

Diplomarbeit

Mechanische Darmverlängerung im Rattenmodell

eingereicht von

Abdullah Coskun

Matrikelnummer: 0433010

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

PD Dr. Johannes Schalamon

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.12.2010

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Coskun', with a long horizontal flourish extending to the right.

Abdullah Coskun

Danksagungen

Ich möchte mich bei meinem Betreuer **PD Dr. J. Schalamon** für die Bereitstellung dieses Themas, für die sehr freundliche und kompetente Betreuung bedanken.

Weiters bedanke ich mich beim Studienkollegen Herwig Ainoedhofer für die gute Zusammenarbeit während dieser Studie.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinen Freunden und speziell meiner Freundin Mariella Rappold, die mich in jeder Hinsicht unterstützt und gefördert haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Als Kurzdarmsyndrom wird eine Absorptionsstörung bezeichnet, welche aus einem erheblichen Verlust von Länge des Dünndarms resultiert. Vorwiegend entsteht das Kurzdarmsyndrom nach einer Darmresektion im frühkindlichen Alter. Patienten, die am Kurzdarmsyndrom leiden, benötigen temporäre oder lebenslange, parentale Ernährung, welche neben hoher Morbidität- und Mortalität erhebliche Kosten hervorrufen. Die operativen Behandlungsmöglichkeiten sind eingeschränkt und die bisherigen Resultate von Darmtransplantationen nicht zufriedenstellend. Diese Studie beschäftigt sich mit dem Ziel, eine Versuchsanordnung für mechanische Darmverlängerung an einem Nagetiermodell zu verbessern.

Methoden: 24 erwachsene, weibliche Sprague- Dawley- Ratten mit einem Gewicht von 250 - 300Gramm (Mittel 283g) wurden, unter Narkose durch inhalative Einnahme von Isofluran mit Sauerstoff, operiert. Ein eineinhalb Zentimeter großes, durchblutetes Segment des Jejunums wurde isoliert und an der inneren Bauchwand befestigt. Das distale Ende des Segmentes wurde genäht und die Kontinuität des übrigen Darms wiederhergestellt. Eine vier Zentimeter lange Schraube wurde durch die Bauchwand eingeführt, welche durch eine, im isolierten Darmsegment platzierte Mutter, befestigt wurde. Aufgrund der wiederholten Entfernung der Schrauben durch die Ratten wurde die Methode fortwährend modifiziert. Schlussendlich wurde die Schraube in der Subkutis in einer cranio- caudalen Lage positioniert um den Zugriff der Ratte zu verhindern. Die Schrauben wurden, beginnend mit dem siebten postoperativen Tag, jeden dritten Tag weitergedreht. Nach drei Wochen betrug die Länge des Segmentes dreieinhalb Zentimeter und wurde entfernt.

Resultate und Schlussfolgerungen: Vierzehn Ratten entfernten entweder die Schrauben vorzeitig, oder starben an Infektionen oder Adhäsionen. Acht Tiere überlebten die Prozedur nach der Modifikation der Vorgehensweise bis zum Zeitpunkt der Euthanasie. In die übrigen zwei Ratten wurde das verlängerte Segment erfolgreich re-implantiert. Es konnte gezeigt werden, dass die mechanische Darmverlängerung im Tiermodell erfolgreich durchgeführt werden kann. Dies könnte eine neuartige Methode zur Behandlung eines Kurzdarmsyndroms darstellen.

Abstract

Background: Short bowel syndrome (SBS) is a malabsorption disorder which results after loss of significant length of the small intestine. SBS is predominantly acquired after bowel resection in the neonatal period. Patients with SBS require temporary or life- long parenteral nutrition support which is expensive and associated with a significant morbidity and mortality. Surgical treatment options are limited and the results of intestinal transplantation are unsatisfactory. The aim of this study was to establish a methodology for mechanical intestinal lengthening in a rodent model.

Methods: We operated 24 adult female Spraque- Dawley rats weighing 250-300g (mean 283g) in general anesthesia by inhalational administration of Isoflurane and oxygen. A 1,5cm vascularized segment of the jejunum was isolated and anchored to the inner abdominal wall. The distal end was oversewn. The continuity of the remaining intestine was restored. A 4cm screw was brought through the abdominal wall with a nut being located inside the isolated segment. The technique was modified continuously since the rats removed the screws after placement. Protective gear could not prevent removal. Finally the screw was positioned subcutaneously in a cranio- caudal direction to prevent access to the rat. The screws were advanced gradually every third day beginning on postoperative day 7. After 3 weeks the segment was lengthened to 3,5cm and harvested.

Results and Conclusion: Fourteen rats either removed the screw ahead of schedule or died from infections or adhesions. After modification of the protocol, eight animals survived the procedure until the time of euthanasia. In the remaining two rats the lengthened segment was successfully re-implanted. We conclude that mechanical bowel lengthening can be used successfully to increase the intestinal length in a rodent model. This may be a novel method for treatment of SBS.

Zusammenfassung/ Abstract

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
2 Kurzdarmsyndrom	5
<u>2.1 Ätiologie, Prävalenz, Inzidenz</u>	5
<u>2.2 Diagnose des Kurzdarmsyndromes</u>	8
2.2.1 <i>Serumeiweißkonzentrationsmessung</i>	9
2.2.2 <i>Anthropometrische Messmethoden</i>	9
2.2.3 <i>Kreatinin- Größe- Index</i>	10
2.2.4 <i>Nutritional- Risk- Index</i>	11
2.2.5 <i>Quantative Stuhlfettanalyse</i>	11
2.2.6 <i>D- Xylose Test und H2- Atemtest</i>	12
<u>2.3 Therapieform</u>	13
2.3.1 <i>Medikamentöse Therapie</i>	13
2.3.2 <i>Enterale oder Parenterale Therapie</i>	14
2.3.3 <i>Chirurgische Therapie</i>	17
2.3.4 <i>Mechanische Darmverlängerung</i>	20
3 Studie	25
<u>3.1 Methodik</u>	25
3.1.1 <i>Versuchstiere</i>	25
3.1.2 <i>Narkose</i>	25
3.1.3 <i>OP- Technik</i>	26
<u>3.2 Ergebnisse</u>	29
3.2.1 <i>Erste Gruppe</i>	29
3.2.2 <i>Zweite Gruppe</i>	30
3.2.3 <i>Dritte Gruppe</i>	31
3.2.4 <i>Vierte Gruppe</i>	32
3.2.5 <i>Fünfte Gruppe</i>	33
3.2.6 <i>Histologie</i>	34
4 Diskussion	35
<u>4.1 Diskussion der Methodik</u>	35
<u>4.2 Schlussfolgerungen</u>	37
5 Literaturverzeichnis	38

Abkürzungsverzeichnis

KDS	Kurzdarmsyndrom
SBS	Short Bowel Syndrome
HPE	Heimparenterale Ernährung
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
ME	Mangelernährung
BMI	Body Maß Index
KGI	Kreatinin Größe Index
NRI	Nutrional Risk Index
NIRA	Near Infrarot Reflexions Analyse
PPI	Protonenpumpeninhibitor
GLUK	Glukose
AS	Aminosäure
ACF	Animal Care Facility

1 Einleitung

Zahlreiche Erkrankungen, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), Trauma, Verschluss mesenterialer Gefäße, Volvulus oder eine nekrotisierende Enterokolitis können eine Entfernung von Teilen des Dünndarms erfordern, führen zu einem Verlust von funktionellem Gewebe und führen dadurch vor allem in der Neugeborenenperiode zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität.¹ Resektionen dieser Art können zu einem Kurzdarmsyndrom (KDS) mit Symptomen wie chronischem Durchfall, Dehydrierung, sowie Mangel an Eiweiß, Fett, Kohlehydraten, Spurenelementen, und Vitaminen führen. Als Folgen des KDS' s sind neben der Einschränkung von Lebensqualität auch eine geringere Lebenserwartung sowie kosten- und zeitintensive Therapien zu erwarten.^{2,3} Eingriffe zum Ersatz von nicht angelegtem, nekrotischem oder anders verloren gegangenem Gewebe (sei es durch kongenitale Defekte, traumatische Ereignisse, multiple Operationen oder Infektionen) stellen die Ärzte immer wieder vor Probleme, da es nur im begrenzten Ausmaß möglich ist, verloren gegangenes Gewebe zu ersetzen. Heute existieren die verschiedensten Methoden um diese Verluste durch Gewebersatz auszugleichen. Dabei kommen sowohl nichtbiologische Gewebe (Dacron- Gefäßprothesen, mechanische Herzklappen, intraokuläre Linsen, Gelenks- prothesen aus Titan und Keramik), als auch biologische Materialien (Organtransplantationen, Transplantation von autologem Gewebe zur Rekonstruktion wie z.B. Coloninterponate bei Oesophagusatresie, Lappenplastiken) bis hin zur Substitution fehlender Hormone (Insulin bei Diabetes mellitus, Thyroxin bei Hypothyreose) zum Einsatz. In den letzten Jahren wird der Gewebszüchtung (Tissue engineering) ein immer höherer Stellenwert zugesprochen, die Anwendungsmöglichkeiten sind jedoch noch sehr beschränkt. Zusätzlich werden Gewebe auch durch Dehnung gewonnen, wie es zum Beispiel beim Einsatz von Gewebsexpandern oder bei Knochenverlängerungen der Fall ist. Alle diese Therapieoptionen sind fest in den aktuellen Behandlungsprotokollen etabliert, und wurden in vielen Fällen erfolgreich angewendet. Leider sind mit oben genannten Methoden nicht alle Gewebsverluste suffizient ausgleichbar und bei einzelnen Krankheitsbildern sind die Ergebnisse weder für die Patientinnen und Patienten, noch für die behandelnden Ärzte zufrieden stellend.

Insbesondere für Patienten mit Kurzdarmsyndrom wäre aber eine erfolgreiche Verlängerung des eigenen Darmes von entscheidender Bedeutung für die Langzeitprognose bezüglich der Überlebensrate und der Lebensqualität.

Um die Therapieerfolge zu verbessern und das Langzeitüberleben zu optimieren, wurden in den letzten Jahren einige Studien mit mechanischer Darmverlängerung an Tieren durchgeführt. Dabei wurde versucht, durch mechanische Darmverlängerung (Dehnen) eine funktionelle Gewebsvermehrung zu erreichen. Bisher ist es im Rattenmodell gelungen, die Darmverlängerung eines isolierten Darmstückes durch mechanische Dehnung zu erreichen; eine erfolgreiche Re-Implantation dieses Darmanteils wurde bisher noch nicht publiziert.

Ziel unserer Arbeit ist die Etablierung des Modells zur mechanischen Darmverlängerung mittels Schrauben an der Medizinischen Universität Graz. Weiters soll geprüft werden, ob eine Replantation des verlängerten Darmanteils in die Darmkontinuität mit dem Überleben der Versuchstiere vereinbar ist.

