor JJ, Carreno MR, Ruiz P, Huijing F, Kleiner G, Rabier G, Kato T, Levi DM, Nishida S, Gelman B, Thompson JF, Mittal N, Saudubray JM. (2004): An analysis of the association between serum citrulline and acute rejection among 26 recipients of intestinal transplant. *Am J Transplant*; 4(7):1124-32.
- (60) Pappas PA, Saudubray JM, Tzakis AG, Rabier D, Carreno MR, Gomez-Marin O, Huijing F, Gelman B, Levi DM, Nery JR, Kato T, Mittal N, Nishida S, Thompson JF, Ruiz P. (2001): Serum citrulline and rejection in small bowel transplantation: a preliminary report. *Transplantation*; 72(7):1212-6.
- (61) Blijlevens NM, Lutgens LC, Schattenberg AV, Donnelly JP. (2004): Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant*; 34(3):193-6.
- (62) Gondolesi GE, Kaufman SS, Sansaricq C, Magid MS, Raymond K, Iledan LP, Tao Y, Florman SS, LeLeiko NS, Fischbein TM. (2004): Defining normal plasma citrulline in intestinal transplant recipients. *Am J Transplant*; 4(3):414-8.
- (63) Sudan D, Vargas L, Sun Y, Bok L, Dijkstra G, Langnas A. (2007): Calprotectin: a novel noninvasive marker for intestinal allograft monitoring. *Ann Surg*; 246(2):311-5.
- (64) David AI, Selvaggi G, Ruiz P, Gaynor JJ, Tryphonopoulos P, Kleiner GI, Moon JI, Nishida S, Pappas PA, Connan L, Weppler D, Esquenazi V, Levi DM, Kato T, Tzakis AG. (2007): Blood citrulline level is an exclusionary marker for

- significant acute rejection after intestinal transplantation. *Transplantation*; 84(9):1077-81.
- (65) DiMartini A, Rovera GM, Graham TO, Furukawa H, Todo S, Funovits M, Lu S, Abu-Elmagd K. (1998): Quality of life after small intestinal transplantation and among home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 22(6):357-62.
- (66) Schalamon J, Mayr JM, Hollwarth ME. (2003): Mortality and economics in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*;17(6):931-42.
- (67) Buchman AL. (2004): The medical and surgical management of short bowel syndrome. *Medscape* 6(2):1-7.
- (68) Chaney M. (2004): Financial considerations insurance and coverage issues in intestinal transplantation. *Prog Transplant*; 14(4):312-20.
- (69) Braun F, Broering D, Faendrich F. (2007) Small intestine transplantation today. *Langenbecks Arch Surg*; 392(3):227-38.
- (70) Harper AM, Taranto SE, Edwards EB. (2002): The OPTN waiting list, 1988-2001 *Clin Transpl*; 79-92.
- (71) United network for organ sharing. 2009. (<http://www.unos.org>)
- (72) Brown RS, Rush SH, Rosen HR, Langnas AN, Klintmalm GB, Hanto DW, Punch JD. (2004) Liver and intestine transplantation. *Am J Transplant*; 4 Suppl 9:81-92.
- (73) Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J, Barreiros AP, Otto G, Beckebaum S, Paul A, Scherer MN, Schmidt HH, Schlitt HJ, Neuhaus P, Klempnauer J, Pratschke J, Manns MP, Strassburg CP. (2011): Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany--limitations of the 'sickest first'-concept *Transpl Int*; 24(1):91-9.
- (74) Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, Coke MA, Garrity ER, Sweet SC, Heiney DA, Grover FL. (2006): Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*; 6(5 Pt 2):1212-27.
- (75) Kozower BD, Meyers BF, Smith MA, De Oliveira NC, Cassivi SD, Guthrie TJ, Wang H., Ryan BJ., Shen RK, Daniel TM, Jones DR. (2008): The impact of the lung allocation score on short-term transplantation outcomes: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 135(1):166-71.

8. Anhang

8.1. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1 Entwicklung der Dünndarmtransplantation im zeitlichen Verlauf (5).....	10
Abbildung 2 Prozentualer Anteil der Indikationen zur Dünndarmtransplantation bei Erwachsenen (9)	11
Abbildung 3 Technik der isolierten Dünndarmtransplantation, kombinierten Leber- und Dünndarmtransplantation und Multiviszeralen Transplantation (10).....	12
Abbildung 4 Komplikationen der total parenteralen Therapie bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom (16)	13
Abbildung 5 Jährliche Todesrate pro 1000 Patientenjahren auf der Warteliste, 1997 bis 2006 (21)	14
Abbildung 6 Einführung neuer Immunsuppressiva in der Organtransplantation (28)	15
Abbildung 7 Magnetresonanztomographie des Abdomens: EBV-assoziierte posttransplantations-lymphproliferative Erkrankung (PTLD).....	16
Abbildung 8 Verlust des oberen venösen Zuganges bei einer 41-jährigen Kurzdarmpatientin nach multiplen Komplikationen zentralvenöser Katheter unter totaler parenteraler Ernährung. Zur Aufrechterhaltung der TPN erfolgte die Implantation eines Broviac-Katheters in die Beckenstrombahn.(16)	24
Abbildung 9 Übersicht über den klinischen Verlauf von 15 Patienten mit Kurzdarmsyndrom, die zur Dünndarmtransplantation evaluiert und gelistet wurden.....	30
Abbildung 10 Aktuarielles Überleben (Kaplan-Meier-Analyse) der transplantierten Patienten (Tx) (rot) und der gelisteten Patienten (schwarz) vom Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste (WL) (p=0,369).	31
Abbildung 11 Verlauf der Immunparameter eines Patienten, Jahrgang 1962, DTx am 02.12.03 ...	34

Abbildung 12

Verlauf der Immunparameter einer Patientin, Jahrgang 1945, DTx am 28.07.03..... 34

Abbildung 13

Verlauf der Immunparameter einer Patientin; Jahrgang 1961, DTx am 01.02.03..... 35

Abbildung 14

Verlauf der Immunparameter einer Patientin, Jahrgang 1964, NDTx am 07.01.04 .. 36

Abbildung 15

Verlauf der Immunparameter einer Patientin, Jahrgang 1962, DTx 08.05.03..... 36

8.2. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Nicola Ehmke, geb. Riediger
 geboren am 25. November 1978 in Berlin
 Am Bürgerpark 23, 24214 Gettorf
 Tel: 04346/ 600 153
 Nicola.Ehmke@web.de
 Verheiratet, einen Sohn (Felix, geb.
 16.7.2011)

Ausbildung und Studium

1985 bis 1997	Schulausbildung
Juni 1997	Abitur am Französischen Gymnasium, Berlin
Juli 1997	Diplôme du baccalauréat générale (scientifique)
April 1998 – Juni 2004	Studium der Humanmedizin, Freie Universität Berlin
Juni 2004	Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufs als Ärztin im Praktikum
Oktober 2004	Approbation als Ärztin
November 2009	Anerkennung als Fachärztin für Allgemeinmedizin

Ärztliche Tätigkeiten

August 2004 – Juni 2005	Median Klinik Berlin, Neurologie/Assistenzärztin
-------------------------	---

Juni – November 2005	Paracelsus Krankenhaus Rathenow, Innere Medizin/Assistenzärztin
November 2005 – August 2006	Nordsee-Fachklinik Sonneneck, Föhr Innere Medizin/Assistenzärztin
August - Dezember 2006	Schlei-Klinikum Schleswig, MLK Neurologie/Assistenzärztin
Januar - Juli 2007	Diakonissenanstalt zu Flensburg Unfallchirurgie/Assistenzärztin
Juli 2007- Dezember 2008	Gemeinschaftspraxis Dr. Reinicke/Petzoldt Allgemeinmedizin/Assistenzärztin
Januar – März 2009	Reha-Klinik Damp Orthopädie/Assistenzärztin
April - Oktober 2009	Gemeinschaftspraxis Dr. Reinicke/Petzoldt Allgemeinmedizin/Assistenzärztin
Oktober – Dezember 2009	Honorarärztin/ Fachärztin für Allgemein- medizin
Januar 2010 – April 2012	Niederlassung als Fachärztin für Allgemeinmedizin, Seute-Deern-Ring 20, 24351 Damp
Seit April 2012	Ruhen der KV-ärztlichen Zulassung