2 Kurzdarmsyndrom

2.1 Ätiologie, Prävalenz, Inzidenz

Beim KDS sind nur sehr ungenaue Angaben zur Inzidenz und Prävalenz möglich und vorhanden. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass es sich hierbei um eine sehr seltene Erkrankung mit vielfältigen Ursachen und unterschiedlichen Einschlusskriterien handelt. Es ist daher sinnvoll, die weitaus aussagekräftigeren Daten von Patientinnen und Patienten unter heimparenteraler Ernährung (HPE) heranzuziehen, da ca. 35% der Betroffenen an einem KDS leiden und somit die größte Gruppe unter der parenteral ernährten Patienten bilden.⁴ Die Häufigkeit von KDS nimmt über die Jahre zu, da es zu Verbesserungen in der intensivmedizinischen Betreuung kommt und die Überlebensrate auch bei ausgeprägtem Darmverlust zunimmt.⁵

Für die Entstehung dieser Krankheit können bei den Erwachsenen Resektionen aufgrund von ischämischen Nekrosen (z.B. Thrombosen der Arteria oder Vena mesenterica superior), Strangulationen, Morbus Chron, traumatische Dünndarmschädigung, Tumoren des Darms oder angrenzender Organe, und bei den Kindern können vor allem nekrotisierende Enterokolitis, Volvulus, Omphalozele, Gastroschisis, Mekoniumileus, aber auch verschiedene angeborene Darmfehlbildungen verantwortlich sein.⁶ Am Häufigsten kommt es zu einem Verlust von Darmgewebe nach operativer Resektion in der Neugeborenenperiode. Aufgrund des hohen Bedarfs nach Nahrung und funktioneller und morphologischer Unreife des Darmes ist eine ausgedehnte Darmresektion im Säuglingsalter kritisch. Resektionen dieser Art können Malabsorption, Diarrhö, Unterernährung, Gewichtsabnahme, Cholelithiasis, Laktoseintoleranz, Blutgerinnungsstörungen, Anämie, Polyneuropathien, Mangelzustände für zahlreiche Mineralien, Vitamine, und Spurenelemente zur Folge haben.^{7, 8}

Dabei spielen die unterschiedlichen Darmanteile eine große Rolle in der Funktion und Adaption. Die Darmlänge eines Erwachsenen beträgt etwa 400 bis 600cm und Neugeborene weisen eine Länge von 200 bis 250cm auf. Wenn bei Kindern weniger als 30% beziehungsweise weniger als 75cm erhalten bleiben, spricht man

anatomisch gesehen von einem KDS. Bei Erwachsenen hingegen handelt es sich bei einer Dünndarmlänge von weniger als 150 bis 200cm um ein KDS.⁹ Im Allgemeinen wird von einem Kurzdarmsyndrom im Erwachsenenalter bei einer verbliebenen postduodenalen Restdünndarmlänge von ≤ 200 cm gesprochen.¹⁰

Je nachdem, welcher Teil des Dünndarms reseziert wird beziehungsweise erhalten bleibt, und je nachdem, für welche Resorptionsaufgaben dieser Teil verantwortlich ist, unterscheidet sich das klinische Bild. Das Jejunum macht etwa 40% der Dünndarmlänge aus und unterscheidet sich funktionell vom Ileum. Die Hauptdigestion und Resorption von Kohlenhydraten, Eisen, Folsäure und wasserlöslichen Vitaminen findet im proximalen Jejunum, von Fetten, Aminosäuren und auch fettlöslichen Vitaminen eher im distalen Jejunum statt. Gallensäuren und Vitamin B12 werden ausschließlich im distalen Ileum aufgenommen. Bei einer Resektion des Ileums kann sich das Jejunum durch die hohe funktionelle Reservekapazität weitgehend anpassen. Für die Wasser- und Elektrolytresorption werden sowohl der gesamte Dünndarm als auch das Kolon verwendet. Die Art und die Schwere der klinischen Folgen sind neben dem Anteil des resezierten Dünndarms auch von folgenden Punkten abhängig:^{11 12}

- Grunderkrankung bzw. Ursache der Resektion
- Begleiterkrankungen
- Funktionelle Kapazität des Restdarmes
- Absolute Restdünndarmlänge
- Vorhandensein/ Fehlen der Ileozökal- Klappe (Bauhin- Klappe)
- Abhängigkeit von parenteraler Ernährung
- Patientenalter¹³

Im Rahmen eines Kurzdarmsyndromes ergeben sich noch weitere funktionelle Probleme: So wird z.B. das Fett nicht in ausreichendem Maße resorbiert und gerät in größerer Menge ins Colon. Dort bindet das Fett an Kalzium, welches dann für die Bindung an Oxalat bzw. Bilirubin nicht zur Verfügung steht. Dadurch wird vermehrt Oxalat und Bilirubin rückresorbiert, was die Bildung von Kalzium bzw. Oxalatsteinen fördert.¹⁴ Das Risiko, eine Cholelithiasis zu entwickeln, ist mit bis zu 43 % ebenfalls erhöht, da die Gallensäurenkonzentration aufgrund einer

Ileumresektion erniedrigt ist und oft eine Gallensäurenmalabsorption besteht. Dieses Risiko ist im Gegensatz zum Nierensteinrisiko unabhängig davon, ob das Kolon noch vorhanden ist oder nicht.¹⁵ Weiters kommt es häufig zur Hypergastrinämie und einer gesteigerten Magensäuresekretion. Es wird bei ca. 50% der Patienten mit ausgedehnten Dünndarmresektionen gefunden, besonders während der postoperativen Periode und zu Beginn der oralen Ernährung.¹⁶ Endokrine Zellen des proximalen Dünndarms produzieren gastrointestinale Hormone (Gastrin, Cholecystokinin, Sekretin, GIP und Motilin), die Sekretionsprozesse und Darmmotilität regulieren. Eine geringere Produktion der hemmenden Hormone könnte Ursache für die gastrale Hypersekretion sein. Die gastrale Hypersekretion ist deshalb auch stärker bei jejunaler als bei ilealer Resektion.¹⁷ Erhöhte Magensäuresekretion kann eine Diarrhoe verstärken und durch Inaktivierung der Pankreaslipase und Dekonjugation der Gallensalze die Nährstoffresorption verschlechtern.¹⁸

2.2 Diagnose des Kurzdarmsyndromes

In den meisten Fällen tritt das KDS als Folge eines chirurgischen Eingriffes auf und die Diagnosestellung ist daher sofort möglich. Im Rahmen angeborener Fehlbildungen, bei unklaren chirurgischen Situationen oder auch bei mangelndem Informationsfluss zwischen einzelnen behandelnden Abteilungen kann die Diagnosestellung jedoch schwierig sein. Eine möglichst rasche Diagnose ist für die betroffenen Patienten und für die weitere Therapieentscheidung jedoch von großer Bedeutung, da die mit dem KDS verbundenen Folgezustände und Mangelerscheinungen so umfassend und schnell wie möglich ausgeglichen werden müssen.

Für die Diagnose stehen verschiedene Tests zur Verfügung, zuerst sollte jedoch eine ausführliche Anamnese erhoben werden. Diese Anamnese ist der wichtigste Teil des Diagnostikprozesses. Schwerpunkte sind dabei der allgemeine klinische Zustand, das aktuelle Körpergewicht und die Körpergröße, der Gewichtsverlauf, ernährungsrelevante Beschwerden, aktuelle Krankheiten bzw. Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Aspekte der Lebensweise und schließlich die Ernährung selbst. Die Gewichtsanamnese soll auf folgende Fragen Antworten geben:

- Entspricht das aktuelle Gewicht dem üblichen Gewicht?
- Ist das aktuelle Körpergewicht stabil, ansteigend oder abfallend?
- Welches Ausmaß besitzt die Gewichtsänderung – in kg/Zeit (z. B. pro Woche oder Monat) und in % des üblichen Körpergewichts pro Zeiteinheit?

Hinweise auf eine Malnutrition sind starkes Untergewicht, d. h. < 80% Normgewicht, und Gewichtsverlust von > 5% des Körpergewichts in 1 Monat bzw. > 10% des Körpergewichts in 6 Monaten. Die Ernährungsanamnese soll mit Hilfe eines klar definierten Ernährungsprotokolls Aufschluss über die Zahl der Mahlzeiten pro Tag, ihre Verteilung im Tagesablauf und die Menge und Zusammensetzung der Nahrung geben.¹⁹

Methoden zur Abschätzung des Schweregrades eines vorliegenden Kurzdarmsyndroms sind:

2.2.1 Serumeiweißkonzentrationsmessung

Da die Nahrungszufuhr und der Ernährungszustand wesentliche Einflüsse auf die Proteinsynthese haben, können Laborparameter, wie die Serumproteinkonzentration, zur Beurteilung der Proteinreserven, wie in Abbildung 1 dargestellt, herangezogen werden. Ein erniedrigter Wert der Cholinesterase auf < 1500 E/l lässt auf einen erheblichen Proteinmangel schließen.²⁰

Eiweiß (g/l)	Albumin (g/l)	Präalbumin (mg/l)	Mangelernährung
67–83	>35	> 160	keine
60–66	30–35	140–160	leichte
50–59	25–29	110–139	mittelgradige
< 50	< 25	< 110	schwere

Abb1: Beurteilung des Körperbestandes an viszeralem Protein anhand der Konzentration von Serumproteinen

2.2.2 Anthropometrische Messmethoden

Anthropometrie beschäftigt sich mit der Erfassung der Maße des menschlichen Körpers. Zu den anthropometrischen Parametern zählen Körpergröße und Körpergewicht. Um genauere Daten über die Körperzusammensetzung zu erhalten, verwendet man die bioelektrische Impedanzanalyse, zu deren Parametern die Hautfaltendicke und der Umfang von Taille, Hüfte und Oberarm zählen. Zur Abschätzung des Körperfettanteils kann auch die Berechnung des Body Maß Indexes (BMI) herangezogen werden, die das Verhältnis zwischen Körpergewicht und Körpergröße darstellt und mit folgender Formel berechnet wird:

$$BMI = \text{kg} / \text{m}^2 \text{ [(Körpergewicht in kg) durch (Körpergröße in m}^2\text{)]}.$$

Ab BMI-Werten unter 19 spricht man von einer Mangelernährung (ME), wobei 3 Grade unterschieden werden:

1. 17- 19leichte ME
2. 16- 16,9.....mittelgradige ME
3. < 16.....schwere ME

Zur genaueren Charakterisierung und Messung der Körpermassenzusammensetzung und des Gesamtkörperfettanteils eignet sich die Methode der Messung der Hautfaltendicke, die an den unterschiedlichsten Körperregionen vorgenommen wird.²¹

2.2.3 Kreatinin- Größe- Index

Der KGI wird zur Messung der Skelettmuskelmasse verwendet und anhand der Kreatininausscheidung im Urin wie folgt berechnet in %:

Gemessene 24h Kreatininausscheidung / erwartete 24 h Kreatininausscheidung x 100.

Bei Kreatinin handelt es sich um das Abbauprodukt von Kreatininphosphat, es wird bei der Energiegewinnung im Muskel produziert. Der KGI lässt folgende Rückschlüsse auf die Skelettmuskelmasse zu:²²

- 100–80 %..... adäquate Skelettmuskelmasse
- < 80–60 %..... mäßiges Defizit
- < 60 %..... ausgeprägtes Defizit

2.2.4 Nutritional- Risk- Index

Mittels der Serumalbuminkonzentration und des Körpergewichts hilft dieser Index, das Risiko medizinischer Komplikationen infolge einer Mangelernährung mit Hilfe dieser Formel einzustufen:

$$\text{NRI (\%)} = [15,19 \times \text{Albumin (g/dl)}] + [0,417 \times \text{Körpergewicht (kg)}].$$

Beurteilung des NRI .²³

- 97,5 % normal
- 83,5–97,5 % grenzwertig
- < 83,5 % hohes Risiko

2.2.5 Quantitative Stuhlfettanalyse

Bei dieser Analyse verwendet man die „Van de Kamer-Methode“ als Goldstandard,²⁴ bei der durch Titrationsmessung Fettsäurenäquivalente festgelegt und daraus resultierend die Fettausscheidung im Stuhl quantifiziert wird. Neben dieser Form der Stuhlfettanalyse wird auch die Methode der Near-Infrarot-Reflexions- Analyse (NIRA) vorwiegend in spezialisierten Einrichtungen, wie der Medizinischen Universitätsklinik Graz, vorgenommen.

Bei PatientInnen mit KDS dienen diese Untersuchungen dazu, den Fettgehalt im Stuhl zu bestimmen und den Erfolg verschiedener Therapiemaßnahmen zu objektivieren. Weiters werden mit Hilfe der quantitativen Stuhlfettanalyse die ursächlichen Faktoren der Diarrhö nach Ileumresektion untersucht, um eine gezielte effektive Therapie zu wählen und zwischen Diarrhö, Steatorrhö aufgrund eines Gallensäuremangels oder sekretorischer Diarrhö infolge eines erhöhten Gallensäureverlustes zu differenzieren.²⁵

2.2.6 D- Xylose Test und H₂- Atemtest

Zur Diagnostik einer Malabsorption im Duodenum und oberen Jejunum eignet sich der D-Xylose-Test, da er die Resorptionsfähigkeit misst. Xylose wird in der Regel problemlos resorbiert, wobei 50 % der resorbierten Xylose im Körper metabolisiert und der Rest über den Urin ausgeschieden wird. Nach oraler Xylose-Belastung (Gabe von 25g D- Xylose) wird über 5 Stunden Harn gesammelt, oder gegebenenfalls auch eine Stunde nach der Belastung die Xylosekonzentration im Serum gemessen. Messwerte unter 4g D-Xylose (16% Ausscheidung) im Urin, bzw. bei einer Serumxylosekonzentration unter 20 mg/dL sind als Indikator für eine verschlechterte Resorption zu sehen.²⁶

Für den Nachweis einer vorliegenden verschlechterten Kohlenhydratmalabsorption ist auch der H₂-Atemtest gängig. Nichtresorbierte Kohlenhydrate werden im Kolon von den Bakterien zersetzt, wodurch sich verschiedene Gase bilden, wie zum Beispiel Wasserstoff. Dieser diffundiert durch die Darmmukosa und wird schließlich über die Lunge abgeatmet.²⁷ Da die Laktose jene Disaccharidase ist, welche schon unter Normalbedingungen die geringste Reservekapazität aufweist, ist dieser Test sehr effektiv. Mit Hilfe des Laktose-H₂-Atemtests kann allerdings bei Fehlen von Vorbefunden nicht zwischen einem primären und einem sekundären Laktasemangel unterschieden werden. Diesbezüglich kann ein Gentest hilfreich sein. Der Laktose-H₂-Atemtest kann auch beim Therapiemonitoring unter laktosehaltiger enteraler Ernährung zur Abschätzung der Absorptionskapazität von Bedeutung sein.²⁸

2.3 Therapieform

2.3.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie hat eine Verringerung der Diarrhö und den damit zusammenhängenden Flüssigkeits- und Elektrolytverlust zum Ziel. Um dies zu erreichen wird die endogene Flüssigkeitsbelastung reduziert, die Darmmobilität gehemmt und so eine verlängerte Verweildauer der Nahrung im Darm herbeigeführt, um die Absorptionsleistung zu optimieren. Zusätzlich dazu ist eine Behandlung der dem KDS zu Grunde liegende Krankheit zu empfehlen. Die mit der Nährstoffmalabsorption häufig einhergehende Medikamentenmalabsorption macht eine häufigere Verabreichung von Medikamenten beziehungsweise eine alternative Applikationsart notwendig, um die verringerte Einwirkungsmöglichkeit aufgrund der beschleunigten Transitzeit zu kompensieren. Deshalb sind bei oraler Applikation Tropfen und Lösungen den Tabletten und Kapseln vorzuziehen. Besonders bei Retardpräparaten sollte die adäquate Wirksamkeit beachtet werden.²⁹

Die medikamentöse Therapie umfasst:

- Antidiarrhoika wie Loperamid, Codein oder Tinctura opii verringern die Stomaausscheidung und das Ausmaß der Diarrhö um bis zu 30%.^{30, 31}
- Antisekretorisch wirksame Substanzen wie Protonenpumpeninhibitor (PPI) oder der H₂-Antagonisten reduzieren enterale Flüssigkeitsverluste effektiv.³² Das Somatostatin-Analogon Octreotid verringert das Ausmaß der Diarrhö und des Elektrolytverlustes, insbesondere bei den „net secretors“, so, dass in geringerem Maße parenteral substituiert werden muss.^{33, 34} Allerdings supprimiert Octreotid die Sekretion gastrointestinaler Hormone und erschwert die Resorption von Aminosäuren.³⁵ Eine Langzeittherapie mit Somatostatin-Analoga wird momentan nicht empfohlen.³⁶
- Cholestyramin verbessert die chologene Diarrhö nach Resektion von weniger als 100cm Ileum und bei milder Steatorrhoe.³⁷
- Der Einsatz oral verfügbarer Gallensäuren tierischer Herkunft verbessert zwar die Steatorrhoe, hat aber eine limitierende laxative Wirkung auf das Kolon.³⁸ Dies ist bei der synthetisch gewonnenen Gallensäure Cholylsarcosin nicht der Fall.³⁹

- Bei erhaltenem Kolon in Kontinuum und durch H₂-Atemtest bestätigter bakterieller Überwucherung kann eine gegen gramnegative und anaerobe Keime gerichtete Antibiose das Ausmaß der Diarrhö mindern.⁴⁰
- Besondere Beachtung muss in der Therapie des Kurzdarmsyndroms neben der Energie- und Flüssigkeitszufuhr die Substitution von Mineralien, insbesondere von Magnesium, von Spurenelementen wie Zink und der Vitamine A, D, E, und Vitamin B₁₂ finden.⁴¹

2.3.2 Enterale oder Parenterale Therapie

Falls postoperativ eine enterale Ernährung nicht in ausreichendem Maße möglich ist, muss eine parenterale Zufuhr von Nahrung erfolgen.⁴² Mit dem Ziel ein Perzentilen gerechtes Wachstum (bei Kindern) zu ermöglichen, bzw. im Erwachsenenalter für eine ausgeglichene Stoffwechsellage zu sorgen, werden PatientInnen über längere Zeit stationär in einem Gleichgewicht oraler und parenteraler Ernährung therapiert und streng beobachtet. Während des stationären Aufenthaltes spielen regelmäßige Kontrollen der Ein- und Ausfuhr, der Laborparameter sowie Gewichtskontrollen in kurzen Zeitabständen eine sehr wichtige Rolle. Man kann die somatische Entwicklung durch Kontrolle und Substitution von Nährstoffen, Kalzium, Magnesium etc. stabilisieren und einen Mangelzustand durch Beobachtung der Vitaminspiegel, des Plasma-Eiweiß und der Fettreaktionen verhindern.⁴³

Die parenterale Ernährung kann aber auch viele Komplikationen mit sich bringen wobei diese Komplikationen sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität beeinflussen. Als Ursache der Infektionen stehen bakterielle Translokation aus dem Darm durch die gestörte intestinale Motilität und Katherterinfekte im Mittelpunkt. Die wichtigsten Erreger sind Staphylokokken und Candida. Diese Erreger können zu einer Sepsis, Thrombosen, Osteopathien, Gallen- und Nierensteinen, cholestatischen Hepatopathie, somatischen Entwicklungsstörung und Vielem mehr führen. Bei der cholestatischen Hepatopathie besteht die Gefahr eines Überganges in eine Zirrhose. Es kann auch zur Entstehung von Stenosen und Fisteln des Darmes kommen. Die chirurgische Therapiemöglichkeit bringt für die PatientInnen den Nutzen, dass Stenosen und Fisteln beseitigt werden und eine funktionelle Darmkontinuität

wiederhergestellt werden kann.⁴⁴ Der Erfolg einer parenteralen Ernährung hängt von der Anzahl der auftretenden Komplikationen, von der Ausgangslage, von der Erfahrung der ausführenden Ärzte und vom Compliance der betroffenen PatientInnen ab.

Um die Verweildauer im Krankenhaus zu verkürzen und den PatientInnen eine deutlich höhere Lebensqualität und eine frühzeitigere Resozialisierung zu ermöglichen wird nach der Initialversorgung im Krankenhaus eine Heimparenterale Ernährung (HPE) angestrebt. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass keine weiteren Begleiterkrankungen einen verlängerten Spitalsaufenthalt notwendig machen. Die HPE kann nicht nur beim KDS, sondern auch bei folgenden Krankheiten eingesetzt werden:

- Hochgradige Motilitätsstörungen
- Fehlbildungen des Darmes
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)
- Passagere Peristaltik- oder Resorptionsstörungen⁴⁵

Für eine erfolgreiche Therapie müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt werden:

- die hygienischen Voraussetzungen für eine Infusionstherapie über einen zentralvenösen Zugang
- Bereitschaft der Eltern bzw. PatientInnen zum Einhalten der Hygienemaßnahmen und sowie das Erlernen des Umganges mit der Infusionspumpe
- Genaue Koordination zwischen Mitarbeitern aus verschiedenen Institutionen, betreuenden Personen und Eltern des Kindes
- Mobiler Betreuungsdienst durch Kinderkrankenschwestern mit Erfahrungen aus einer kinderchirurgischen oder pädiatrischen Intensivstation
- Geographische Nähe des Patienten zum betreuenden Akutkrankenhaus ist vorteilhaft, um bei akuten Problemen rasch effektive Hilfe anbieten zu können

Da die Infusionen lediglich nachts für 12 Stunden angelegt werden, können die PatientInnen tagsüber ein annähernd normales Leben ohne größere Einschränkungen führen. Entsprechende Folien zur Abdeckung ermöglichen es den Betroffenen sogar mit Broviac- Katheter baden oder duschen zu gehen.



Abb.2: Baden mit abgedecktem Broviac- Katheter zu Hause

Als venöser Zugang wird in vielen Fällen ein Broviac-Katheter (=subkutan getunnelter Subklaviakatheter) verwendet. Als Alternative bietet sich ein Port- a- cath- System an, wobei der Port unter der Haut platziert wird. Jedoch sprechen eine verbesserte Überwachung des Systems und eine frühzeitige Erkennung beginnender Infektionen für die Anwendung eines Broviac- Katheters.

Die Katheter werden täglich mit 60 iE Heparin ad 10 ml Natriumchlorid gespült, um Verstopfungen des Katheters möglichst vorzubeugen.

Substanz	Dosierung	
Flüssigkeitsbedarf (Gewicht)	< 6a: 80–150 ml/kg	> 6a: 40–80 ml/kg
Flüssigkeitsbedarf (Körperoberfläche)	1800 ml/m ² (Säugling)–1200 ml/m ² (Schulkind)	
Kalorienbedarf/kg (= Ernährungsquotient)	< 6a: 70–120 kcal/kg	> 6a: 50–70 kcal/kg
Glukose (Gluk)	< 6a: 12–15 g/kg	> 6a: 8–12 g/kg
Fett	< 6a: 2–3 g/kg	> 6a: 1–2 g/kg
Aminosäuren (AS)	Berechnungsformel (max 2,5 g/kg): (g Gluk × 4 + g Fett × 10) : 40 = g AS	
NaCl	2–4 mval/kg	
KCl	0,5–2 mval/kg	
Ca-Glukonat	1–2 ml/kg	
Mg-Glukonat	0,2–0,5 ml/kg	
Glukose-1-Phosphat	0,5 mval/kg	
Spurenelemente	z. B. Peditrace-Infusionszusatz [®] 1 ml/kg, (-15 ml)	
Vitamine		
Wasserlöslich:	z. B. Soluvit-Neu [®] 1 ml/kg (-10 ml)	
Fettlöslich (nur bei Fettgabe!):	z. B. Vitalipid-Neu [®] 1 ml/kg (-10 ml)	
Carnitin	z. B. L-Carnitin [®] 10–20 mg/kg	

Abb. 3: Infusionszusammensetzung

Obwohl eine HPE als Therapie des KDS klare Vorzüge und Vorteile gegenüber einer stationären Betreuung aufweist, ist die familiäre Belastung nicht zu unterschätzen. Die Möglichkeit einer psychologischen Betreuung für Familienmitglieder kann bei der Bewältigung etwaiger Probleme sehr hilfreich sein und sollte unbedingt angeboten werden.⁴⁶

2.3.3 Chirurgische Therapie

Erst bei ausbleibenden Therapieerfolgen durch medikamentöse und diätische Maßnahmen werden chirurgische Therapien zur Verlängerung der Passage- und Kontaktzeit, sowie zur Vergrößerung der Resorptionsfläche ins Auge gefasst. Dazu gehören, je nach Ausgangssituation, die Wiederherstellung der Ileocaecalklappenfunktion, das Einsetzen antiperistaltischer Dünndarmsegmente mit einer oral gerichteten Peristaltik, eine Koloninterposition und eine Dünndarmverlängerung durch Längsspaltung. Dünndarmtransplantationen werden in der Praxis nur dann durchgeführt, wenn eine orale bzw. parenterale Ernährung keine zufrieden stellenden Ergebnisse geliefert hat und andere chirurgische Maßnahmen ausgeschöpft sind. Dies ist durch das damit verbundene hohe Komplikations- und Mortalitätsrisiko begründet.⁴⁷ Lillehei hat im Jahr 1966 die erste nicht-experimentelle Transplantation durchgeführt. Diese junge Therapieform

der Transplantation soll bei den PatientInnen mit einem Dünndarmversagen eingesetzt werden.⁴⁸ Die Ergebnisse der Transplantationen werden über das International Intestinal Transplant Registry (www.intestinaltransplant.org) zusammengefasst und ausgewertet. Nach den Daten dieses Institutes wurden bis jetzt weltweit über 1300 Transplantationen durchgeführt. Natürlich kann es wie bei jeder Transplantation zu Komplikationen kommen. Die gefürchtetste Komplikation ist die akute Abstoßung. Die Inzidenz lag früher bei über 85%. Jeder Patient entwickelte im Mittel 2,6 Abstoßungsepisoden und mehr als ein Drittel der Patienten entwickelte eine schwere steroidresistente Abstoßung. Bei schwerer Abstoßung muss wegen der simultan auftretenden Peritonitis rechtzeitig eine Explantation des Dünndarmes in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Verbesserung in der Immunsuppression konnten die Inzidenz und die Schwere der Abstoßung deutlich gesenkt werden.

Nach kombinierter Leber-Dünndarmtransplantation liegt die Inzidenz von akuten Abstoßungen etwas niedriger, sodass entsprechend den experimentellen Ergebnissen von einer Protektion des Dünndarmes durch die Leber ausgegangen werden kann. Ein Monitoring allein der Leber ist jedoch nicht ausreichend, da auch Abstoßungen des Dünndarmes ohne Abstoßung der Leber beobachtet wurden. Wie bei anderen Organen ist die Gefahr von akuten Abstoßungen in der frühen Phase nach Transplantation am größten. Dennoch können schwere Abstoßungen auch im späten Verlauf ohne wesentliche Klinik (Schmerzen und Diarrhöen) unvorhergesehen auftreten. Eine sofortige Diagnostik und Therapie wird hier notwendig. Die Abstoßungsdiagnostik wird anhand international etablierter Kriterien an Dünndarmbiopsien vorgenommen. Biopsien sollten vorzugsweise im Bereich des terminalen Ileums entnommen werden, da hier die Gefahr von Abstoßungen am höchsten ist.⁴⁹ In der frühen Phase nach Transplantation sind vor allem bakterielle und fungale Infektionen gefürchtet.⁵⁰ So stellt die Peritonitis und Sepsis mit ca. 50% die Haupttodesursache dar. Im späteren Verlauf ab dem 2. postoperativen Monat treten vermehrt CMV- und EBV-Infektionen auf.

Diese sind zumeist überimmunsuppressionsbedingt und werden durch Reduktion der Immunsuppression und i.v. Ganciclovir therapiert. CMV- und EBV-Infektionen werden häufiger nach kombinierter Leber-Dünndarmtransplantation oder multivisceraler Transplantation beobachtet als nach isolierter Dünndarmtransplantation. Am höchsten liegt die Inzidenz bei Kindern nach

multivisceraler Transplantation. EBV-Infektionen sollten konsequent therapiert werden, da sie als „Precursor“ für Lymphome angesehen werden. In ca. 10% aller dünn darmtransplantierten Patienten waren Lymphome die Todesursache.⁵¹

Die Abbildung 4 zeigt uns die Schematische Darstellung des Dünndarmtransplantates. End-zu-End-Jejunojejunostomie, End-zu-Seit-Ileocolostomie und Ausleitung des terminalen Ileums als diagnostisches Ileostoma für 6 Monate. Interposition von Spender A. iliaca auf die infrarenale Aorta unter Rekonstruktion von 1 - 3 Mesenterialarterien. Direkte Anastomosierung der Spender V. mesenterica superior auf die V. mesenterica inferior End-zu-Seit.



Abb. 4: Schematische Darstellung des Dünndarmtransplantates

2.3.4 Mechanische Darmverlängerung

Seit einigen Jahren gibt es im Tierversuch einen neuen Ansatz zur Darmverlängerung die mechanische Längsdehnung des Dünndarms.

Literaturübersicht:

Bis jetzt gibt es zum selben Thema 7 Studien, die sich mit der mechanischen Darmverlängerung beschäftigt haben.

1. Die erste Studie aus dem Jahr 2005 mit dem Titel "Longitudinal mechanical tension induces growth in the small bowel of juvenile rats " von S D Safford, A J Freemerman, K M Safford, R Bentley, M A Skinner zielte auf eine Darmverlängerung bei jungen Ratten durch eine mechanische Dehnung des Dünndarms ab. Die Prozedur der mechanischen Darmverlängerung wurde an 50 jungen Ratten durchgeführt, indem ein Darmabschnitt isoliert und ein künstlicher Darmausgang angelegt wurde, wobei in einem der beiden Abzweigungen des Dünndarms das Darmverlängerungsgerät eingeführt wurde und die zweite Abzweigung zur Kontrolle diente. Nach 30-tägiger Anwendung dieser Methodik wurde das experimentelle, das Kontroll und das in-situ- Segment des Dünndarms auf Länge, Gewicht, Histologie und Dissacharidase Enzymaktivität evaluiert. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die mechanische Spannung die Dünndarmlänge auf 149% steigerte, der verlängerte Darmteil auch ein größeres Gesamtgewicht (218%), mehr Mukosagewicht (122%) und eine gesteigerte Proteinmasse (164%) im Vergleich zum Kontrollteil aufzuweisen hatten. Histologisch konnte eine erhöhte Dicke der muscularis Propria im verlängerten Darm im Vergleich zum Kontrollabschnitt festgestellt werden (200%). Funktionell fand man eine erhöhte totale Dissacharidaseaktivität im verlängerten Darmteil. Das bedeutet, dass mechanische Spannung eine Steigerung des Längenwachstums, des Gewichts, der Mukosa und der Proteinmasse erzeugt und auch zahlreiche positive Auswirkungen auf histologische und funktionelle Entwicklungsvorgänge zur Folge hat.

2. Diese Studie von Paul C.Y. Chang, Julianne Mendoza, Jinyoung Park, Mandy M. Lam Benjamin Wu, James B. Atkinson, James C.Y. Dunn mit dem Titel "Sustainability of mechanically lengthened bowel in rats" aus dem Jahr 2006 versuchte zu evaluieren, ob die Nachhaltigkeit und die Beibehaltung von Struktur und Funktion mechanisch verlängerten Dünndarmgewebes auch nach Entfernung der Dehnungshilfen gegeben sind. Es wurden bei 20 Ratten 1,5cm lange Jejunalsegmente isoliert und mit einer Schraube 3 mal die Woche 5mm gedehnt bis sich der isolierte Teil um 3 cm verlängert hatte. Danach wurde die Schraube entfernt und nach 3 Wochen eine Analyse des Jejunalsegments vorgenommen, die die Länge der Segmente verglich. Die Untersuchung ergab, dass das verlängerte Dünndarmsegment sowohl seine Länge als auch die Dicke der Muskulatur, die Phosphatase- und Laktaseaktivität, sowie die Struktur der Zotten nach Entfernung der Schraube beibehalten hat. Damit wurde bestätigt, dass mechanische Kraft eine nachhaltige Verlängerung des isolierten Darmsegments bei Ratten mit erhaltener Funktion erzeugt.

3. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2006 von Julianne Mendoza, M.D., Chia-yu Chang, MBChB, Carrie L. Blalock, M.S., James B. Atkinson, M.D., Benjamin M. Wu, D.D.S., Ph.D., and James C.Y. Dunn, M.D., Ph. D. mit dem Titel "Contractile Function of the Mechanically Lengthened Intestine" hat die Beurteilung und Bewertung der kontraktilen Funktion des mechanisch verlängerten Jejunums bei Nagetieren zum Ziel. Zu diesem Zweck wurden 3 Gruppen von Ratten bestehend aus normalem Jejunum, isoliertem Jejunumsegment ohne mechanische Verlängerung und isoliert verlängertem Jejunumsegment auf deren kontraktilen Funktion untersucht. Die isometrische Kontraktion der Jejunumsegmente wurden mittels Organbädern für spontane Aktivität und Reaktion auf Kaliumchlorid und cholinerge Carbachol ermittelt. Die Untersuchung ergab, dass die Antwort auf die pharmakologische Stimulation in der normalen Gruppe größer ist als in den isolierten Gruppen. Der Zusatz von verlängernder mechanischer Kraft zur Dehnung des isolierten Jejunumsegments hat keine weiteren Einwirkungen auf diesen Unterschied.

4. Eine andere Studie aus demselben Jahr von Ariel U. Spencer, MDa, Xiaoyi Sun, MDPHda, Mohammed El-Sawaf, MDa, Emir Q. Haxhija, MD, PhDa, Diann Brei, PhDb, Jonathan Luntz, PhDb, Hua Yang, MD, PhDa, and Daniel H. Teitelbaum, MDa,c mit dem Titel "Enterogenesis in a clinically feasible model of mechanical smallbowel lengthening" beschäftigt sich mit der klinisch anwendbaren Technik der Enterogenese und beschreibt die Dünndarmfunktion in diesem Modell mit Schweinen als Versuchstiere. Isolierte Darmsegmente wurden mechanisch mit einem intraluminalen Gerät sieben Tage lang gedehnt, während die Kontrollsegmente nicht gedehnt wurden. Danach wurden die Morphologie, die Histologie und die epitheliale Proliferation beurteilt. Absorption und epitheliale Barrierefunktion wurden in einer Ussingkammer untersucht. Als Ergebnis kam heraus, dass die gedehnten Dünndarmsegmente deutlich länger waren als die Kontrollsegmente und eine fast 2-fach größere Oberfläche hatten und eine höhere Mukosadicke aufwiesen. Die Barrierefunktion war intakt und der Anstieg der Zellproliferation verdoppelt. Mechanische Dehnung erzeugt geringes Dünndarmwachstum, während auch die Funktion aufrechterhalten wird. Diese Studie hat gezeigt, dass das beschriebene Gerät auch in der Klinik unmittelbare Anwendung finden könnte.

5. Die fünfte Studie aus dem Jahr 2006 von Devin P. Puaponga, Benjamin M. Wub, Mandy M. Lamb, James B. Atkinsonb, James C.Y. Dunn mit dem Titel "Distension enterogenesis: increasing the size and function of small intestine" bezweckt die Evaluierung der Durchführbarkeit einer Dünndarmverlängerung durch Anwendung von Kochsalzinfusionen unter Beibehaltung der intestinalen enzymatischen Funktion. Bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden 3cm lange Jejunumsegmente isoliert, die am distalen zugenäht und am proximalen Ende durch einen Katheter mit Kochsalzinfusion aufgefüllt wurden. Das Gewicht und die Länge der Segmente wurden präoperativ und anschließend nach der Behandlung gemessen und die Histologie und die Enzymaktivität des isolierten Segments bestimmt, um Vergleiche mit dem normalen Jejunum zu machen. Durch die Dehnung mit Kochsalzlösung erzielte man einen Anstieg der Länge mit 32%. Das Gewicht- Längenverhältnis ist signifikant gestiegen, während das

Gewicht- Proteinverhältnis unverändert blieb. Die spezifischen Aktivitäten von alkalischen Phosphatase und Laktase wurden von der Kochsalzlösung nicht angegriffen, doch aufgrund des erhöhten Gewichts und der Verlängerung des Jejunumsegments wurde die totale Segmentenaktivität für beide Enzyme signifikant erhöht. Die Kochsalzinfusion scheint eine funktionierende Methode zur Verlängerung des Dünndarms zu sein, ohne die enzymatische Funktion zu gefährden und kann in Zukunft möglicherweise als neue Methode zur Behandlung von PatientInnen mit KDS angesehen werden.

6. Eine Studie aus dem Jahr 2007 von James C.Y. Dunn, Mandy M. Lam, Edward Lee namens "Increased expression of insulin-like growth factor in intestinal lengthening by mechanical force in rats" stellt die Hypothese auf, dass das Längenwachstum des Dünndarms durch die Anwendung einer axial mechanischen Dehnkraft mit einer verstärkten Expression des Insulin-Growth-Faktors im Jejunum korreliert. Es wurde eine Isolation von 1,5cm langen Segmente des Jejunums an erwachsenen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt, die für 3 Wochen durch eine mechanische Kraft verlängert wurden beziehungsweise ohne Behandlung blieben und danach durch die quantitative Polymerasekettenreaktion und die Immunofluorescence für die Expression des Insulin-Growth-Faktors analysiert. Während die rein isolierten Segmente keine Änderungen in der Länge aufwiesen, verdoppelten die isoliert gedehnten Segmente ihre Ausgangslänge. Beide Gruppen steigerten ihre Muskeldicke um 5 Falten verglichen mit dem normalen Jejunum. Der Insulin-Growth-Faktor ist möglicherweise ein wichtiges Signal induziert durch die angewandte Axialkraft, dass ein Längenwachstum des Dünndarms vermittelt.

7. Die letzte und aktuellste Studie aus dem Jahr 2009 von Shant Shekherdimian, MD, Andrew Scott, Andrea Chan, and James C. Y. Dunn, MD, PhD mit dem Titel "Intestinal lengthening in rats after massive small intestinal resection" bewertet die Durchführbarkeit einer Dünndarmverlängerung bei Ratten nach einer umfangreichen Dünndarmresektion. An weiblichen Ratten wurde 6 Wochen nach einer unterzogenen Dünndarmresektion mechanische Dehngeräte mit beziehungsweise ohne allmählicher verlängernder Wirkung in isolierten Darmsegmenten platziert. Nach 3 Wochen hatten sich die isolierten Segmente, die mechanisch verlängert wurden, in ihrer Länge mehr als verdoppelt. Auch die gesamte alkalische Phosphataseaktivität war bei den isolierten, gedehnten Segmenten mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu den rein isolierten Darmteilen. Dementsprechende Unterschiede zeigten sich auch bei der totalen Laktaseaktivität und der Dicke der glatten Muskelzellen. Den Ergebnissen zu Folge kann man darauf schließen, dass eine mechanische Dünndarmverlängerung auch bei Dünndarmsegmenten nach extensiver Dünndarmresektion Wirkung zeigt. Weiters erreicht man eine Erhöhung der totalen alkalischen Phosphataseaktivität und eine Erhaltung der gesamten Laktaseaktivität. So ist die mechanische Darmverlängerung laut dieser Studie möglicherweise eine nützliche Technik, um die Länge des Dünndarms von Patienten mit KDS zu optimieren.

3 Die Studie

Das Ziel unserer Studie war die Verbesserung der Methodik zur intestinalen Dehnung bei Ratten, um neue Kenntnisse auf dem Gebiet der chirurgischen Therapie des KDS zu ermöglichen. Dabei wurde zunächst nach der von Dunn beschriebenen und publizierten Methode vorgegangen und die jeweiligen Zwischenergebnisse kritisch analysiert. Bei den darauf folgenden Versuchstieren wurden die vorangegangenen Ergebnisse beim Versuchsaufbau berücksichtigt und die Methodik somit schrittweise verbessert.

3.1 Methodik

3.1.1 Versuchstiere

Insgesamt wurden 24 weibliche Sprague-Dawley-Ratten in die Versuchsreihe aufgenommen. Das Gewicht der Ratten variierte zwischen 250 und 300g (Durchschnittsgewicht 283g).

Bis zum Zeitpunkt der Operation wurden die Ratten in Käfigen zusammen mit mehreren Ratten gehalten und mit Nager-Festfutter (Fa. Tagger) sowie Leitungswasser versorgt.

3.1.2 Narkose

Am OP-Tag wurden die Ratten aus dem Käfig in eine Narkosekammer gesetzt, welche ca. 5 Minuten lang mit einem Gemisch aus Sauerstoff und 4% Isofluran vorgeflutet wurde.

Das Erreichen einer adäquaten Narkosetiefe wurde anhand der Herzfrequenz, der Atemfrequenz und -tiefe überwacht. Bei Absinken der Atemfrequenz auf ca. 30 tiefe Atemzüge/Minute wurde das Versuchstier auf einer Wärmematte bei konstant 37° in Rückenlage platziert und eine Thermosonde zur Temperaturüberwachung rektal eingeführt. Das Narkosegemisch wurde je nach Gewicht der Ratte adaptiert, und variierte zwischen 1.6 und 2.1% Isofluran. Die Beatmung erfolgte mittels einer speziellen Atemmaske, die über Mund und Nase der Ratte gestülpt wurde.

3.1.3 OP- Technik

Daraufhin wurde die Abdominalregion mit einem elektrischen Rasierer vorbehandelt und in diesem Bereich anschließend eine Enthaarungscreme (Veet Kamille) aufgetragen. Während der Einwirkzeit von 15min wurde zur Schmerztherapie eine zusätzliche subkutane Injektion von 10mcg/kg Burprenorphin (Temgesic) durchgeführt; die antibiotische Prophylaxe erfolgte durch subkutane Gabe von Caprofen (Rimadyl) 5mg/kg sowie Enrofloxacin (Baytril) 7,5mg/kg.

Nach Entfernung der Haare im OP-Gebiet durch den der Enthaarungscreme beigegefügten Schaber wurde die Haut mit Polyvidon-Jod-Lösung (Betaisodona-Lösung) sterilisiert.

Es erfolgte eine mediane Laparotomie. Nach Aufsuchen des Coecums wurden die Darmschlingen nach proximal verfolgt und einer Darmschlinge im mittleren Dünndarm vorgelagert (Abb. 5).



Abb. 5: Auswahl des Darmabschnittes

Aus diesem Darmabschnitt wurde ein ca. 1.5cm langer, vaskularisierter Dünndarmteil isoliert und am Gefäßstiel hängend mobilisiert. Zunächst wurde der Restdarm mit sero-muskulären Einzelknopfnähten re-anastomosiert, wobei resorbierbares Nahtmaterial der Stärke 5.0 (Vicryl-rapid) verwendet wurde. Das distale Ende des isolierten Dünndarmes wurde blind verschlossen (Vicryl-rapid 5.0). In weiterer Folge wurde durch eine kleine Inzision eine 4cm lange und 3mm im Durchmesser haltende Edelstahl-Schraube von Außen durch die Bauchwand platziert. Im Inneren der Bauchhöhle wurde eine entsprechende Mutter ca. 5mm weit aufgeschraubt und das scharfkantige Ende der Schraube mittels einer speziellen Kunststoff-Kappe abgedeckt, die ansonsten zur Sicherung der Instrumentenspitzen im Rahmen des Sterilisationsvorganges verwendet wird. Das proximale Ende isolierten Dünndarmstückes wurde nun über die mittels Kappe abgedeckte Schraube samt Mutter gestülpt und am Inneren der Bauchwand fixiert. Diese Annahrt erfolgte ebenfalls mit mehreren Vicryl rapid 5.0 Einzelknopfnähten. Es wurde darauf geachtet, dass der versorgende Mesenterial-Anteil nicht torquiert oder abgeknickt gelagert wurde. Die Schraube wurde nun von Außen soweit vorgedreht, dass sich der isolierte Darmanteil unter leichter Spannung aufrichtete (Abb. 6).

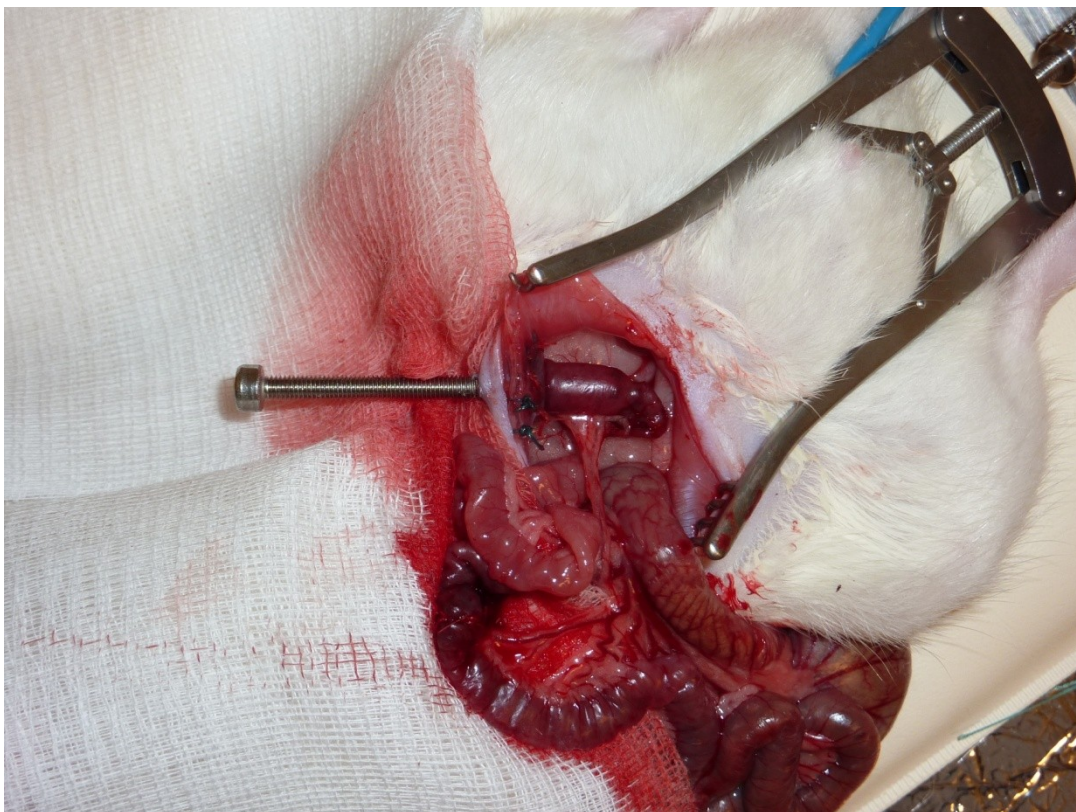


Abb. 6: Isoliertes Darmstück mit Schraube und Gefäßstiel

Es erfolgte der schichtweise Bauchwandverschluss mit Vicryl 4.0 Einzelknopfnähten, die Hautnaht erfolgte mit intracutaner Caprosyn 6.0 Fortlaufnaht (Abb. 7).



Abb. 7: Ratte mit Schraube beim Aufwachen

Postoperatives Procedere: Postoperativ wurde der Beatmungsschlauch mit Sauerstoff geflutet und das Versuchstier bei Ansteigen der Herz- bzw. Atemfrequenz in einen Einzelkäfig gelegt.

Die postoperative Ernährung erfolgte zunächst mit dem bereits präoperativ verwendeten Trockenfutter.

Die Schmerztherapie und die antibiotische Prophylaxe wurden für einen Zeitraum von 4 Tagen fortgesetzt.

3.2 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 5 Gruppen von Versuchstieren untersucht:

3.2.1 Erste Gruppe (n=8):

Bei dieser ersten Gruppe von Versuchstieren (n=8; Abb. 8) wurde nach der ursprünglich beschriebenen Methodik und in der Originalpublikation von Dunn dargestellten Abbildung vorgegangen. Es erfolgte daher keine Antibiotikagabe. Alle Versuchstiere schafften es innerhalb weniger Tage, die Schraube durch ständige Manipulation meist samt der Mutter aus dem OP-Bereich zu entfernen. Dabei verletzten sich die Tiere teilweise selbst oder starben an Wundinfektionen bzw. Darmabknickungen durch Adhäsionen.

Überleben: 3-5 Tage

Obduktion: Infektion, Adhäsionen, Wunddehiszenzen

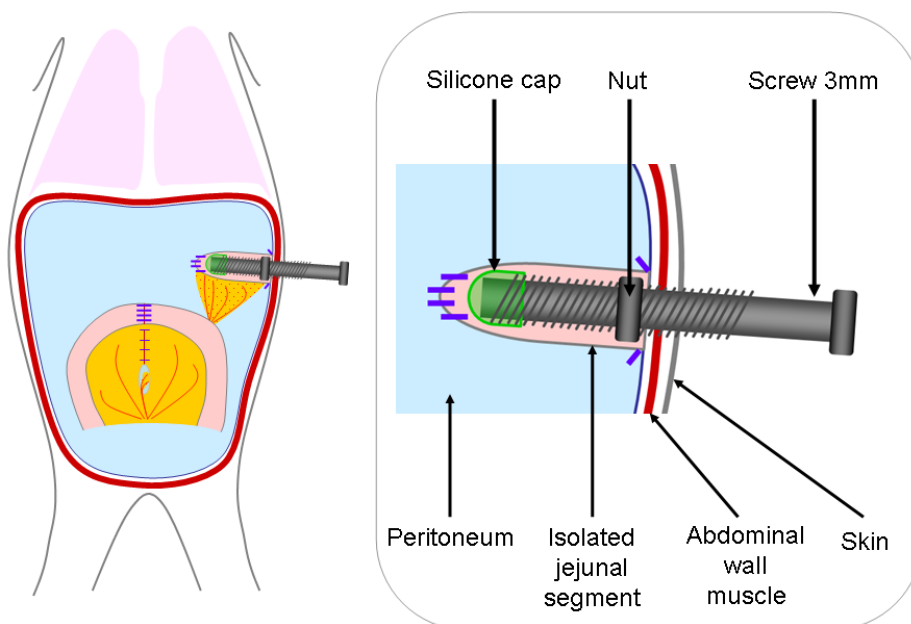


Abb. 8: Schematische Darstellung der OP-Methode bei Gruppe 1

3.2.2 Zweite Gruppe (n=4):

Bei dieser Versuchsreihe wurde versucht, durch Einnähen der Tiere in einen Nylonstrumpf (Kopf, Arme und Beine waren frei) die Manipulation an der Schraube zu verhindern (Abb. 9). Zusätzlich wurde bei 2 dieser Tiere eine Beilagscheibe innen an der Bauchwand unterlegt, um die Auflagefläche der Mutter zu vergrößern und das Herausreißen zu verhindern. Alle 4 Tiere schafften es jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden, den Anzug auszuziehen und die überstehende Schraube ähnlich wie bei der Gruppe 1 zu entfernen. Dabei schafften es die Tiere mit zusätzlicher Beilagscheibe, die Schraube herauszudrehen, so dass die Mutter und die Beilagscheibe im Körper verbleiben sind und die Schraube extra im Käfig aufgefunden wurde.

Überleben: 3-5 Tage

Todesursachen: siehe Gruppe 1



Abb. 9: Ratte mit Schutzanzug

3.2.3 Dritte Gruppe (n=4)

Um die Entfernung der Schrauben durch die Ratten zu verhindern, wurden in dieser Gruppe die Schrauben erstmals subcutan platziert (Abb. 10); zusätzlich wurde zum Schutz gegen mögliche Infektionen im OP-Gebiet die oben beschriebene Antibiotikagabe durchgeführt. Weiterhin wurde normales Trockenfutter verabreicht. Überleben: 8-11 Tage

Todesursache: Mechanischer Ileus durch Nahrungsstau im Anastomosenbereich, in erster Linie als Folge des Trockenfutters, eventuell auch in Folge von Anastomosenstenosen.

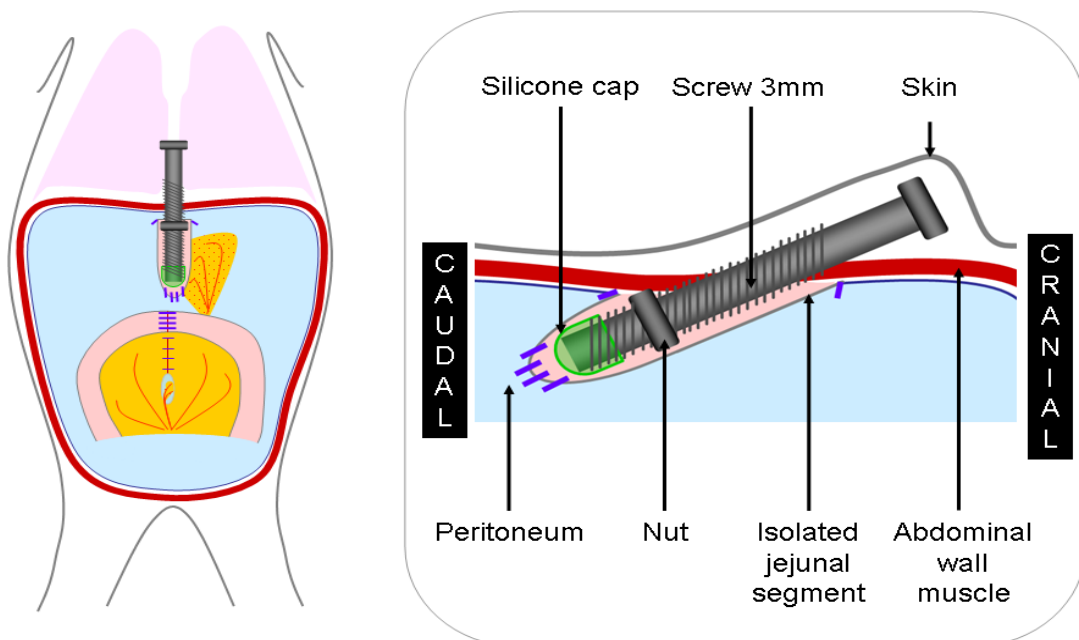


Abb. 10: Subcutane Platzierung der Schrauben

3.2.4 Vierte Gruppe (n=6)

Die Schrauben wurden wie bei der 3. Gruppe subcutan platziert und eine perioperative Antibiotikaphylaxe durchgeführt. Zusätzlich erfolgte jedoch noch eine perioperative Nahrungsumstellung: Es wurden pürierte Früchte (Babynahrung) für 7 Tage verabreicht, danach wurde schrittweise auf Tagger Festfutter umgestellt.

Wir verzeichneten 2 Todesfälle durch Adhäsionsileus am Tag 11 und 13, ansonsten überlebten die Versuchstiere 20 Tage, danach Euthanasie (n=4). Bei diesen Tieren wurde der verlängerte Darmabschnitt zur histologischen Untersuchung entnommen (Abb. 11).

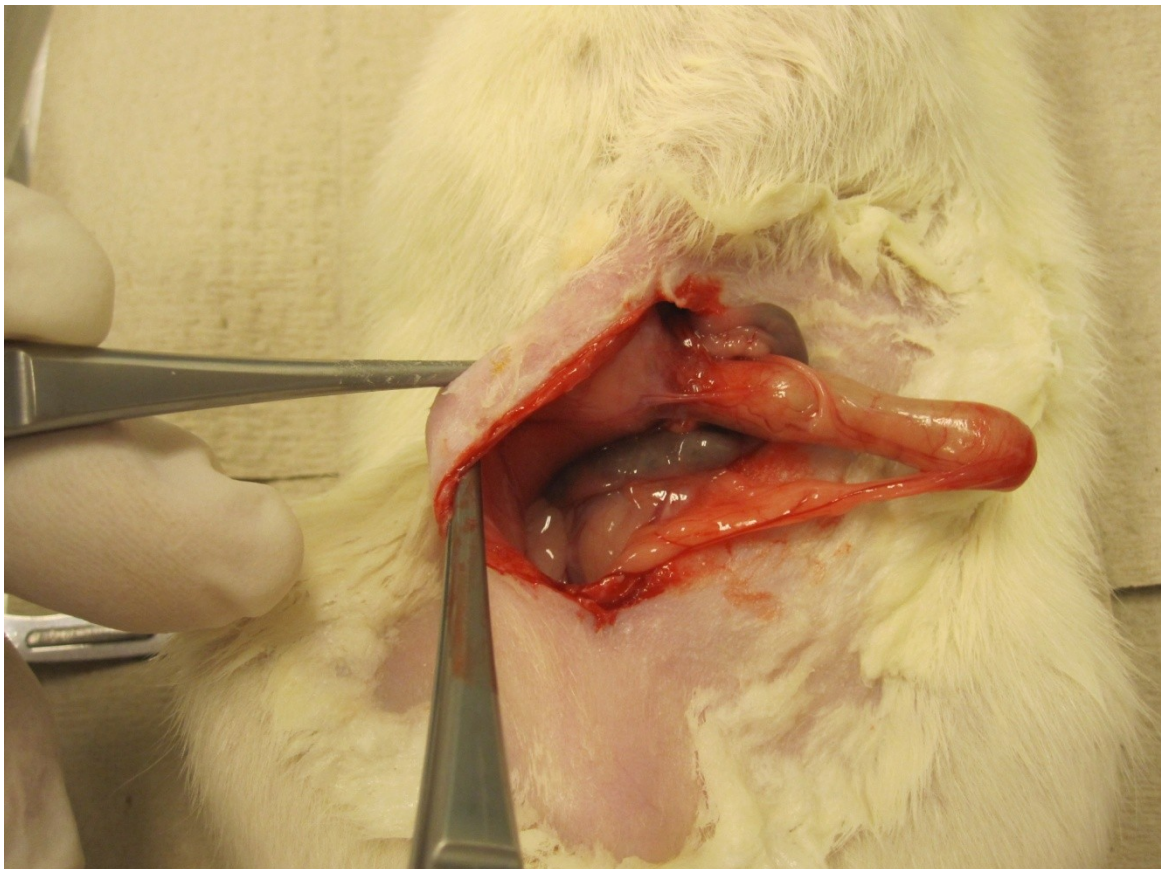


Abb. 11: Verlängerter Darmanteil mit Schraube

3.2.5 Fünfte Gruppe (n=2)

Diese Tiere wurden nach der Methodik der Gruppe 4 behandelt; allerdings wurden sie nicht nach 20 Tagen euthanasiert, sondern es wurde das mechanisch verlängerte Darmstück re-implantiert.

Die Tiere überlebten nach erfolgreicher Replantation für 14 Tage; danach trat an einem Wochenende ein technisches Problem mit der Käfigbelüftung in der ACF (Animal Care Facility) auf und die Tiere verendeten ebenso, wie zahlreiche weitere Tiere aus anderen Versuchsreihen.

Die genaue Todesursache ist unbekannt (vermutlich Sauerstoffmangel), bei der Obduktion unserer beiden Ratten waren keine Darmstenosen im Anastomosenbereich oder Hinweise auf eine sonstige adhäsionsbedingte Wegsamkeitsstörung erkennbar.

3.2.6 Histologie

Der verlängerte Darm wirkte bereits intraoperativ deutlich wandstärker als der danebenliegende Darm, der in den normalen Verdauungsprozess eingebunden war. Wir untersuchten sowohl den verlängerten Darm als auch den normalen Darm histologisch: Im Vergleich zum normalen Rattendarm zeigte der verlängerte Darm eine deutlich verdickte Muscularis bei gleichzeitiger Atrophie der Zotten.

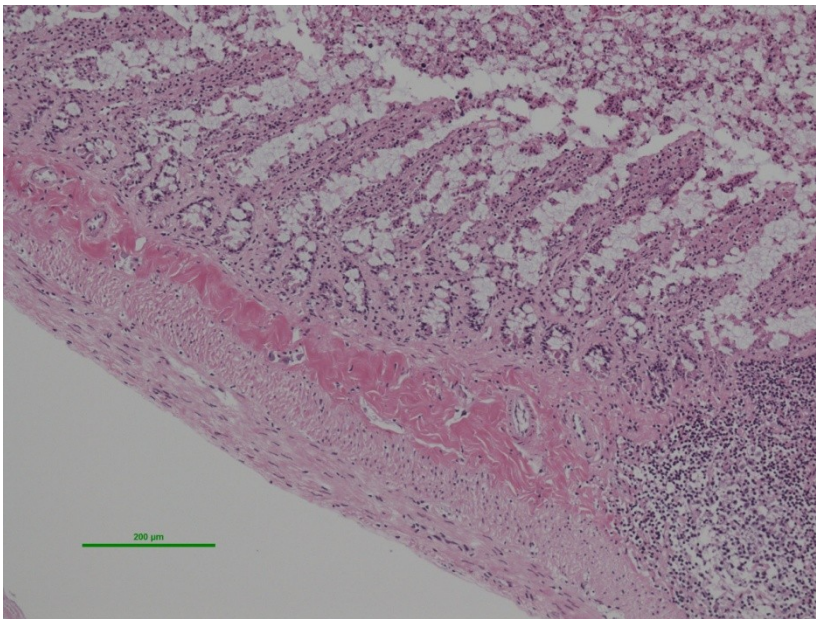


Abb. 12: Normaler Dünndarm der Ratte mit hoch aufgebauten Zotten und zarter Muscularis

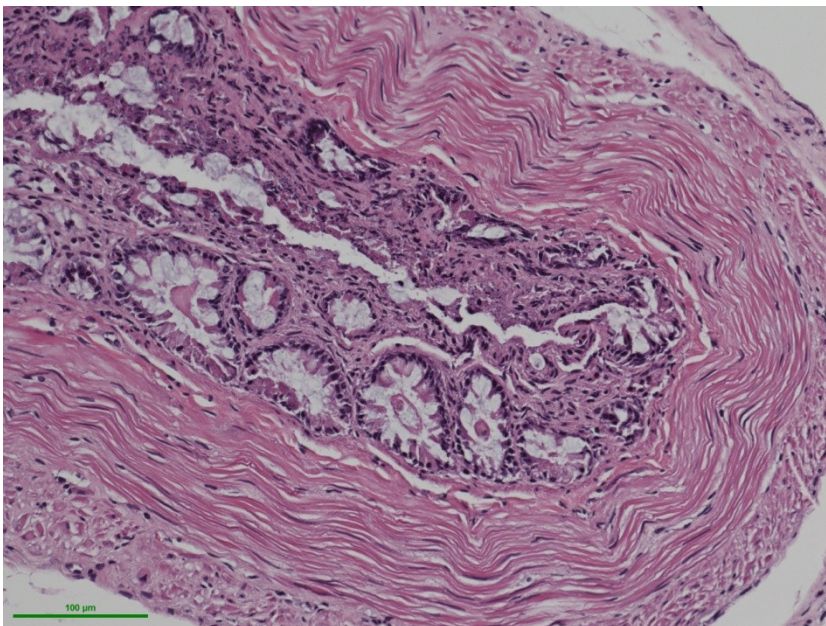


Abb. 13: Dünndarm nach Verlängerung mit verdickter Muscularis und Zottenatrophie

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Unsere Studie zeigt, dass die mechanische Darmverlängerung im Rattenmodell erfolgreich durchgeführt werden kann. Leider konnten wir anfänglich die in den bereits veröffentlichten Publikationen beschriebenen Ergebnisse nicht unmittelbar nachvollziehen und unsere ersten Versuchstiere entfernten sich die Schrauben durch Herausbeißen oder Herausdrehen oder sie starben an Infektionen oder Adhäsionen.

Unsere anfänglichen Misserfolge veranlassten uns zur Kontaktaufnahme mit Prof. Dunn (einem der Erstbeschreiber der Technik). Dieser bestätigte uns, dass die Drop-out-Quote im Rahmen seiner Versuchsreihen ebenfalls sehr hoch sei und nur einzelne Versuchstiere die Darmverlängerung überleben würden. Aus seiner Sicht seien ebenfalls Probleme mit der Schraubenentfernung durch die Ratten selbst und Adhäsionen die Hauptursache für die geringe Überlebensrate der Tiere. Dies veranlasste uns zur Suche nach einer optimierten Methodik, da eine Überlebensrate von ca. 1:10 (laut Dunn) inakzeptabel erschien.

Die Ratten sind offensichtlich äußerst geschickt im Entfernen von Fremdkörpern, wenn diese von außen zugänglich sind. Daher wurde zunächst versucht, die überstehenden Schrauben abzudecken. Der dabei eingesetzte „Anzug“ wurde aber von den Ratten ebenfalls als Fremdkörper empfunden und innerhalb weniger Stunden abgelegt. Anschließend begannen die Ratten sofort, die Schrauben zu entfernen, was problemlos innerhalb weniger Tage gelang.

Dies führte uns zur Überlegung, die Schrauben unzugänglich für die Versuchstiere in der Subcutis zu platzieren. Dadurch wurde die Entfernung erfolgreich verhindert, zusätzliche Antibiotikagaben bekämpften erfolgreich mögliche perioperative Infektionen. Dennoch mussten wir erkennen, dass einige Tiere vorzeitig verendeten; die Obduktionen ergaben Hinweise auf einen Futterstau im Bereich der Darmanastomosen. In Gesprächen mit Tierärzten konnte aber dafür eine Lösung gefunden werden, die dieses Problem erfolgreich verhindern kann: Durch Umstellung der perioperativen Ernährung von Trockenfutter auf püriertes Obst traten diese Probleme nicht mehr auf.

Unsere histologischen Befunde (Hypertrophie der Muskularis; Villusatrophie) stimmten mit den Ergebnissen der Voruntersucher überein. Wodurch diese Muskelhypertrophie verursacht wird, bleibt vorerst unklar. Es muss in weiteren Versuchsreihen auch geklärt werden, wie sich der Re-implantierte Darm anatomisch und funktionell verhält, welche Resorptionskapazität durch die Verlängerung gewonnen wird und ob sich die Muskelverdickung auf die Transportfähigkeit des Darmes auswirkt bzw. zurückbildet.

4.2 Schlussfolgerungen

Welche Schlussfolgerungen ergeben sich also aus unserer Versuchsreihe?

1. Die bisher beschriebene Methodik zur mechanischen Darmverlängerung ist mit einer hohen Mortalität der Versuchstiere verbunden und somit zumindest im Rattenversuch ungeeignet.
2. Die hohe Drop-out Quote liefert eine Erklärung dafür, warum sich diese Versuchsanordnung trotz interessanter Möglichkeiten zur weiteren Forschung am verlängerten Darm nicht durchsetzen konnte.
3. Unsere Modifikationen führen zu einer wesentlich verbesserten Überlebensrate und machen dieses Modell zu einer kostengünstigen Basis für Forschungsarbeiten am mechanisch verlängerten Darm.
4. Unsere erfolgreiche Replantation des verlängerten Darmanteils zeigt, dass dieses Darmstück weiterhin funktioniert und somit zur Therapie des KDS beim Menschen eingesetzt werden könnte.
5. Die funktionellen Untersuchungen des verlängerten Darmes sowie die Transferierung der Versuchsanordnung auf ein Großtiermodell sind die logischen nächsten Schritte; allerdings setzt dies eine weitere Modifikation der Technik voraus, da eine Verlängerung des Darmes bei größeren Versuchstieren mit Schrauben nicht sinnvoll erscheint. Besser wäre in diesem Zusammenhang die Entwicklung einer (möglichst von außen steuerbaren) implantierbaren Apparatur zur mechanischen Dehnung von Darmabschnitten.

5 Literaturverzeichnis

- ¹ Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, De Potter S, Maurage C, Lortat-Jacob S, Martelli H, Nihoul-Fekete C, Ricour C. *J Pediatr*. 1991 Jul;119(1 Pt 1):18-23
- ² Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klein Wochenschr* 2007;119:564-569
- ³ Straus E, Gerson CD, Yalow RS. Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1974;66:175-180
- ⁴ Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:879-893
- ⁵ Mughal M & Irving M. Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. *Lancet* 1986; ii:383-387
- ⁶ Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:879-893
- ⁷ Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien Klein Wochenschr* 2007;119:564-569
- ⁸ Straus E, Gerson CD, Yalow RS. Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1974;66:175-180
- ⁹ Rickham PP. Massive intestinal resection in newborn infants. *Annals of the Royal College of Surgeons* 1967; 41:480-485
- ¹⁰ Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:S5-S15
- ¹¹ Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud JC, Matuchansky C. Longterm survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;117:1043-1050
- ¹² Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, Beaugier L, Ngo Y, Malafosse M, Parc R, Le Quintrec Y, Gendre JP. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:275-280
- ¹³ Krähenbühl L, Büchler MW. Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Kurzdarmsyndromes. *Chirurg* 1997; 68: 559–67
- ¹⁴ Schiller L. Diarrhea following small bowel resection. In: Bayless T, Hanauer S (ed). *Advanced Therapy of Inflammatory Bowel Disease*. B. C. Decker Inc., Hamilton, London, 2001.
- ¹⁵ Szczygiel B, Jonkers-Schuitema C. Nutritional support in extensive gut resections (short bowel). In: Sobotka L (ed). *Basics in clinical nutrition*. Galen, Prag, 2. Auflage, 2000.
- ¹⁶ Pietsch M, Krejs G. Kurzdarmsyndrom. In: Siewert R, Harder F (ed). *Chirurgische Gastroenterologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,

2. Auflage, 1990.

¹⁷ Malik A, Westergaard H. Short bowel syndrome. In: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M (ed). *Gastrointestinal and Liver Disease*. Saunders, Philadelphia, 7. Auflage, 2002, Kapitel 92.

¹⁸ Szczygiel B, Jonkers-Schuitema C. Nutritional support in extensive gut resections (short bowel). In: Sobotka L (ed). *Basics in clinical nutrition*. Galen, Prag, 2. Auflage, 2000.

¹⁹ Keller U, Meier R, Bertoli S. *Klinische Ernährung*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1992

²⁰ Suter P. *Checkliste Ernährung*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002

²¹ Schauder P. Erfassung und Beurteilung des Ernährungszustands. In: Schauder P, Ollenschläger G (Hrsg.). *Ernährungsmedizin, Prävention und Therapie*, 1. Auflage. Urban & Fischer, München-Jena, 1999; 11–29

²² Schauder P. Erfassung und Beurteilung des Ernährungszustands. In: Schauder P, Ollenschläger G (Hrsg.). *Ernährungsmedizin, Prävention und Therapie*, 1. Auflage. Urban & Fischer, München-Jena, 1999; 11–29

²³ Suter P. *Checkliste Ernährung*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002

²⁴ van de Kamer JH, Ten Bokel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949; 177: 347

²⁵ Gruy-Kapral C, Little KH, Fordtran JS et al. Conjugated bile acid replacement therapy for short bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116: 15.

²⁶ Peled Y, Doron O, Laufer H et al. D-Xylose absorption test. Urine or blood? *Dig Dis Sci* 1991; 36: 188

²⁷ Hammer HF, Petritsch W, Krejs GJ. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion, the severity of lactose malabsorption and the disease prevalence on the usefulness of lactose hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 137–41

²⁸ Högenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new genetic test compared to lactose hydrogenbreath test for the diagnosis of acquired primary lactase deficiency. 2004; in press

²⁹ Liebe S. Operationsfolgezustände. In: Hahn E, Riemann J (ed). *Klinische Gastroenterologie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000

³⁰ Jeejeebhoy KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *CMAJ* 2002;166:1297-1302

³¹ Rodrigues CA, Lennard-Jones JE, Thompson DG, Farthing MJ. The effects of octreotide, soy polysaccharide, codeine and loperamide on nutrient, fluid and electrolyte absorption in the short-bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1989;3:159-169

-
- ³² Nightingale JM, Walker ER, Farthing MJ, Lennard-Jones JE. Effect of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:405-412
- ³³ Dharmasathaphorn K, Gorelick FS, Sherwin RS, Cataland S, Dobbins JW. Somatostatin decreases diarrhea in patients with the short-bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1982;4:521-524
- ³⁴ Kusuhara K, Kusunoki M, Okamoto T, Sakanoue Y, Utsunomiya J. Reduction of the effluent volume in high-output ileostomy patients by a somatostatin analogue, SMS 201-995. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:202-205
- ³⁵ O'Keefe SJ, Haymond MW, Bennet WM, Oswald B, Nelson DK, Shorter RG. Longacting somatostatin analogue therapy and protein metabolism in patients with jejunostomies. *Gastroenterology* 1994;107:379-388
- ³⁶ Messing B, Joly F, Jeppesen PB. Short Bowel Syndrome. In: Bozzetti F, Staun M, and Van Gossum A, eds. *Home parenteral nutrition*. 1 ed. Wallingford: CABI, 2006:57-78
- ³⁷ Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology* 1972;62:918-934
- ³⁸ Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci* 1992;37:929-933
- ³⁹ Heydorn S, Jeppesen PB, Mortensen PB. Bile acid replacement therapy with cholylsarcosine for short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:818-823
- ⁴⁰ Attar A, Flourie B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruzniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117:794-797
- ⁴¹ Jeejeebhoy KN. Small bowel failure: causes and current treatment options. In: Grant W, ed. *Small Bowel Transplantation*. London: Edward Arnold, 1994:1-8
- ⁴² Kretz FJ, Beushausen Th. *Das Kinder-Notfall-Intensiv-Buch*. Verlag Urban & Schwarzenberg, München, 1997; 214
- ⁴³ Krähenbühl L, Büchler MW. Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Kurzdarmsyndromes. *Chirurg* 1997; 68: 559-67
- ⁴⁴ Okada Y, Klein NJ, van Saene HKF, Webb G, Holzel H, Pierro A. Bactericidal activity against coagulase-negative Staphylococci is impaired in infants receiving long-term parenteral nutrition. *Ann Surg* 2000; 231: 276-81
- ⁴⁵ Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, Wick DM, Zinsmeister AR. Survival of home parenteral nutrition treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 217-22

-
- ⁴⁶ Krähenbühl L, Büchler MW. Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Kurzdarmsyndromes. *Chirurg* 1997; 68: 559–67
- ⁴⁷ Ladefoged K, Hesso I, Jarnum S. Nutrition in Short-Bowel Syndrome. *Scand J Gastroenterology* 1996; 31 (Suppl): 122–31
- ⁴⁸ Lillehei RC, Idezuki Y, Feemster JA, Dietzman RH, Kelly WD, Merkel FK, Goetz FC, Lyons GW, Manax WG. Transplantation of stomach, intestine, and pancreas: experimental and clinical observations. *Surgery* 1967;62:721-741
- ⁴⁹ Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, Demetris A. Pathology of human intestinal Transplantation. *Gastroenterology* 1996;110: 2009-2012
- ⁵⁰ Asfar S, Atkinson P, Ghent C et al. Small bowel transplantation. A life saving procedure for selected patients with intestinal failure. *Digestive Diseases and Science* 1996; 41: 875-833
- ⁵¹ Nalesnik MA. Clinicopathologic characteristics of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Recent Results Cancer Res* 2002; 159: 9-18